

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036445**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

2020.11.11

(21) Номер заявки

201891303

(22) Дата подачи заявки

2016.12.20

(51) Int. Cl. *C07D 487/04* (2006.01)*A61K 31/519* (2006.01)*A61P 9/00* (2006.01)*A61P 9/10* (2006.01)*A61P 9/12* (2006.01)*A61P 9/04* (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 4-АМИНО-2-(1Н-ПИРАЗОЛО[3,4-Ь]ПИРИДИН-3-ИЛ)-6-ОКСО-6,7-ДИГИДРО-5Н-ПИРРОЛО[2,3-д]ПИРИМИДИНА И СООТВЕТСТВУЮЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ (1Н-ИНДАЗОЛ-3-ИЛА) В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ cGMP ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) PCT/CN2015/098251

(32) 2015.12.22

(33) CN

(43) 2018.11.30

(86) PCT/US2016/067654

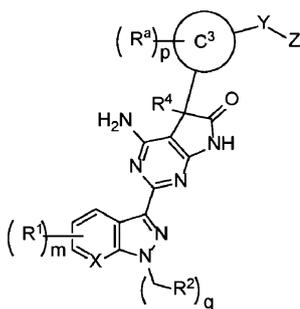
(87) WO 2017/112617 2017.06.29

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕРК ШАРП И ДОУМ КОРП. (US)

(72) Изобретатель:

Берджер Рафелл, Чэнь И-Хэн, Ли
Гоцин, Гарфанкл Джои, Ли Хун, МяоШоуву, Рагхаван Субхарекха, Смит
Камерон Дж., Стелмач Джон, Уайтхед
Алан, Чжан Жуй, Чжан Юн (US), Фу
Цзяньминь, Цзи Ган, Цзян Фалун
(CN)(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)(56) WO-A1-2011149921
WO-A1-2015088885

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям, где X, Y, Z, R¹, R², R⁴, R^a и m, p и q имеют значения, раскрытые в настоящем описании. Соединения или их фармацевтически приемлемые соли могут модулировать в организме продуцирование циклического гуанозинмонофосфата ("сGMP") и в целом подходят для терапии и профилактики заболеваний, которые связаны с нарушенным балансом сGMP, таких как сердечно-сосудистое заболевание, фиброз, нарушение эректильной функции, астма, острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), хроническая почечная недостаточность, серповидноклеточная анемия, склеродермия, синдром Рейно, диабет, диабетическая ретинопатия, цирроз печени, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), острое повреждение легких или интерстициальное заболевание легких. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, которые содержат соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли. Изобретение также относится к применению соединений или их фармацевтически приемлемых солей в терапии и профилактике вышеуказанных заболеваний и для получения фармацевтических средств с этой целью.



(I)

B1**036445****036445****B1**

Предпосылки изобретения

Циклический GMP (сGMP) является важным внутриклеточным мессенджером, который запускает множество различных эффектов через модуляцию сGMP-зависимых протеинкиназ, фосфодиэстераз и ионных каналов. Примерами являются расслабление гладких мышц, ингибирование активации тромбоцитов и ингибирование пролиферации гладкомышечных клеток и адгезии лейкоцитов. сGMP образуют нерастворимые и растворимые гуанилатциклазы в качестве ответа на многие внеклеточные и внутриклеточные стимулы. В случае нерастворимых гуанилатциклаз стимуляцию по существу вызывают пептидные мессенджеры, такие как предсердный натрийуретический пептид или мозговой натрийуретический пептид. Растворимые гуанилатциклазы ("sGC"), которые представляют собой цитозольные гетеродимерные гемовые белки, в отличие от этого, по существу находятся под управлением семейства низкомолекулярных факторов, которые образуются ферментативно. Наиболее важным стимулятором является монооксид азота ("NO") или близко родственные частицы. Функция других факторов, таких как монооксид углерода или гидроксильный радикал, в целом до сих пор не ясна. Связывание NO с гемом с образованием пентакоординатного гем-нитрозилового комплекса предложено в качестве механизма активации с помощью NO. Ассоциированное высвобождение гистидина, который связан в базовом состоянии с железом, превращает фермент в активную конформацию.

Каждая из активных растворимых гуанилатциклаз состоит из α - и β -субъединицы. Описано несколько подтипов субъединиц, которые отличаются друг от друга в отношении последовательности, тканеспецифического распределения и экспрессии на различных этапах развития. Подтипы α_1 и β_1 преимущественно экспрессированы в головном мозге и легких, тогда как β_2 находят, в частности, в печени и почках. Показано, что подтип α_2 присутствует в головном мозге плода человека. Субъединицы, обозначаемые как α_3 и β_3 , выделяли из головного мозга человека, и они гомологичны α_1 и β_1 . Более свежие работы указывают на субъединицу α_{2i} , которая содержит вставку в каталитическом домене. Все субъединицы показывают высокую гомологию с областью каталитического домена. Ферменты предположительно содержат один гем на гетеродимер, который связан через β_1 -Cys-78 и/или β_1 -His-105 и представляет собой часть регуляторного центра.

При патологических состояниях можно снижать формирование активирующих гуанилатциклазу факторов или можно способствовать их разрушению вследствие повышенной встречаемости свободных радикалов. Получаемая сниженная активация sGC ведет через ослабление соответствующей сGMP-опосредованной клеточной реакции, например, к увеличению кровяного давления, к активации тромбоцитов или к увеличенной клеточной пролиферации и клеточной адгезии. Как следствие, возникает формирование нарушения эндотелиальной функции, атеросклероз, гипертензия, стабильная или нестабильная стенокардия, тромбоз, инфаркт миокарда, инсульты или нарушение эректильной функции. Фармакологическая стимуляция sGC дает возможность нормализовать продуцирование сGMP и, следовательно, может делать возможным лечение и/или предотвращение таких нарушений.

Для фармакологической стимуляции sGC использовали соединения, активность которых основана на промежуточном высвобождении NO, например, органические нитраты. Недостатком этого лечения является развитие толерантности и снижение активности, а также более высокая доза, которая необходима в силу этого.

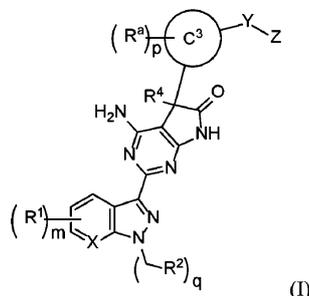
Различные стимуляторы sGC, которые не действуют через высвобождение NO, описаны Vesely в серии публикаций. Однако соединения, большинство из которых представляют собой гормоны, растительные гормоны, витамины или природные соединения, такие как, например, яды ящериц, преимущественно оказывают только слабые эффекты на образование сGMP в клеточных лизатах. D.L. Vesely, Eur. J. Clin. Invest., vol. 15, 1985, p. 258; D.L. Vesely, Biochem. Biophys. Res. Comm., vol. 88, 1979, p. 1244. Стимуляцию не содержащей гема гуанилатциклазы с помощью протопорфирина IX демонстрировали Ignarro et al., Adv. Pharmacol., vol. 26, 1994, p. 35. Pettibone et al., Eur. J. Pharmacol., vol. 116, 1985 p. 307, которая описана как антигипертензивное действие гексафторфосфата дифенилйодиния, и этому приписана стимуляция sGC. Согласно Yu et al., Brit. J. Pharmacol, vol. 114, 1995, p. 1587, изоликвиригенин, который обладает расслабляющим действием, оказываемым на выделенную аорту крысы, также активирует sGC. Ko et al., Blood, vol. 84, 1994, p. 4226, Yu et al., Biochem. J., vol. 306, 1995, p. 787 и Wu et al., Brit. J. Pharmacol, vol. 116, 1995, p. 1973 демонстрировали sGC-стимулирующую активность 1-бензил-3-(5-гидроксиметил-2-фурил)индазола и демонстрировали антипролиферативное и ингибирующее тромбоциты действие. Пиразолы и конденсированные пиразолы, которые демонстрируют sGC-стимулирующую активность, описаны в европейском патенте № 908456 и германской патентной заявке № 19744027.

На данный момент обнаружено, что соединения по настоящему изобретению вызывают сильную активацию растворимой гуанилатциклазы и, следовательно, могут подходить для терапии и профилактики нарушений, которые связаны с низким уровнем сGMP.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые активируют растворимую гуанилатциклазу и могут представлять собой полезные фармацевтически активные соединения для терапии и профилактики заболеваний, например сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гипертензия, сердечная недостаточность, легочная гипертензия, стенокардия, диабет, сердечная декомпенсация, тромбоз, хроническая почечная недостаточность, фиброз или атеросклероз.

Соединения формулы (I)



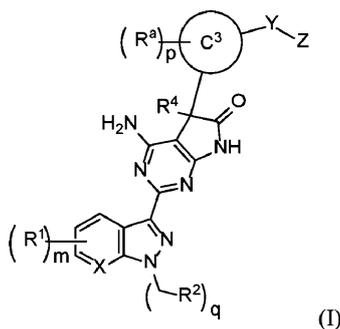
(I)

способны модулировать продуцирование циклического гуанозинмонофосфата ("сGMP") в организме и могут подходить для терапии и профилактики заболеваний, которые связаны с нарушенным балансом сGMP.

Изобретение, кроме того, относится к процессам получения соединений формулы (I), к использованию таких соединений для терапии и профилактики указанных выше заболеваний и для получения соединений с этой целью, а также к фармацевтическим композициям, которые содержат соединения формулы (I).

Подробное описание изобретения

В варианте осуществления № 1 настоящее изобретение предусматривает соединение, которое имеет структурную формулу (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

X представляет собой C(H) или N;

каждый R¹ независимо представляет собой галогено, гидроксид, C₁-C₃-алкил, C₃-C₆-циклоалкил или -O-C₁-C₃-алкил;

R² представляет собой:

(a) C₁-C₆-алкил, где указанный C₁-C₆-алкил из R² является незамещенным или замещенным с помощью от 1 до 6 фрагментов, независимо выбранных из фтора или -O-C₁-C₃-алкила;

(b) кольцо C², где кольцо C² представляет собой:

(i) C₃-C₁₂-циклоалкил;

(ii) фенил;

(iii) 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, который содержит от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O или S; или

(iv) 5- или 6-членный моноциклический гетероцикл, который содержит от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O или S;

где кольцо C² является незамещенным или замещенным с помощью от 1 до 3 фрагментов, независимо выбранных из галогено, циано, C₁-C₃-алкила, -O-C₁-C₃-алкила или оксо;

R⁴ представляет собой C₁-C₆-алкил, CF₃ или C₃-C₆-циклоалкил;

кольцо C³ представляет собой:

(a) фенил;

(b) 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 9-10-членный бициклический гетероарил, который содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O или S;

(c) 5- или 6-членный моноциклический гетероцикл, который содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O или S; или

(d) C₃-C₆-циклоалкил;

каждый R^a независимо выбирают из галогено, циано, C_1 - C_3 -алкила, $-O$ - C_1 - C_3 -алкила, оксо или гидрокси;

Y представляет собой:

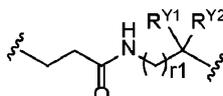
- (a) связь;
(b) группу формулы



где R^{Y1} и R^{Y2} независимо представляют собой H, C_1 - C_3 -алкил, гидрокси, фтор, C_1 - C_3 -гидроксиалкил или amino или, альтернативно, R^{Y1} и R^{Y2} вместе с атомом углерода, к которому их прикрепляют, образуют C_3 - C_6 -циклоалкил;

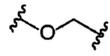
R^{Y3} и R^{Y4} независимо представляют собой H, C_1 - C_3 -алкил, гидрокси, фтор или C_1 - C_3 -гидроксиалкил или, альтернативно, R^{Y3} и R^{Y4} вместе с атомом углерода, к которому их прикрепляют, образуют C_3 - C_6 -циклоалкил;

- (c) группу формулы



(d) кольцо A^H , где кольцо A^H представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил или фенил, где кольцо A^H является незамещенным или замещенным с помощью от 1 до 3 фрагментов, независимо выбранных из галогено или C_1 - C_3 -алкила;

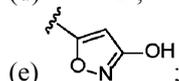
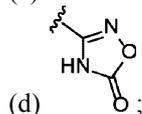
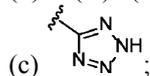
- (e) группу $-CH=CH-$ или



- (f) группу

Z представляет собой:

- (a) $-CO_2H$;
(b) $-C(O)N(H)OH$;



- (f) $-SO_3H$;

- (g) $-P(=O)(OH)_2$ или

- (h) $-C(O)N(H)S(O)_2CH_3$;

нижний индекс m представляет собой 0, 1 или 2;

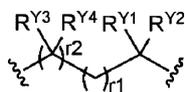
нижний индекс p представляет собой 0, 1, 2 или 3;

нижний индекс q представляет собой 0 или 1;

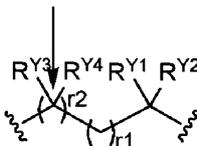
нижний индекс r1 представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

нижний индекс r2 представляет собой 0 или 1.

В соединениях формулы (I), когда Y представляет собой группу формулы

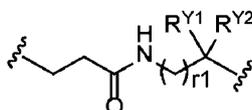


атом углерода, несущий R^{Y3} и R^{Y4} , (указан стрелкой в структурной формуле ниже)

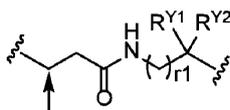


связывают с кольцевым атомом кольца C^3 и атом углерода, несущий R^{Y1} и R^{Y2} , связывают с Z.

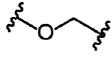
Аналогичным образом, в соединениях формулы (I), когда Y представляет собой группу формулы



самый левый атом углерода (указан стрелкой в структурной формуле ниже)



связывают с кольцевым атомом кольца C^3 и атомом углерода, несущий R^{Y1} и R^{Y2} , связывают с Z .

Аналогичным образом, в соединениях формулы (I), когда Y представляет собой группу формулы , атом кислорода из группы Y связывают с кольцевым атомом кольца C^3 и атомом углерода в группе Y связывают с Z .

В варианте осуществления № 2 настоящее изобретение предусматривает соединение, которое имеет структурную формулу (I), в которой кольцо C^3 представляет собой:

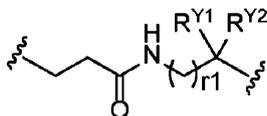
- (a) фенил;
 - (b) 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, который содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O или S;
 - (c) 5- или 6-членный моноциклический гетероциклический, который содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O или S; или
 - (d) C_3 - C_6 -циклоалкил;
- каждый R^a независимо выбирают из галогено, циано, C_1 - C_3 -алкила, $-O$ - C_1 - C_3 -алкила или оксо;
- Y представляет собой:
- (a) связь;
 - (b) группу формулы



где R^{Y1} и R^{Y2} независимо представляют собой H, C_1 - C_3 -алкил, гидрокси, фтор или C_1 - C_3 -гидроксиалкил или, альтернативно, R^{Y1} и R^{Y2} вместе с атомом углерода, к которому их прикрепляют, образуют C_3 - C_6 -циклоалкил;

R^{Y3} и R^{Y4} независимо представляют собой H, C_1 - C_3 -алкил, гидрокси, фтор или C_1 - C_3 -гидроксиалкил или, альтернативно, R^{Y3} и R^{Y4} вместе с атомом углерода, к которому их прикрепляют, образуют C_3 - C_6 -циклоалкил;

- (c) группу формулы



или

(d) кольцо A^H , где кольцо A^H представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил или фенил, где кольцо A^H является незамещенным или замещенным с помощью от 1 до 3 фрагментов, независимо выбранных из галогено или C_1 - C_3 -алкила; и

остальные переменные представляют собой то, что изложено в варианте осуществления № 1.

В варианте осуществления № 3 настоящее изобретение предусматривает соединение, которое имеет структурную формулу (I), в которой нижний индекс q представляет собой 1 и R^2 представляет собой C_2 - C_3 -алкил, который является незамещенным или замещенным с помощью от 1 до 5 фторов; и остальные переменные представляют собой то, что изложено в варианте осуществления № 2.

В варианте осуществления № 4 настоящее изобретение предусматривает соединение, которое имеет структурную формулу (I), в которой нижний индекс q представляет собой 1 и группу  R^2 выбирают из $-CH_2CH_2CF_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ или $-CH_2CH_2OCH_3$; и остальные переменные представляют собой то, что изложено в варианте осуществления № 2.

В варианте осуществления № 5 настоящее изобретение предусматривает соединение, которое имеет структурную формулу (I), в которой нижний индекс q представляет собой 1 и группа  R^2 представляет собой $-CH_2CH_2CF_2CF_3$; и остальные переменные представляют собой то, что изложено в варианте осуществления № 2.

В варианте осуществления № 6 настоящее изобретение предусматривает соединение, которое имеет структурную формулу (I), в которой

- нижний индекс q представляет собой 1;
- R^2 представляет собой кольцо C^2 ;
- кольцо C^2 представляет собой фенил, циклогексил, адамантил, пиридил или тетрагидропиридил;

где кольцо C^2 является незамещенным или независимо замещенным с помощью от 1 до 3 фторов или метилов; и

остальные переменные представляют собой то, что изложено в варианте осуществления № 2.

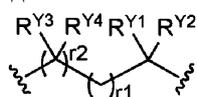
В варианте осуществления № 7 настоящее изобретение предусматривает соединение, которое имеет структурную формулу (I), в которой кольцо C^3 представляет собой фенил, тиазолил, оксазолил, оксадиазолил, триазолил или пиридил; и остальные переменные представляют собой то, что изложено в варианте осуществления № 2.

В варианте осуществления № 8 настоящее изобретение предусматривает соединение, которое имеет структурную формулу (I), в которой кольцо C^3 представляет собой фенил; и остальные переменные представляют собой то, что изложено в варианте осуществления № 2.

В варианте осуществления № 9 настоящее изобретение предусматривает соединение, которое имеет структурную формулу (I), в которой кольцо C^3 представляет собой тиазолил; и остальные переменные представляют собой то, что изложено в варианте осуществления № 2.

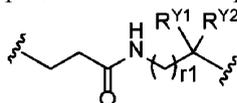
В варианте осуществления № 10 настоящее изобретение предусматривает соединение, которое имеет структурную формулу (I), в которой кольцо C^3 представляет собой оксазолил; и остальные переменные представляют собой то, что изложено в варианте осуществления № 2.

В варианте осуществления № 11 настоящее изобретение предусматривает соединение, которое имеет структурную формулу (I), в которой Y представляет собой группу формулы



и остальные переменные представляют собой то, что изложено в варианте осуществления № 2.

В варианте осуществления № 12 настоящее изобретение предусматривает соединение, которое имеет структурную формулу (I), в которой Y представляет собой группу формулы



и остальные переменные представляют собой то, что изложено в варианте осуществления № 2.

В варианте осуществления № 13 настоящее изобретение предусматривает соединение, которое имеет структурную формулу (I), в которой

Y представляет собой то, что изложено в вариантах осуществления № 11 или 12;

нижний индекс r1 представляет собой 1;

нижний индекс r2 представляет собой 0 (где присутствует, как в варианте осуществления № 11);

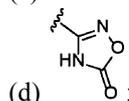
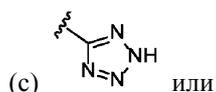
R^{Y1} и R^{Y2} независимо представляют собой H или C_1 - C_3 -алкил;

остальные переменные представляют собой то, что изложено в варианте осуществления № 2.

В варианте осуществления № 14 настоящее изобретение предусматривает соединение, которое имеет структурную формулу (I), в которой Z представляет собой:

(a) $-CO_2H$;

(b) $-C(O)N(H)OH$;



остальные переменные представляют собой то, что изложено в варианте осуществления № 2.

В варианте осуществления № 15 настоящее изобретение предусматривает соединение, которое имеет структурную формулу (I), в которой Z представляет собой $-CO_2H$ и остальные переменные представляют собой то, что изложено в варианте осуществления № 2.

В варианте осуществления № 16 настоящее изобретение предусматривает соединение, которое имеет структурную формулу (I), в которой нижний индекс m представляет собой 0 или 1, и остальные переменные представляют собой то, что изложено в варианте осуществления № 2.

В варианте осуществления № 17 настоящее изобретение предусматривает соединение, которое имеет структурную формулу (I), в которой R^1 представляет собой хлор или фтор, и остальные переменные представляют собой то, что изложено в варианте осуществления № 2.

В варианте осуществления № 18 настоящее изобретение предусматривает соединение, которое имеет структурную формулу (I), в которой X представляет собой C(H); и остальные переменные представляют собой то, что изложено в варианте осуществления № 2.

В варианте осуществления № 19 настоящее изобретение предусматривает соединение, которое имеет структурную формулу (I), в которой X представляет собой N; и остальные переменные представляют

собой то, что изложено в варианте осуществления № 2.

В варианте осуществления № 20 настоящее изобретение предусматривает соединение, которое имеет структурную формулу (I), в которой R^4 представляет собой метил или циклопропил, и остальные переменные представляют собой то, что изложено в варианте осуществления № 2.

В варианте осуществления № 21 настоящее изобретение предусматривает соединение, которое имеет структурную формулу (I), в которой R^4 представляет собой метил, и остальные переменные представляют собой то, что изложено в варианте осуществления № 2.

В варианте осуществления № 22 настоящее изобретение предусматривает соединение, которое имеет структурную формулу (I), в которой

R^2 представляет собой C_2 - C_3 -алкил, который является незамещенным или замещенным с помощью от 1 до 5 фторов:

кольцо C^3 представляет собой то, что изложено в варианте осуществления № 7;

Y представляет собой то, что изложено в варианте осуществления № 11;

Z представляет собой то, что изложено в варианте осуществления № 14;

R^1 представляет собой хлор или фтор;

X представляет собой C(H) или N;

R^4 представляет собой метил или циклопропил;

нижний индекс m представляет собой 0 или 1;

нижний индекс q представляет собой 1;

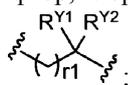
R^a , R^{Y1} , R^{Y2} , R^{Y3} , R^{Y4} и нижние индексы p, r1 и r2 представляют собой то, что изложено в варианте осуществления № 2.

В варианте осуществления № 23 настоящее изобретение предусматривает соединение, которое имеет структурную формулу (I), в которой

группа  R^2 представляет собой $-CH_2CH_2CF_2CF_3$;

кольцо C^3 представляет собой то, что изложено в варианте осуществления № 8, 9 или 10;

R^a представляет собой фтор, хлор, циано, метил, метокси или оксо;

Y представляет собой ;

R^{Y1} и R^{Y2} независимо представляют собой H или C_1 - C_3 -алкил;

Z представляет собой $-CO_2H$;

R^1 представляет собой хлор или фтор;

X представляет собой C(H) или N;

R^4 представляет собой метил;

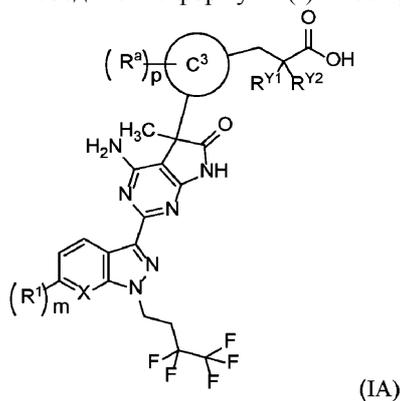
нижний индекс m представляет собой 0 или 1;

нижний индекс p представляет собой 0, 1 или 2;

нижний индекс q представляет собой 1;

нижний индекс r1 представляет собой 1.

В варианте осуществления № 24 соединение формулы (I) имеет формулу (IA)



в которой X представляет собой C(H) или N;

R^1 представляет собой метил или галогено;

C^3 представляет собой фенил или тиазолил;

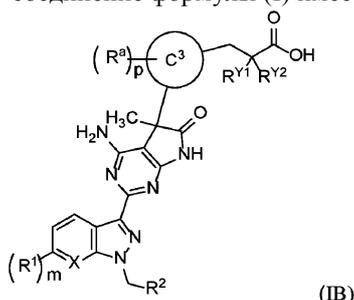
R^a представляет собой метил, циано или галогено;

R^{Y1} и R^{Y2} независимо представляют собой H или метил;

нижний индекс m представляет собой 0 или 1;

нижний индекс p представляет собой 0 или 1.

В варианте осуществления № 25 соединение формулы (I) имеет формулу (IB)



(IB)

в которой X представляет собой C(H) или N;

R¹ представляет собой метил или галогено;

R² представляет собой кольцо C², где кольцо C² представляет собой:

(i) C₃-C₁₂-циклоалкил;

(ii) фенил;

(iii) 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, который содержит от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O или S; или

(iv) 5- или 6-членный моноциклический гетероцикл, который содержит от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O или S;

где кольцо C² является незамещенным или замещенным с помощью от 1 до 3 фрагментов, независимо выбранных из галогено, циано, C₁-C₃-алкила, -O-C₁-C₃-алкила или оксо;

C³ представляет собой фенил, тиазолил или оксазолил;

R^a представляет собой метил, циано или галогено;

R^{Y1} и R^{Y2} независимо представляют собой H или метил;

нижний индекс m представляет собой 0 или 1;

нижний индекс p представляет собой 0 или 1.

В варианте осуществления № 26 настоящее изобретение предусматривает соединение, которое имеет формулу (IB), в которой

R² представляет собой фенил, который является незамещенным или замещенным с помощью от 1 до 3 фрагментов, независимо выбранных из галогено, циано, C₁-C₃-алкила или -O-C₁-C₃-алкила; и остальные переменные представляют собой то, что изложено в варианте осуществления № 25.

В варианте осуществления № 27 настоящее изобретение предусматривает соединение, которое имеет формулу (IA), в которой

R¹ представляет собой галогено;

C³ представляет собой фенил, тиазолил, оксазолил или бензотиазолил;

R^{Y1} и R^{Y2} независимо представляют собой H, метил или амино;

X, R^a и нижние индексы m и p представляют собой то, что изложено в варианте осуществления № 24.

В варианте осуществления № 28 настоящее изобретение предусматривает соединение, которое имеет формулу (IB), в которой

R¹ представляет собой галогено;

C³ представляет собой фенил, тиазолил, оксазолил или бензотиазолил;

R^{Y1} и R^{Y2} независимо представляют собой H, метил или амино; и

X, R², R^a и нижние индексы m и p представляют собой то, что изложено в варианте осуществления № 25.

В варианте осуществления № 29 настоящее изобретение предусматривает соединение, которое имеет формулу (IB), в которой

R² представляет собой фенил и

X, R¹, C³, R^a, R^{Y1}, R^{Y2}, нижние индексы m и p представляют собой то, что изложено в варианте осуществления № 25.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение, выбранное из:

- 3- (2- (4-амино-2- [1- (2-фторбензил) -1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил) оксазол-4-ил) -2, 2-диметилпропановой кислоты;
- 3- (2- (4-амино-2- [6-хлор-1- (3, 3, 4, 4, 4-пентафторбутил) -1H-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил) оксазол-4-ил) -2, 2-диметилпропановой кислоты;
- 3- (2- (4-амино-2- [6-хлор-1- (2-фторбензил) -1H-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-

ил) оксазол-4-ил}-2,2-диметилпропановой кислоты;

3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-бромфенил)пропановой кислоты;

3-{4-[4-амино-2-{6-хлор-1-[(4-метилциклогексил)метил]-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил}пропановой кислоты;

3-{4-[4-амино-2-{6-хлор-1-[тетрагидро-2Н-пиран-2-илметил]-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил}пропановой кислоты;

3-(4-{4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

3-(6-{4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}пиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

3-(4-{4-амино-5-метил-6-оксо-2-(1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-2,3-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

3-(3-{4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

3-(4-{4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(4-{4-амино-2-(1-бутил-6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

3-(4-{4-амино-2-(1-бутил-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-5-

метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропановой кислоты;

3-(4-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(4,4,4-трифторбутил)-1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропановой кислоты;

3-(4-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(4,4,4-трифторбутил)-1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

3-(4-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(4,4,4-трифторбутил)-1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил)-2-метилпропановой кислоты;

3-(4-(4-амино-2-[5-фтор-1-(4,4,4-трифторбутил)-1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропановой кислоты;

3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(4,4,4-трифторбутил)-1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропановой кислоты;

3-(4-(4-амино-5-метил-2-[6-метил-1-(4,4,4-трифторбутил)-1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропановой кислоты;

3-(4-(4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропановой кислоты;

3-(3-(4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропановой кислоты;

3-(4-(4-амино-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропановой кислоты;

3-(3-(4-амино-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропановой кислоты;

3-(4-(4-амино-2-[1-(2,3-дифтор-4-метилбензил)-6-метил-1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропановой кислоты;

3-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-

индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}бензойной кислоты;

3-(3-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)уксусной кислоты;

3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)пропановой кислоты;

2-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-метилпропановой кислоты;

3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

1-[(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил]циклопропанкарбоновой кислоты;

3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)-2-метилпропановой кислоты;

2-{4-[4-амино-2-(1-бутил-6-хлор-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил}уксусной кислоты;

3-{4-[4-амино-2-(1-бутил-6-хлор-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил}пропановой кислоты;

3-{4-[4-амино-2-(1-бутил-6-хлор-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-

оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил}-2,2-диметилпропановой кислоты;

3-(4-{4-амино-2-(1-бутил-6-хлор-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил} пропановой кислоты;

3-(3-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-метоксиэтил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-метоксиэтил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропановой кислоты;

3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(4,4,4-трифторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропановой кислоты;

3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(4,4,4-трифторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

3-(4-{4-амино-2-(6-хлор-1-пентил-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил} пропановой кислоты;

3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(циклогексилметил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропановой кислоты;

3-(4-{4-амино-2-(6-хлор-1-гексил-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил} пропановой кислоты;

3-(4-{4-амино-2-[6-фтор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропановой кислоты;

3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропановой кислоты;

3-(3-{4-амино-2-(6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропановой кислоты;

4-(2-{4-амино-2-(6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил)-

5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}тиазол-4-ил) бутановой кислоты;

3-(2-(4-амино-2-(6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)оксазол-4-ил) пропановой кислоты;

2-(2-(4-амино-2-(6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)оксазол-4-ил) уксусной кислоты;

3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(4,4-диметилпентил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил) пропановой кислоты;

3-(3-(4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил) пропановой кислоты;

3-(2-(4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)оксазол-4-ил) пропановой кислоты;

4-(2-(4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)тиазол-4-ил) бутановой кислоты;

3-(2-(4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

3-(4-[4-амино-2-{6-хлор-1-[3-фторпиримидин-2-ил]метил}-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил) пропановой кислоты;

3-(4-[4-амино-2-{6-хлор-1-[4,4-дифторциклогексил]метил}-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил) пропановой кислоты;

3-(4-(4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-6-метил-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил) пропановой кислоты;

3-(4-(4-амино-2-[6-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил) пропановой кислоты;

3-(3-(4-амино-2-[6-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-

5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}фенил) пропановой кислоты;

3-(2-{4-амино-2-[6-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

3-(2-{4-амино-2-[6-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2,6-дифторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}фенил) пропановой кислоты;

3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(4-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}фенил) пропановой кислоты;

3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3-метилбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}фенил) пропановой кислоты;

3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(4-метилбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}фенил) пропановой кислоты;

3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-метилбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}фенил) пропановой кислоты;

3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}фенил) пропановой кислоты;

3-(4-{2-[1-(адамантан-1-илметил)-6-хлор-1Н-индазол-3-ил]-4-амино-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}фенил) пропановой кислоты;

3-(4-{4-амино-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}фенил) пропановой кислоты;

3-(2-{4-амино-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

3-(4-{4-амино-2-[5-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-

5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}фенил) пропановой кислоты;

3-(2-(4-амино-2-[5-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил)оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

3-(2-(4-амино-2-[1-(2,3-дифтор-4-метилбензил)-6-метил-1Н-пирразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

3-(4-(4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}фенил) пропановой кислоты;

3-(2-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пирразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(2-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пирразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)уксусной кислоты;

3-(2-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пирразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-3-метилбутановой кислоты;

2-(2-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пирразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)циклопропанкарбоновой кислоты;

1-[2-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пирразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)метил]циклопропанкарбоновой кислоты;

3-(2-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пирразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)пропановой кислоты;

(2-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-

1Н-пиразоло [3, 4-в] пиридин-3-ил] -6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил) -4-метил-1, 3-тиазол-5-ил) уксусной кислоты;

3- (2- {4-амино-2- [5-фтор-1- (3, 3, 4, 4, 4-пентафторбутил) -1Н-пиразоло [3, 4-в] пиридин-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} -1, 3-тиазол-4-ил) -2, 2-диметилпропановой кислоты;

3- (2- {4-амино-2- [5-фтор-1- (3, 3, 3-трифторпропил) -1Н-пиразоло [3, 4-в] пиридин-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} -1, 3-тиазол-4-ил) -2, 2-диметилпропановой кислоты;

3- {2- [4-амино-2- (1-бутил-1Н-пиразоло [3, 4-в] пиридин-3-ил) -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил] -1, 3-тиазол-4-ил} -2, 2-диметилпропановой кислоты;

3- (2- {4-амино-5-метил-6-оксо-2- [1- (4, 4, 4-трифторбутил) -1Н-пиразоло [3, 4-в] пиридин-3-ил] -6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} -1, 3-тиазол-4-ил) -2, 2-диметилпропановой кислоты;

3- (2- {4-амино-5-метил-6-оксо-2- [1- (4, 4, 4-трифторбутил) -1Н-пиразоло [3, 4-в] пиридин-3-ил] -6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} -1, 3-тиазол-4-ил) пропановой кислоты;

3- (2- {4-амино-2- [6-хлор-1- (4, 4, 4-трифторбутил) -1Н-пиразоло [3, 4-в] пиридин-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} -1, 3-тиазол-4-ил) -2, 2-диметилпропановой кислоты;

3- (2- {4-амино-2- [1- (2-фторбензил) -1Н-пиразоло [3, 4-в] пиридин-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} -1, 3-тиазол-4-ил) -2, 2-диметилпропановой кислоты;

3- (2- {4-амино-2- [5-фтор-1- (2-фторбензил) -1Н-пиразоло [3, 4-в] пиридин-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} -1, 3-тиазол-4-ил) -2, 2-диметилпропановой кислоты;

3- (2- {4-амино-2- [6-хлор-1- (3, 3, 4, 4, 4-пентафторбутил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} -1, 3-тиазол-4-ил) -2, 2-диметилпропановой кислоты;

3- (2- {4-амино-2- [6-хлор-1- (3, 3, 4, 4, 4-пентафторбутил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} -1, 3-тиазол-4-ил) бензойной кислоты;

4- (2- {4-амино-2- [6-хлор-1- (3, 3, 4, 4, 4-пентафторбутил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} -5-метил-1, 3-тиазол-4-ил) бензойной кислоты;

3- (2- {4-амино-2- [6-хлор-1- (2-фторбензил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} -1, 3-тиазол-4-ил) -2, 2-диметилпропановой кислоты;

3- (2- {4-амино-5-циклопропил-2- [5-фтор-1- (4, 4, 4-трифторбутил) -1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил] -6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} тиазол-4-ил) -2, 2-диметилпропановой кислоты;

3- (2- {4-амино-5-метил-6-оксо-2- [1- (3, 3, 4, 4, 4-пентафторбутил) -1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил] -6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} -1, 3-тиазол-4-ил) -N-гидрокси-2, 2-диметилпропанамид;

[5- {4-амино-2- [6-хлор-1- (3, 3, 4, 4, 4-пентафторбутил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} -2-оксо-1, 3, 4-оксадиазол-3 (2Н) -ил] уксусной кислоты;

2- [5- {4-амино-2- [6-хлор-1- (3, 3, 4, 4, 4-пентафторбутил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} -2-оксо-1, 3, 4-оксадиазол-3 (2Н) -ил] -2-метилпропановой кислоты;

(3- (4- {4-амино-2- [1- (2-фторбензил) -1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропаноил) глицина;

2- (3- (4- {4-амино-2- [1- (2-фторбензил) -1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропанамидо) -2-метилпропановой кислоты;

(3- (4- {4-амино-2- [1- (2-фторбензил) -1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропаноил) -D-аланина;

(3- (4- {4-амино-2- [1- (2-фторбензил) -1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-

d] пиримидин-5-ил}фенил) пропаноил) -L-аланина;
 (2R) -2- (3- (4- (4-амино-2- [1- (2-фторбензил) -1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил}фенил) пропанамидо) бутановой кислоты;
 (2S) -2- (3- (4- (4-амино-2- [1- (2-фторбензил) -1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил}фенил) пропанамидо) бутановой кислоты;
 (3- (4- (4-амино-2- [1- (2-фторбензил) -1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил}фенил) пропаноил) -D-серина;
 (3- (4- (4-амино-2- [1- (2-фторбензил) -1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил}фенил) пропаноил) -D-треонина;
 N- ((2H-тетразол-5-ил) метил) -3- (4- (4-амино-2- [1- (2-фторбензил) -1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил}фенил) пропанамидо);
 3- (4- (4-амино-5-метил-6-оксо-2- [1- (3, 3, 4, 4, 4-пентафторбутил) -1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил] -6, 7-дигидро-5H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил] -2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пропановой кислоты;
 3- (4- (4-амино-2- [6-хлор-1- (2-фторбензил) -5-гидрокси-1H-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил}фенил) пропановой кислоты;
 3- {4- [4-амино-2- (1-бутил-6-метил-1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил}фенил) пропановой кислоты;
 4-амино-2- [6-хлор-1- (2-фторбензил) -1H-индазол-3-ил] -5-метил-5- (4- [2- (2H-тетразол-5-ил) этил] фенил) -5, 7-дигидро-6H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-6-она;
 4- (4- (4-амино-2- [1- (2-фторбензил) -1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил}фенил) бутановой кислоты;
 (4- (4-амино-2- [1- (2-фторбензил) -1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил}фенил) уксусной кислоты;
 4- (4- (4-амино-2- [6-хлор-1- (2-фторбензил) -1H-индазол-3-ил] -

5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил) бутановой кислоты;

4-(4-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил) бутановой кислоты;

2-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил) уксусной кислоты;

2-(4-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил) уксусной кислоты;

3-(6-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} пиридин-3-ил) пропановой кислоты;

3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}-2-цианофенил) пропановой кислоты;

3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}-2-метилфенил) пропановой кислоты;

3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}-2-гидроксифенил) пропановой кислоты;

(5S)-3-(2-[4-амино-5-метил-6-оксо-2-{1-[тетрагидро-2Н-пиран-2-илметил]-1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил]-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;;

3-{2-[4-амино-5-метил-6-оксо-2-{1-[тетрагидро-2Н-пиран-2-илметил]-1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил]-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;;

(5S)-3-(2-[4-амино-5-метил-2-{1-[4-метилциклогексилметил]-1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил]-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

3-{2-[4-амино-5-метил-2-{1-[4-метилциклогексилметил]-1Н-

пирразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил}-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил]-1, 3-оксазол-4-ил}-2, 2-диметилпропановой кислоты;

4-(2-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил]-1, 3-оксазол-4-ил)-2, 2-дифторбутановой кислоты;

3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил]-1, 3-оксазол-2-ил)-2, 2-диметилпропановой кислоты;

3-(6-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} пиридин-3-ил) пропановой кислоты;

2-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил]-1, 3-бензотиазол-5-карбоновой кислоты;

3-(6-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} пиридин-3-ил)-2, 2-диметилпропановой кислоты;

3-{2-[4-амино-2-{6-хлор-1-[4-метилциклогексилметил]-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил]-1, 3-оксазол-4-ил}-2, 2-диметилпропановой кислоты;

(5S)-3-{2-[4-амино-2-{6-фтор-1-[тетрагидро-2Н-пиран-2-илметил]-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил]-1, 3-тиазол-4-ил}-2, 2-диметилпропановой кислоты;

3-{2-[4-амино-2-{6-фтор-1-[тетрагидро-2Н-пиран-2-илметил]-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил]-1, 3-оксазол-4-ил}-2, 2-диметилпропановой кислоты;

4-(2-{4-амино-2-[6-фтор-1-(3-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил]-1, 3-оксазол-4-ил)-2, 2-дифторбутановой кислоты;

(5S)-3-{2-[4-амино-2-{6-фтор-1-[4-метилциклогексилметил]-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил]-1, 3-тиазол-4-ил}-2, 2-диметилпропановой

кислоты;

3- {2- [4-амино-2- {6-фтор-1- [4-метилциклогексилметил]-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил]-1,3-оксазол-4-ил}-2,2-диметилпропановой кислоты;

3- (2- {4-амино-2- [6-хлор-1- (2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-циклопропил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил]-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

3- (2- {4-амино-5-циклопропил-2- [6-фтор-1- (2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил]-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

3- (4- {4-амино-2- [6-хлор-1- (2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

2- (4- {4-амино-2- [6-хлор-1- (2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-метилпропановой кислоты;

3- (4- {4-амино-2- [6-хлор-1- (2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил]-1,3-тиазол-2-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

4- {4-амино-2- [6-хлор-1- (2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} пиридин-2-карбоновой кислоты;

3- (4- {4-амино-5-метил-6-оксо-2- [1- (3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил]-1Н-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

3- (4- {4-амино-2- [1- (2-фторбензил)-1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил]-1Н-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

4- (2- {4-амино-2- [1- (2-фторбензил)-1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил]-1,3-оксазол-4-ил) бензойной кислоты;

4- (2- {4-амино-2- [1- (2-фторбензил)-1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-

d] пиримидин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил) бензойной кислоты;

3-(4-{4-амино-5-циклопропил-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-
b] пиридин-3-ил]-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-
d] пиримидин-5-ил}фенил) пропановой кислоты;

(S)-3-(2-{4-амино-2-[1-(3-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-
b] пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-
d] пиримидин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой
кислоты;

3-(2-{4-амино-2-[1-(3-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-
b] пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-
d] пиримидин-5-ил}-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой
кислоты;

(S)-3-(2-{4-амино-2-[1-(циклогексилметил)-1Н-пиразоло[3,4-
b] пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-
d] пиримидин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой
кислоты;

3-(2-{4-амино-2-[1-(циклогексилметил)-1Н-пиразоло[3,4-
b] пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-
d] пиримидин-5-ил}-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой
кислоты;

(S)-3-(2-{4-амино-2-[1-(циклопентилметил)-1Н-пиразоло[3,4-
b] пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-
d] пиримидин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой
кислоты;

3-(2-{4-амино-2-[1-(циклопентилметил)-1Н-пиразоло[3,4-
b] пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-
d] пиримидин-5-ил}-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой
кислоты;

4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-
индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-
d] пиримидин-5-ил} бензойной кислоты;

4-(2-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-
индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-
d] пиримидин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил) бензойной кислоты;

(2E)-3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-
1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-

d) пиримидин-5-ил}фенил) проп-2-еновой кислоты;

3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-циклопропил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-5-ил}фенил) пропановой кислоты;

3-(2-{4-амино-2-[6-хлор-1-(циклогексилметил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-5-ил}-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(циклопентилметил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-5-ил}фенил) пропановой кислоты;

3-(2-{4-амино-2-[6-хлор-1-(циклопентилметил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-5-ил}-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-(2-{4-амино-2-[6-хлор-1-(циклопентилметил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-(4-[4-амино-2-{6-хлор-1-[(3,3-дифторциклобутил)метил]-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-5-ил}фенил) пропановой кислоты;

4-(2-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-5-ил}-1,3-оксазол-4-ил) бензойной кислоты;

4-(2-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил) бензойной кислоты;

4-(2-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилбутановой кислоты;

4-(2-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-5-ил}-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилбутановой кислоты;

2-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-5-ил}-1,3-бензоксазол-5-карбоновой кислоты;

3-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)бензойной кислоты;

3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-D-аланина;

3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(4-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(4-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

4-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилбутановой кислоты;

3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2,4-дифторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2,4-дифторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2,3-дифторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-

1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2,3-дифторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2,6-дифторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2,6-дифторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

3-{2-[4-амино-2-{6-хлор-1-[(3-фторпиримидин-2-ил)метил]-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-{2-[4-амино-2-{6-хлор-1-[(3-фторпиримидин-2-ил)метил]-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3-метилбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фтор-3-метилбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фтор-3-метилбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2,3,6-трифторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2,3,6-трифторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-

d) пиримидин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

3-(4-амино-2-[6-фтор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)бензойной кислоты;

3-(4-(4-амино-2-[6-фтор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1H-пирразол-1-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

4-(2-(4-амино-2-[6-фтор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилбутановой кислоты;

(S)-3-(2-(4-амино-2-[6-фтор-1-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

3-(2-(4-амино-2-[6-фтор-1-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

4-(2-(4-амино-2-[6-фтор-1-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилбутановой кислоты;

4-(2-(4-амино-2-[6-фтор-1-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилбутановой кислоты;

3-(2-(4-амино-2-[6-фтор-1-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-(2-(4-амино-2-[1-(2,3-дифторбензил)-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

3-(2-(4-амино-2-[1-(2,3-дифторбензил)-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-(2-(4-амино-2-[1-(циклогексилметил)-6-фтор-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой

кислоты;

3- (2- {4-амино-2- [1- (циклогексилметил) -6-фтор-1Н-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} -1, 3-оксазол-4-ил) -2, 2-диметилпропановой кислоты;

(2- {4-амино-2- [1- (2-фторбензил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} -1, 3-оксазол-4-ил) уксусной кислоты;

4- (2- {4-амино-2- [1- (2-фторбензил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} -1, 3-тиазол-4-ил) -2, 2-диметилбутановой кислоты;

4- (2- {4-амино-2- [1- (2-фторбензил) -1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} -1, 3-оксазол-4-ил) -2, 2-диметилбутановой кислоты;

4- {2- [4-амино-2- {6-хлор-1- [(3-фторпиридин-2-ил) метил] -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} -1, 3-оксазол-4-ил} -2, 2-диметилбутановой кислоты;

3- (2- {4-амино-2- [6-хлор-1- (3, 3-диметилбутил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} -1, 3-оксазол-4-ил) -2, 2-диметилпропановой кислоты;

4- {4-амино-2- [6-хлор-1- (2-фторбензил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} бензойной кислоты;

(S) -3- (4- {4-амино-2- [1- (3, 3-диметилбутил) -1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропановой кислоты;

3- (4- {4-амино-2- [6-фтор-1- (2-фтор-3-метилбензил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} -1Н-пиразол-1-ил) -2, 2-диметилпропановой кислоты;

3- (2- {4-амино-2- [6-фтор-1- (2-фтор-3-метилбензил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} -1, 3-оксазол-4-ил) -2, 2-диметилпропановой кислоты;

3- (2- {4-амино-2- [6-хлор-1- (2-фтор-5-метилбензил) -1Н-

индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-(2-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фтор-5-метилбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

3-(2-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3-фтор-4-метилпиримидин-2-ил)метил]-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-(2-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3-фтор-4-метилпиримидин-2-ил)метил]-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(2E)-3-(4-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пирразоло [3,4-b] пиримидин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}фенил)проп-2-еновой кислоты;

(2E)-3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}фенил)проп-2-еновой кислоты;

2-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}пиримидин-4-карбоновой кислоты;

4-(2-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилбутановой кислоты;

(S)-3-(4-{4-амино-2-[1-(4-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

(S)-3-(2-{4-амино-2-[1-(3-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

3-(2-{4-амино-2-[1-(3-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-(2-{4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(2,3,6-

трифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-6,7-дигидро-5H-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил]-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-(4-(4-амино-5-метил-2-[1-(3-метилбензил)-1H-индазол-3-ил]-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил)фенил) пропановой кислоты;

3-(2-(4-амино-5-метил-2-[1-(3-метилбензил)-1H-индазол-3-ил]-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-(4-(4-амино-2-[1-(циклопентилметил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил)фенил) пропановой кислоты;

3-(2-(4-амино-2-[1-(циклогексилметил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(5S)-3-(2-[4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-илметил)-1H-индазол-3-ил]-6,7-дигидро-5H-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил]-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

3-(2-[4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-илметил)-1H-индазол-3-ил]-6,7-дигидро-5H-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил]-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

3-(2-[4-амино-5-метил-2-[1-[4-метилциклогексилметил)-1H-индазол-3-ил]-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил]-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-(4-[4-амино-2-[1-(3-фторпиримидин-2-ил)метил]-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил)фенил) пропановой кислоты;

3-(2-(4-амино-2-[1-(2-фтор-3-метилбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-D-аланина;

3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-

5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}-1Н-имидазол-4-ил) пропановой кислоты;

(S)-4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-5-{4-[2-метил-2-(2Н-тетразол-5-ил) пропил]тиазол-2-ил}-5,7-дигидро-6Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-6-она;

;

(S)-4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-5-{4-[2-(2Н-тетразол-5-ил) этил] фенил}-5,7-дигидро-6Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-6-она;

(S)-4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-5-{4-[2-метил-2-(2Н-тетразол-5-ил) пропил]-1,3-тиазол-2-ил}-5,7-дигидро-6Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-6-она;

4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-5-{4-[2-метил-2-(2Н-тетразол-5-ил) пропил]-1,3-оксазол-2-ил}-5,7-дигидро-6Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-6-она;

(S)-4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-5-метил-5-{4-[2-(2Н-тетразол-5-ил) этил] фенил}-5,7-дигидро-6Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-6-она;

(S)-4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-5-метил-5-{4-[2-метил-2-(2Н-тетразол-5-ил) пропил]-1,3-тиазол-2-ил}-5,7-дигидро-6Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-6-она;

(S)-4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-5-{4-[2-(2Н-тетразол-5-ил) этил] фенил}-5,7-дигидро-6Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-6-она;

5-[4-(2Н-тетразол-5-ил) пиридин-2-ил]-4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-5,7-дигидро-6Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-6-она;

5-{4-[(2Н-тетразол-5-ил) метил] фенил}-4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-5,7-дигидро-6Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-6-она;

(S)-5-{4-[2-(2Н-тетразол-5-ил) этил] фенил}-4-амино-2-{1-[(3-фторпиридин-2-ил) метил]-1Н-индазол-3-ил}-5-метил-5,7-дигидро-6Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-6-она;

5-{5-[2-(2Н-тетразол-5-ил) этил] пиридин-2-ил}-4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-5,7-дигидро-6Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-6-она;

5- {5- [2- (2Н-тетразол-5-ил) этил] пиридин-2-ил} -4-амино-2- [6-хлор-1- (2-фторбензил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-5, 7-дигидро-6Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-6-она;

4-амино-2- [1- (2-фторбензил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-5- {4- [2-метил-2- (2Н-тетразол-5-ил) пропил] оксазол-2-ил} -5, 7-дигидро-6Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-6-она;

4-амино-2- [6-фтор-1- (2-фторбензил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-5- [3- (1Н-тетразол-5-ил) фенил] -5, 7-дигидро-6Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-6-она;

4-амино-2- [6-фтор-1- (2-фторбензил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-5- [4- (1Н-тетразол-5-ил) фенил] -5, 7-дигидро-6Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-6-она;

4-амино-2- [6-хлор-1- (3, 3, 4, 4, 4-пентафторбутил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-5- [3- (1Н-тетразол-5-ил) фенил] -5, 7-дигидро-6Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-6-она;

4-амино-5-метил-2- [1- (3, 3, 4, 4, 4-пентафторбутил) -1Н-пирразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил] -5- [3- (2Н-тетразол-5-ил) фенил] -5, 7-дигидро-6Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-6-она;

5- [6- (2Н-тетразол-5-ил) пиридин-2-ил] -4-амино-2- [6-хлор-1- (2-фторбензил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-5, 7-дигидро-6Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-6-она;

6- {4-амино-2- [6-хлор-1- (2-фторбензил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} пиридин-3-карбоновой кислоты;

6- {4-амино-2- [6-хлор-1- (2-фторбензил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} пиколиновой кислоты;

(S) -4-амино-2- [6-хлор-1- (2-фторбензил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-5- {4- [2- (5-оксо-4, 5-дигидро-1, 2, 4-оксадиазол-3-ил) этил] фенил} -5, 7-дигидро-6Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-6-она;

[2- (4- {4-амино-2- [6-хлор-1- (2-фторбензил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} фенил) этил] фосфоновой кислоты;

2- (4- {4-амино-2- [6-хлор-1- (2-фторбензил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} фенил) этансульфоновой кислоты;

(S) -3- (4- {4-амино-2- [6-хлор-1- (2-фторбензил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} фенил) -N- (метилсульфонил) пропанамиды;

(4- {4-амино-2- [6-хлор-1- (2-фторбензил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} феноксид) уксусной кислоты;

3- [1- {4-амино-2- [6-хлор-1- (2-фторбензил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} пирролидин-3-ил] пропановой кислоты;

3- (1- {4-амино-2- [6-хлор-1- (2-фторбензил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} пиперидин-4-ил) пропановой кислоты;

3- (4- {4-амино-2- [6-хлор-1- (3-фторбензил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} циклогексил) пропановой кислоты;

или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение, выбранное из:

- (R) -3-(2-(4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;
- (R) -3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;
- (R) -3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;
- (R) -3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-2-бромфенил)пропановой кислоты;
- (5R) -3-(4-[4-амино-2-(6-хлор-1-(4-метилциклогексил)метил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановой кислоты;
- (R) -3-(4-[4-амино-2-(6-хлор-1-[тетрагидро-2H-пиран-2-илметил]-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановой кислоты;

(R)-3-(4-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

(R)-3-(6-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}пиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R)-3-(4-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-(1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-2,3-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}фенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R)-3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

(R)-3-(3-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}фенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R)-3-(4-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)пропановой кислоты;

(R)-3-(4-(4-амино-2-(1-бутил-6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

(R)-3-(4-(4-амино-2-(1-бутил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

(R)-3-(4-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(4,4,4-трифторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

(R)-3-(4-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(4,4,4-трифторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}фенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(5R)-3-(4-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(4,4,4-трифторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-

пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил}фенил)-2-метилпропановой кислоты;

(R)-3-(4-{4-амино-2-[5-фтор-1-(4,4,4-трифторбутил)-1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}фенил) пропановой кислоты;

(R)-3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(4,4,4-трифторбутил)-1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}фенил) пропановой кислоты;

(R)-3-(4-{4-амино-5-метил-2-[6-метил-1-(4,4,4-трифторбутил)-1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}фенил) пропановой кислоты;

(R)-3-(4-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}фенил) пропановой кислоты;

(R)-3-(3-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}фенил) пропановой кислоты;

(R)-3-(4-{4-амино-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}фенил) пропановой кислоты;

(R)-3-(3-{4-амино-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}фенил) пропановой кислоты;

(R)-3-(4-{4-амино-2-[1-(2,3-дифтор-4-метилбензил)-6-метил-1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}фенил) пропановой кислоты;

(R)-3-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}бензойной кислоты;

(R)-3-(3-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}фенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R)-4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил) уксусной кислоты;

(R)-3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-

1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил) пропановой кислоты;

(R)-2-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-метилпропановой кислоты;

(R)-3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R)-1-[(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил) метил]

циклопропанкарбоновой кислоты;

(R)-3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}фенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(5R)-3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}фенил)-2-метилпропановой кислоты;

(R)-2-{4-[4-амино-2-(1-бутил-6-хлор-1H-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}уксусной кислоты;

(R)-3-{4-[4-амино-2-(1-бутил-6-хлор-1H-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}пропановой кислоты;

(R)-3-{4-[4-амино-2-(1-бутил-6-хлор-1H-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}фенил}-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R)-3-{4-[4-амино-2-(1-бутил-6-хлор-1H-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}фенил}пропановой кислоты;

(R)-3-(3-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}фенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R)-3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-3-

ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил) фенил) пропановой кислоты;

(R)-3-(4-(4-амино-2-(6-хлор-1-(4,4,4-трифторбутил)-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил) фенил) пропановой кислоты;

(R)-3-(4-(4-амино-2-(6-хлор-1-(4,4,4-трифторбутил)-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил) фенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R)-3-(4-[4-амино-2-(6-хлор-1-пентил-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил) фенил) пропановой кислоты;

(R)-3-(4-(4-амино-2-(6-хлор-1-(циклогексилметил)-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил) фенил) пропановой кислоты;

(R)-3-(4-[4-амино-2-(6-хлор-1-гексил-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил) фенил) пропановой кислоты;

(R)-3-(4-(4-амино-2-(6-фтор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил) фенил) пропановой кислоты;

(R)-3-(4-(4-амино-2-(6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил) фенил) пропановой кислоты;

(R)-3-(3-(4-амино-2-(6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил) фенил) пропановой кислоты;

(R)-4-(2-(4-амино-2-(6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил) тиазол-4-ил) бутановой кислоты;

(R)-3-(2-(4-амино-2-(6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил) оксазол-4-ил) пропановой кислоты;

(R)-2-(2-(4-амино-2-(6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил) оксазол-4-ил) уксусной кислоты;

(R)-3-(4-(4-амино-2-(6-хлор-1-(4,4-диметилпентил)-1Н-

индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропановой кислоты;

(R)-3-(3-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропановой кислоты;

(R)-3-(2-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} оксазол-4-ил) пропановой кислоты;

(R)-4-(2-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} тиазол-4-ил) бутановой кислоты;

(R)-3-(2-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R)-3-(4-[4-амино-2-{6-хлор-1-[(3-фторпиримидин-2-ил) метил]-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропановой кислоты;

(R)-3-(4-[4-амино-2-{6-хлор-1-[(4,4-дифторциклогексил) метил]-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропановой кислоты;

(R)-3-(4-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-6-метил-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропановой кислоты;

(R)-3-(4-{4-амино-2-[6-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропановой кислоты;

(R)-3-(3-{4-амино-2-[6-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропановой кислоты;

(R)-3-(2-{4-амино-2-[6-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R)-3-(2-{4-амино-2-[6-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R)-3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2,6-дифторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

(R)-3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(4-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

(R)-3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3-метилбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

(R)-3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(4-метилбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

(R)-3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-метилбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

(R)-3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

(R)-3-(4-{2-[1-(адамантан-1-илметил)-6-хлор-1Н-индазол-3-ил]-4-амино-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

(R)-3-(4-{4-амино-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

(R)-3-(2-{4-амино-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R)-3-(4-{4-амино-2-[5-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

(R)-3-(2-{4-амино-2-[5-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R)-3-(2-{4-амино-2-[1-(2,3-дифтор-4-метилбензил)-6-метил-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой

кислоты;

(R) -3-(4-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

(R) -3-(2-{4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R) - (2-{4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил)уксусной кислоты;

(R) -3-(2-{4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил)-3-метилбутановой кислоты;

(5R) -2-(2-{4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил)циклопропанкарбоновой кислоты;

(R) -1-[2-{4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил)метил]циклопропанкарбоновой кислоты;

(R) -3-(2-{4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил)пропановой кислоты;

(R) - (2-{4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-4-метил-1,3-тиазол-5-ил)уксусной кислоты;

(R) -3-(2-{4-амино-2-[5-фтор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R) -3-(2-{4-амино-2-[5-фтор-1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-

пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил) -1, 3-тиазол-4-ил) -2, 2-диметилпропановой кислоты;

(R) -3- (2- {4-амино-2- (1-бутил-1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил) -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил) -1, 3-тиазол-4-ил) -2, 2-диметилпропановой кислоты;

(R) -3- (2- {4-амино-5-метил-6-оксо-2- [1- (4, 4, 4-трифторбутил) -1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил] -6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил) -1, 3-тиазол-4-ил) -2, 2-диметилпропановой кислоты;

(R) -3- (2- {4-амино-5-метил-6-оксо-2- [1- (4, 4, 4-трифторбутил) -1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил] -6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил) -1, 3-тиазол-4-ил) пропановой кислоты;

(R) -3- (2- {4-амино-2- [6-хлор-1- (4, 4, 4-трифторбутил) -1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил) -1, 3-тиазол-4-ил) -2, 2-диметилпропановой кислоты;

(R) -3- (2- {4-амино-2- [1- (2-фторбензил) -1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил) -1, 3-тиазол-4-ил) -2, 2-диметилпропановой кислоты;

(R) -3- (2- {4-амино-2- [5-фтор-1- (2-фторбензил) -1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил) -1, 3-тиазол-4-ил) -2, 2-диметилпропановой кислоты;

(R) -3- (2- {4-амино-2- [6-хлор-1- (3, 3, 4, 4, 4-пентафторбутил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил) -1, 3-тиазол-4-ил) -2, 2-диметилпропановой кислоты;

(R) -3- (2- {4-амино-2- [6-хлор-1- (3, 3, 4, 4, 4-пентафторбутил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил) -1, 3-тиазол-4-ил) бензойной кислоты;

(R) -4- (2- {4-амино-2- [6-хлор-1- (3, 3, 4, 4, 4-пентафторбутил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил) -5-метил-1, 3-тиазол-4-ил) бензойной кислоты;

(R) -3- (2- {4-амино-2- [6-хлор-1- (2-фторбензил) -1Н-индазол-3-

ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R) - 3- (2- { 4-амино-5-циклопропил-2- [5-фтор-1- (4,4,4-трифторбутил) -1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил] -6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} тиазол-4-ил) -2,2-диметилпропановой кислоты;

(R) - 3- (2- { 4-амино-5-метил-6-оксо-2- [1- (3,3,4,4,4-пентафторбутил) -1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил] -6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил) -1,3-тиазол-4-ил) -N-гидрокси-2,2-диметилпропанамид;

(R) - [5- { 4-амино-2- [6-хлор-1- (3,3,4,4,4-пентафторбутил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил] -2-оксо-1,3,4-оксадиазол-3 (2Н) -ил] уксусной кислоты;

(R) - 2- [5- { 4-амино-2- [6-хлор-1- (3,3,4,4,4-пентафторбутил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил] -2-оксо-1,3,4-оксадиазол-3 (2Н) -ил] -2-метилпропановой кислоты;

(R) - (3- (4- { 4-амино-2- [1- (2-фторбензил) -1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил] -5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропаноил) глицина;

(R) - 2- (3- (4- { 4-амино-2- [1- (2-фторбензил) -1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил] -5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропанамидо) -2-метилпропановой кислоты;

(5R) - (3- (4- { 4-амино-2- [1- (2-фторбензил) -1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил] -5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропаноил) -D-аланина;

(5R) - (3- (4- { 4-амино-2- [1- (2-фторбензил) -1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил] -5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропаноил) -L-аланина;

(5R) - (2R) - 2- (3- (4- { 4-амино-2- [1- (2-фторбензил) -1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил] -5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропанамидо) бутановой кислоты;

(5R) - (2S) - 2- (3- (4- { 4-амино-2- [1- (2-фторбензил) -1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил] -5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-

пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропанамидо) бутановой кислоты;

(5R) - (3- (4- (4-амино-2- [1- (2-фторбензил) -1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил) -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропаноил) -D-серина;

(5R) - (3- (4- (4-амино-2- [1- (2-фторбензил) -1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил) -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропаноил) -D-треонина;

(R) -N- ((2H-тетразол-5-ил) метил) -3- (4- (4-амино-2- [1- (2-фторбензил) -1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил) -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропанамидо);

(R) -3- (4- (4-амино-5-метил-6-оксо-2- [1- (3, 3, 4, 4, 4-пентафторбутил) -1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил) -6, 7-дигидро-5H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил) -2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пропановой кислоты;

(R) -3- (4- (4-амино-2- [6-хлор-1- (2-фторбензил) -5-гидрокси-1H-индазол-3-ил) -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропановой кислоты);

(R) -3- (4- (4-амино-2- (1-бутил-6-метил-1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил) -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропановой кислоты);

(R) -4-амино-2- [6-хлор-1- (2-фторбензил) -1H-индазол-3-ил] -5-метил-5- {4- [2- (2H-тетразол-5-ил) этил] фенил} -5, 7-дигидро-6H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-6-она;

(R) -4- (4- (4-амино-2- [1- (2-фторбензил) -1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил) -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} фенил) бутановой кислоты);

(R) - (4- (4-амино-2- [1- (2-фторбензил) -1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил) -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} фенил) уксусной кислоты);

(R) -4- (4- (4-амино-2- [6-хлор-1- (2-фторбензил) -1H-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} фенил) бутановой кислоты);

(R) -4- (4- (4-амино-5-метил-6-оксо-2- [1- (3, 3, 4, 4, 4-пентафторбутил) -1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил) -6, 7-дигидро-5H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} фенил) бутановой кислоты);

(R) -2- (4- (4-амино-2- [6-хлор-1- (2-фторбензил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} фенил) уксусной кислоты;

(R) -2- (4- (4-амино-5-метил-6-оксо-2- [1- (3, 3, 4, 4, 4-пентафторбутил) -1Н-пирразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил] -6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} фенил) уксусной кислоты;

(R) -3- (6- (4-амино-2- [6-хлор-1- (3, 3, 4, 4, 4-пентафторбутил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} пиридин-3-ил) пропановой кислоты;

(R) -3- (4- (4-амино-2- [6-хлор-1- (3, 3, 4, 4, 4-пентафторбутил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} -2-цианофенил) пропановой кислоты;

(R) -3- (4- (4-амино-2- [6-хлор-1- (3, 3, 4, 4, 4-пентафторбутил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} -2-метилфенил) пропановой кислоты;

(R) -3- (4- (4-амино-2- [6-хлор-1- (3, 3, 4, 4, 4-пентафторбутил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} -2-гидроксифенил) пропановой кислоты;

или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение, выбранное из:

(S) -3- (2- (4-амино-2- [1- (2-фторбензил) -1Н-пирразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} оксазол-4-ил) -2, 2-диметилпропановой кислоты;

(S) -3- (2- (4-амино-2- [6-хлор-1- (3, 3, 4, 4, 4-пентафторбутил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} оксазол-4-ил) -2, 2-диметилпропановой кислоты;

(S) -3- (2- (4-амино-2- [6-хлор-1- (2-фторбензил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} оксазол-4-ил) -2, 2-диметилпропановой кислоты;

(S) -3- (4- (4-амино-2- [6-хлор-1- (3, 3, 4, 4, 4-пентафторбутил) -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} -2-бромфенил) пропановой кислоты;

(5S) -3- (4- [4-амино-2- {6-хлор-1- [(4-метилциклогексил) метил] -1Н-индазол-3-ил] -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропановой кислоты;

- (S) -3-(4-[4-амино-2-(6-хлор-1-[тетрагидро-2Н-пиран-2-илметил]-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]фенил)пропановой кислоты;
- (S) -3-(4-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]фенил)пропановой кислоты;
- (S) -3-(6-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]пиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;
- (S) -3-(4-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-(1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-2,3-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]фенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;
- (S) -3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]фенил)пропановой кислоты;
- (S) -3-(3-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]фенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;
- (S) -3-(4-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)пропановой кислоты;
- (S) -3-(4-(4-амино-2-(1-бутил-6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]фенил)пропановой кислоты;
- (S) -3-(4-(4-амино-2-(1-бутил-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]фенил)пропановой кислоты;
- (S) -3-(4-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(4,4,4-трифторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]фенил)пропановой кислоты;
- (S) -3-(4-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(4,4,4-трифторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-

d) пиримидин-5-ил}фенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(5S)-3-(4-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(4,4,4-трифторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}фенил)-2-метилпропановой кислоты;

(S)-3-(4-(4-амино-2-[5-фтор-1-(4,4,4-трифторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

(S)-3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(4,4,4-трифторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

(S)-3-(4-(4-амино-5-метил-2-[6-метил-1-(4,4,4-трифторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

(S)-3-(4-(4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

(S)-3-(3-(4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

(S)-3-(4-(4-амино-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

(S)-3-(3-(4-амино-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

(S)-3-(4-(4-амино-2-[1-(2,3-дифтор-4-метилбензил)-6-метил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

(S)-3-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензойной кислоты;

(S)-3-(3-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}фенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)- (4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-

индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил) уксусной кислоты;

(S)-3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил) пропановой кислоты;

(S)-2-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-метилпропановой кислоты;

(S)-3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-1-[(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил) метил] циклопропанкарбоновой кислоты;

(S)-3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил) фенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(5S)-3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил) фенил)-2-метилпропановой кислоты;

(S)-2-(4-[4-амино-2-(1-бутил-6-хлор-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил) уксусной кислоты;

(S)-3-(4-[4-амино-2-(1-бутил-6-хлор-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил) пропановой кислоты;

(S)-3-(4-[4-амино-2-(1-бутил-6-хлор-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил] фенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-(4-[4-амино-2-(1-бутил-6-хлор-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил] фенил) пропановой кислоты;

(S)-3-(3-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-метоксиэтил)-1Н-индазол-3-

ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-метоксиэтил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

(S)-3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(4,4,4-трифторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

(S)-3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(4,4,4-трифторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-{4-[4-амино-2-(6-хлор-1-пентил-1Н-индазол-3-ил)]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил}пропановой кислоты;

(S)-3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(циклогексилметил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

(S)-3-{4-[4-амино-2-(6-хлор-1-гексил-1Н-индазол-3-ил)]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил}пропановой кислоты;

(S)-3-(4-{4-амино-2-[6-фтор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

(S)-3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

(S)-3-(3-{4-амино-2-(6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

(S)-4-(2-{4-амино-2-(6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}тиазол-4-ил)бутановой кислоты;

(S)-3-(2-{4-амино-2-(6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}оксазол-4-ил)пропановой кислоты;

(S)-2-(2-{4-амино-2-(6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-

ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}оксазол-4-ил)уксусной кислоты;

(S)-3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(4,4-диметилпентил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

(S)-3-(3-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

(S)-3-(2-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}оксазол-4-ил)пропановой кислоты;

(S)-4-(2-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}тиазол-4-ил)бутановой кислоты;

(S)-3-(2-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-(4-[4-амино-2-{6-хлор-1-[(3-фторпиримидин-2-ил)метил]-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

(S)-3-(4-[4-амино-2-{6-хлор-1-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

(S)-3-(4-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-6-метил-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

(S)-3-(4-{4-амино-2-[6-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

(S)-3-(3-{4-амино-2-[6-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропановой кислоты;

(S)-3-(2-{4-амино-2-[6-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-(2-(4-амино-2-[6-фтор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2,6-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановой кислоты;

(S)-3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(4-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановой кислоты;

(S)-3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3-метилбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановой кислоты;

(S)-3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(4-метилбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановой кислоты;

(S)-3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-метилбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановой кислоты;

(S)-3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановой кислоты;

(S)-3-(4-(2-[1-(адамantan-1-илметил)-6-хлор-1H-индазол-3-ил]-4-амино-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановой кислоты;

(S)-3-(4-(4-амино-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановой кислоты;

(S)-3-(2-(4-амино-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-(4-(4-амино-2-[5-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановой кислоты;

(S)-3-(2-(4-амино-2-[5-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-(2-(4-амино-2-[1-(2,3-дифтор-4-метилбензил)-6-метил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-(4-(4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)фенил)пропановой кислоты;

(S)-3-(2-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-(2-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)уксусной кислоты;

(S)-3-(2-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-3-метилбутановой кислоты;

(5S)-2-(2-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)циклопропанкарбоновой кислоты;

(S)-1-[(2-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)метил]циклопропанкарбоновой кислоты;

(S)-3-(2-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)пропановой кислоты;

(S)-(2-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)-4-метил-1,3-тиазол-5-ил)уксусной кислоты;

(S)-3-(2-(4-амино-2-[5-фтор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-

пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-(2-(4-амино-2-[5-фтор-1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-(2-[4-амино-2-(1-бутил-1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил]-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-(2-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(4,4,4-трифторбутил)-1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-(2-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(4,4,4-трифторбутил)-1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил) пропановой кислоты;

(S)-3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(4,4,4-трифторбутил)-1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-(2-(4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-(2-(4-амино-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло [3,4-b] пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил) бензойной кислоты;

(S)-4-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-

1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-5-метил-1,3-тиазол-4-ил) бензойной кислоты;

(S)-3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-(2-(4-амино-5-циклопропил-2-[5-фтор-1-(4,4,4-трифторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-(2-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-1,3-тиазол-4-ил)-N-гидрокси-2,2-диметилпропанамид;

(S)-[5-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-2-оксо-1,3,4-оксадиазол-3(2H)-ил]уксусной кислоты;

(S)-2-[5-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-2-оксо-1,3,4-оксадиазол-3(2H)-ил)-2-метилпропановой кислоты;

(S)-(3-(4-(4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропаноил)глицина;

(S)-2-(3-(4-(4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропанамидо)-2-метилпропановой кислоты;

(5S)-(3-(4-(4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропаноил)-D-аланина;

(5S)-(3-(4-(4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропаноил)-L-аланина;

(5S)-(2R)-2-(3-(4-(4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропанамидо)бутановой

кислоты;

(5S) - (2S) - 2- (3- (4- {4-амино-2- [1- (2-фторбензил) -1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил} -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропанамидо) бутановой кислоты;

(S) - (3- (4- {4-амино-2- [1- (2-фторбензил) -1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил} -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропаноил) -D-серина;

(S) - (3- (4- {4-амино-2- [1- (2-фторбензил) -1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил} -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропаноил) -D-треонина;

(S) -N- ((2Н-тетразол-5-ил) метил) -3- (4- {4-амино-2- [1- (2-фторбензил) -1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил} -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропанамида;

(S) -3- (4- {4-амино-5-метил-6-оксо-2- [1- (3, 3, 4, 4, 4-пентафторбутил) -1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил} -6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} -2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пропановой кислоты;

(S) -3- (4- {4-амино-2- [6-хлор-1- (2-фторбензил) -5-гидрокси-1Н-индазол-3-ил} -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} фенил) пропановой кислоты;

(S) -3- {4- [4-амино-2- (1-бутил-6-метил-1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил} -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} фенил} пропановой кислоты;

(S) -4-амино-2- [6-хлор-1- (2-фторбензил) -1Н-индазол-3-ил} -5-метил-5- {4- [2- (2Н-тетразол-5-ил) этил] фенил} -5, 7-дигидро-6Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-6-она;

(S) -4- (4- {4-амино-2- [1- (2-фторбензил) -1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил} -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} фенил) бутановой кислоты;

(S) - (4- {4-амино-2- [1- (2-фторбензил) -1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил} -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} фенил) уксусной кислоты;

(S) -4- (4- {4-амино-2- [6-хлор-1- (2-фторбензил) -1Н-индазол-3-ил} -5-метил-6-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил} фенил) бутановой кислоты;

(S)-4-(4-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)фенил)бутановой кислоты;

(S)-2-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)фенил)уксусной кислоты;

(S)-2-(4-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)фенил)уксусной кислоты;

(S)-3-(6-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(S)-3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)-2-цианофенил)пропановой кислоты;

(S)-3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)-2-метилфенил)пропановой кислоты;

(S)-3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)-2-гидроксифенил)пропановой кислоты;

или его фармацевтически приемлемую соль.

Настоящее изобретение включает фармацевтически приемлемые соли соединений, которые определены в настоящем описании, в том числе фармацевтически приемлемые соли всех структурных формул, вариантов осуществления и классов, которые определены в настоящем описании. Отсылка к соединениям структурной формулы (I) включает соединения других типовых структурных формул и варианты осуществления, которые входят в объем формулы (I), включая в качестве неограничивающих примеров соединения формул (IA) или (IB).

"Алкил", а также другие группы, имеющие префикс "алк", такие как алкокси и т.п., обозначают углеродные цепи, которые могут быть линейными или разветвленными, или их сочетания, которые содержат указанное число атомов углерода. Если число не определено, 1-6 атомов углерода предусмотрены для линейных и 3-7 атомов углерода для разветвленных алкильных групп. Примеры алкильных групп включают метил, этил, пропи́л, изопропи́л, бути́л, втор- и трет-бутил, пентил, гексил, гептил, октил, но́нл и т.п.

"Алкокси" и "алкил-О-" используют взаимозаменяемо, и они относятся к алкильной группе, связанной с кислородом.

"Алкил-*NH*-" относится к алкильной группе, связанной с *NH*-группой. Примеры алкил-*NH*- включают метиламино или метил-*NH*- и этиламино или этил-*NH*-.

"Арил" обозначает фенил или нафтил.

"Галонегоалкил" включает алкильные группы, замещенные одним, а также несколькими галогенами, вплоть до пергалогенозамещенного алкила. Например, включены галогенометил, 1,1-дифторэтил, трифторметил или 1,1,1,2,2-пентафторбутил.

"Галонегоалкокси" и "галонегоалкил-О" используют взаимозаменяемо, и они относятся к галогенозамещенным алкильным группам или "галонегоалкилу", связанному через атом кислорода. Галонегоалкокси включает алкоксильные группы, замещенные одним, а также несколькими галогенами, вплоть до пергалогенозамещенного алкокси. Например, включен трифторметокси.

"Циклоалкил" обозначает насыщенный циклический углеводородный радикал, который имеет множество предусмотренных атомов углерода, если число атомов не определено точно, предполагают 3-12 атомов углерода, которые образуют 1-3 карбоциклических кольца, которые конденсированы. "Циклоалкил" также включает моноциклические кольца, конденсированные с арильной группой, в которой точка прикрепления находится на не ароматической части. Примеры циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, тетрагидронафтил, адамантил, декагидронафтил, инданил и т.п.

"Циклоалкокси" и "циклоалкил-О" используют взаимозаменяемо, и они относятся к циклоалкильной группе, как определено выше, связанной с кислородом.

"Гетероциклический", "гетероцикл" или "гетероциклический" относится к не ароматическим моноциклическим кольцевым структурам, в которых один или несколько атомов в кольце, гетероатомов, представляют собой элемент, отличный от углерода.

Такие не ароматические циклические кольцевые структуры могут быть насыщенными или ненасыщенными. Гетероатомы обычно представляют собой атомы O, S или N. Примеры гетероциклических

групп включают пиперидин, пиперазинил, морфолинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, азетидинил, оксиранил или азиридинил и т.п.

"Гетероарил" относится к ароматическим моноциклическим и бициклическим кольцевым структурам, в которых один или несколько атомов в кольце, гетероатомов, представляют собой элемент, отличный от углерода. Гетероатомы обычно представляют собой атомы O, S, или N. Примеры гетероароматических групп включают пиридинил, пиримидинил, пирролил, пиридазинил, изоксазол, тиазол, оксазол, индолил, бензоксазол, бензотиазол или имидазол.

"Галоген" (или "галогено"), если не указано иное, включает фтор (фторо), хлор (хлоро), бром (бромо) и йод (йодо). В одном из вариантов осуществления галогено представляет собой фтор (-F) или хлор (-Cl).

Когда любая переменная (например, R^1 , R^2 и т.д.) встречается больше чем один раз в любой составляющей или в формуле (I) или других типовых формулах в настоящем описании, ее определение при каждом появлении независимо от ее определения при каждом другом появлении. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации ведут к стабильным соединениям. При выборе соединений по настоящему изобретению, специалист в данной области признает, что различные заместители, т.е. R^1 , R^2 и т.д., следует выбирать в соответствии с общеизвестными принципами образования связей и стабильности в химических структурах. Пока в явной форме не установлено иное, замещение с помощью названного заместителя разрешено по любому атому в кольце (например, арильном, гетероарильном кольце или насыщенном гетероциклическом кольце) при условии, что такое замещение по кольцу химически возможно и ведет к стабильному соединению. "Стабильное" соединение представляет собой соединение, которое можно получать и выделять и структура и свойства которого сохраняются или можно обеспечить их сохранение по существу без изменений в течение определенного периода времени, достаточного для того, чтобы сделать возможным использование соединения для целей, описанных в настоящем описании (например, терапевтическое или профилактическое введение субъекту).

Следует полагать, что термин "замещенный" включает множество степеней замещения с помощью названного заместителя. Когда раскрыты или заявлены несколько фрагментов заместителей, замещенное соединение можно замещать независимо с помощью одного или нескольких из раскрытых или заявленных фрагментов заместителей, по отдельности или в совокупности. Под независимо замещенным понимают то, что заместители (два или больше) могут представлять собой одно и то же или различное.

Пока в явной форме не изображено или не описано иное, переменные, представленные в структурной формуле с "плавающей" связью, такие как R^1 в формуле (I), могут находиться на любом доступном атоме углерода в кольце, к которому прикрепляют переменную. Когда фрагмент обозначают как "необязательно замещенный" в формуле (I) или любом ее варианте осуществления, это означает, что формула (I) или ее вариант осуществления охватывает соединения, которые содержат указанный заместитель (или заместители) на фрагменте, а также соединения, которые не содержат указанный заместитель (или заместители) на фрагменте.

Соединения формулы (I) могут содержать один или несколько асимметричных центров и могут, таким образом, встречаться в виде рацематов и рацемических смесей, отдельных энантиомеров, диастереоизомерных смесей и индивидуальных диастереоизомеров. Все центры асимметрии, которые присутствуют в соединениях формулы (I), могут независимо друг от друга иметь S-конфигурацию или R-конфигурацию. Соединения по данному изобретению включают все возможные энантиомеры и диастереомеры и смеси двух или больше стереоизомеров, например смеси энантиомеров и/или диастереомеров во всех соотношениях. Таким образом, энантиомеры являются объектом изобретения в энантиомерно чистой форме, в виде как левовращающих, так и в виде правовращающих антиподов, в форме рацематов и в форме смесей двух энантиомеров во всех соотношениях. В случае цис/транс изомерии изобретение включает как цис-форму, так и транс-форму, а также смеси этих форм во всех соотношениях. Понятно, что настоящее изобретение охватывает все такие стереоизомерные формы соединений формулы (I). Когда структурная формула или химическое название точно определяет конкретную конфигурацию в стереоцентре, предусмотрен энантиомер или стереоизомер соединения, который является следствием этого точно определенного стереоцентра. Когда структурная формула соединений формулы (I) содержит прямую линию в хиральном центре, структурная формула включает как S-, так и R-стереоизомеры, связанные с хиральным центром, а также их смеси.

Соединения формулы (I) можно разделять на их индивидуальные диастереоизомеры, например, посредством фракционной кристаллизации из подходящего растворителя, например метанола или этилацетата или их смеси, или через хиральную хроматографию с использованием оптически активной стационарной фазы. Абсолютную стереохимию можно определять посредством рентгеновской кристаллографии кристаллических продуктов или кристаллических промежуточных соединений, из которых, в случае необходимости, получают производное с использованием реактива, содержащего асимметричный центр с известной абсолютной конфигурацией. Колебательный круговой дихроизм (VCD) также можно использовать для того, чтобы определять абсолютную стереохимию. Альтернативно, любой стереоизомер или изомеры соединения формулы (I) можно получать посредством стереоспецифического синтеза с ис-

пользованием оптически чистых исходных материалов или реактивов с известной абсолютной конфигурацией.

При желании, рацемические смеси соединений можно разделять с тем, чтобы выделять индивидуальные энантиомеры. Разделение можно осуществлять способами, хорошо известными в данной области, такими как сочетание рацемической смеси соединений с энантиомерно чистым соединением для того, чтобы формировать диастереоизомерную смесь, после чего следует разделение индивидуальных диастереоизомеров стандартными способами, такими как фракционная кристаллизация или хроматография. Реакция сочетания часто представляет собой образование солей с использованием энантиомерно чистой кислоты или основания. Затем диастереоизомерные производные можно превращать в чистые энантиомеры посредством отщепления добавленного хирального остатка. Рацемическую смесь соединений также можно разделять непосредственно с помощью хроматографических способов, используя хиральные стационарные фазы, эти способы хорошо известны в данной области.

Для соединений формулы (I), описанных в настоящем документе, которые содержат олефиновые двойные связи, пока точно не определено иное, полагают, что они включают как E, так и Z геометрические изомеры.

Некоторые из соединений, описанных в настоящем документе, могут существовать в виде таутомеров, которые имеют различные точки прикрепления водорода, которое сопровождается сдвигом одной или нескольких двойных связей. Например, кетон и его енольная форма представляют собой кето-енольные таутомеры. Индивидуальные таутомеры, а также их смеси включены в соединения формулы (I) по настоящему изобретению.

В соединениях формулы (I) атомы могут демонстрировать свое природное относительное содержание изотопов или один или несколько атомов можно искусственно обогащать по конкретному изотопу, имеющему то же атомное число, но атомную массу или массовое число, которые отличны от атомной массы или массового числа, преимущественно встречающихся в природе. Подразумевают, что настоящее изобретение, как описано и заявлено в настоящем документе, включает все подходящие изотопные вариации соединений формулы (I) и их вариантов осуществления. Например, различные изотопные формы водорода (H) включают протий (^1H) и дейтерий (^2H , также обозначаемый в настоящем описании как D). Протий представляет собой преобладающий изотоп водорода, встречающийся в природе. Обогащение по дейтерию может давать определенные терапевтические преимущества, такие как увеличение времени полужизни *in vivo* или снижение требований к дозе, или может предоставлять соединение, которое можно использовать в качестве стандарта для определения характеристик биологических образцов. Изотопно обогащенные соединения формулы (I) можно получать без излишних экспериментов общепринятыми с помощью способов, хорошо известных специалистам в данной области, или с помощью процессов, аналогичных тем, что описаны в схемах и примерах в настоящем документе, используя подходящие изотопно обогащенные реактивы и/или промежуточные соединения.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, получаемым из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот. Когда соединение по настоящему изобретению является кислотой, соответствующую ему соль в целях удобства можно получать из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований, в том числе неорганических оснований и органических оснований. Соли, получаемые из таких неорганических оснований, включают соли алюминия, аммония, кальция, меди (I и II), железа (II), железа (III), лития, магния, марганца (VII и II), калия, натрия, цинка и т.п. Предпочтительными являются соли аммония, кальция, магния, калия и натрия. Соли, получаемые из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, получаемые как из встречающихся в природе, так и синтетических источников. Фармацевтически приемлемые органические нетоксичные основания, из которых можно формировать соли, включают, например, аргинин, бетаин, кофеин, холин, N,N'-добензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, дициклогексиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминные смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и т.п.

Когда соединение по настоящему изобретению является основным, соответствующую ему соль в целях удобства можно получать из фармацевтически приемлемых нетоксичных неорганических и органических кислот. Такие кислоты включают, например, уксусную, бензолсульфоновую, бензойную, камфорсульфоновую, лимонную, этансульфоновую, фумаровую, глюконовую, глутаминовую, бромистоводородную, соляную, изэтионовую, молочную, малеиновую, яблочную, миндальную, метансульфоновую, муциновую, азотную, памоевую, пантотеновую, фосфорную, янтарную, серную, винную, п-толуолсульфоновую кислоту и т.п. Предпочтительными являются лимонная, бромистоводородная, соляная, малеиновая, фосфорная, серная и винная кислоты.

Если соединения формулы (I) одновременно содержат кислые и основные группы в молекуле, изобретение также включает, в дополнение к узказанным солевым формам, внутренние соли или бетаины (цвиттер-ионы). Соли можно получать из соединений формулы (I) обычными способами, которые известны специалисту в данной области, например, с помощью объединения с органической или неоргани-

ческой кислотой или основанием в растворителе или дисперсante или с помощью анионного обмена или катионного обмена из других солей.

Настоящее изобретение также относится ко всем солям соединений формулы (I), которые вследствие низкой физиологической совместимости не являются непосредственно пригодными для использования в фармацевтических средствах, но которые можно использовать, например, в качестве промежуточных соединений для химических реакций или для получения фармацевтически приемлемых солей.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут существовать в аморфной форме и/или одной или нескольких кристаллических формах, и по существу все аморфные и кристаллические формы и смеси этих соединений формулы (I), в том числе примеры, предназначены для включения в объем настоящего изобретения. Кроме того, некоторые из соединений по настоящему изобретению могут формировать сольваты с водой (т.е. гидрат) или обыкновенными органическими растворителями, такими как, но не ограничиваясь этим, этилацетат. Такие сольваты и гидраты, в частности фармацевтически приемлемые сольваты и гидраты, данных соединений аналогичным образом включены в объем данного изобретения, наряду с не сольватированными и безводными формами.

Любая фармацевтически приемлемая пролекарственная модификация соединения по данному изобретению, которая ведет к превращению *in vivo* в соединение, входящее в объем данного изобретения, также входит в объем данного изобретения. Например, необязательно можно получать сложные эфиры посредством этерификации доступной группы карбоновой кислоты (-COOH) или посредством образования сложного эфира на доступной гидроксигруппе в соединении. Аналогичным образом, можно получать лабильные амиды. Фармацевтически приемлемые сложные эфиры или амиды соединений по данному изобретению можно получать для того, чтобы они действовали в качестве пролекарственных средств, которые можно гидролизовать обратно в кислоту (или -COO- в зависимости от pH текучего вещества или ткани, где превращение имеет место) или гидроксильную форму, в частности *in vivo*, и по существу они включены в объем данного изобретения. Включены те сложные эфиры и ацильные группы, которые известны в данной области для модификации характеристик растворимости или гидролиза для применения в качестве составов с замедленным высвобождением или пролекарственных средств. Также в случае группы карбоновой кислоты (-COOH) или спирта, присутствующей в соединениях по настоящему изобретению, можно использовать фармацевтически приемлемые сложные эфиры производных карбоновых кислот, таких как метильные, этильные или пивалоилоксиметильные или ацильные производные спиртов, например О-ацетил, О-пивалоил, О-бензоил и О-аминоацил.

Настоящее изобретение также относится к процессам получения соединений формулы (I), которые описаны в дальнейшем и с помощью которых соединения по изобретению могут быть получены.

Соединения формулы (I) в соответствии с изобретением вызывают увеличение концентрации сGMP через активацию растворимой гуанилатциклазы (sGC), и, следовательно, они могут представлять собой эффективные средства для терапии и профилактики нарушений, которые связаны с низким или пониженным уровнем сGMP или которые вызваны этим, или для тех, кому желательна терапия или профилактика увеличением уровня присутствующего сGMP. Активацию sGC с помощью соединений формулы (I) можно исследовать, например, в функциональном анализе sGC на основе клеток, который описан далее в биологических анализах.

Соединения формулы (I) связываются с sGC с высокой активностью. Высокоактивные соединения предпочтительны для того, чтобы сделать возможным введение низких доз для человека. Для приложений с ингаляционной доставкой высокоактивные соединения могут делать возможным использование низких доз для человека и предусматривать состав в пределах ограничений устройств для ингаляционной доставки.

Связывающие активности соединений формулы (I) можно определять в анализе конкурентного связывания, в котором используют меченый лиганд sGC. В разделе о биологических анализах, который приведен далее, описан пример анализа конкурентного связывания, используемого для того, чтобы определять способность соединений вытеснять радиоактивный лиганд, который связывается с очищенной рекомбинантной sGC.

Активность соединений *in vivo* можно оценивать в различных животных моделях гипертензии, например, посредством измерения их быстрого эффекта у крыс со спонтанной гипертензией (SHR). Кроме того, активность соединений можно оценивать посредством измерения легочного и систолического кровяного давления в модели гипертензии у крыс, индуцированной гипоксией, после интратрахеального введения соединений стимуляторов sGC. В одном из вариантов осуществления предпочтительные соединения формулы (I) достигают минимального снижения легочного артериального давления ≥ 15 мм рт. ст. для соответствующего меньшего снижения систолического кровяного давления в модели легочной гипертензии у крыс, индуцированной гипоксией. Например, в одном из вариантов осуществления предпочтительные соединения формулы (I) достигают минимального снижения легочного артериального давления ≥ 15 мм рт. ст. для соответствующего снижения систолического кровяного давления, это снижение составляет ≤ 10 мм рт. ст. в этом анализе. В разделе о биологических анализах, приведенном далее, описаны эти модели гипертензии *in vivo*.

Термины "терапевтически эффективное (или эффективное) количество" и схожие описания, такие как "количество, эффективное для лечения", предназначены для того, чтобы обозначать то количество фармацевтического лекарственного средства, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ ткани, системы, животного или человека, искомый исследователем, ветеринаром, медицинским доктором или другим клиницистом. В предпочтительном варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" обозначает количество фармацевтического лекарственного средства, которое облегчает по меньшей мере один клинический симптом у пациента-человека. Термины "профилактически эффективное (или эффективное) количество" и схожие описания, такие как "количество, эффективное для предотвращения", предназначены для того, чтобы обозначать то количество фармацевтического лекарственного средства, которое будет предотвращать или снижать риск наступления биологического или медицинского события, которое стремится предотвратить в ткани, системе, у животного или человека исследователь, ветеринар, медицинский доктор или другой клиницист. В качестве примера дозу, которую получает пациент, можно выбирать с тем, чтобы достигать желаемого снижения кровяного давления; дозу, которую получает пациент, также можно титровать с течением времени для того, чтобы достигать целевого кровяного давления. Схему дозирования с использованием соединения по настоящему изобретению выбирают в соответствии с различными факторами, включая тип, вид, возраст, массу, пол и медицинское состояние пациента; тяжесть состояния, подлежащего лечению; активность выбранного соединения, подлежащего введению; путь введения и почечную и печеночную функцию пациента. Учет этих факторов явно входит в компетенцию среднего клинициста с целью определения количества терапевтически эффективной или профилактически эффективной дозы, необходимого для того, чтобы предотвращать, противодействовать или задерживать прогрессирование состояния. Понятно, что конкретное количество суточной дозы одновременно может быть как терапевтически эффективным количеством, например, для лечения гипертензии, так и профилактически эффективным количеством, например, для предотвращения инфаркта миокарда.

Нарушения и патологические состояния, которые связаны с низким уровнем cGMP или при которых увеличение уровня cGMP является желаемым и для терапии и профилактики которых можно использовать соединения формулы (I), например, представляют собой сердечно-сосудистые заболевания, такие как нарушение эндотелиальной функции, нарушение диастолической функции, атеросклероз, гипертензия, сердечная недостаточность, легочная гипертензия (группы 1-5 по WHO), которая включает легочную артериальную гипертензию (ПАН), стабильная и нестабильная стенокардия, тромбозы, рестенозы, инфаркт миокарда, инсульты, сердечная декомпенсация, фиброз или легочная гипертония, или, например, нарушение эректильной функции, астма (например, бронхиальная астма), острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), острое повреждение легких, фиброз легких, хроническая почечная недостаточность, хроническая недостаточность почек, кистозный фиброз, интерстициальное заболевание легких, серповидноклеточная анемия, склеродермия, синдром Рейно и диабет. Соединения формулы (I) дополнительно можно использовать при терапии цирроза печени, а также для улучшения ограниченной продуктивности памяти или способности к обучению.

В одном из вариантов осуществления изобретения соединения формулы (I) можно использовать для лечения сердечно-сосудистого заболевания, нарушения эндотелиальной функции, нарушения диастолической функции, атеросклероза, гипертензии, сердечной недостаточности, легочной гипертензии (группы I, II, III, IV по WHO), стенокардии, тромбоза, рестеноза, инфаркта миокарда, инсульта, сердечной декомпенсации, фиброза, легочной гипертонии, нарушения эректильной функции, астмы, хронической почечной недостаточности, диабета, диабетической ретинопатии, цирроза печени, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), острого респираторного дистресс-синдрома, острого повреждения легких, фиброза легких, кистозного фиброза или интерстициального заболевания легких.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно вводить животным, предпочтительно млекопитающим, в частности человеку, в качестве фармацевтических средств самостоятельно, в смесях с другим средством или в форме фармацевтических композиций. Термин "пациент" включает животных, предпочтительно млекопитающих, в частности человека, которые используют данные активные средства для предотвращения или лечения медицинского состояния. Введение лекарственного средства пациенту включает как самостоятельное введение, так и введение пациенту другим человеком. Пациент может желать или нуждаться в лечении существующего заболевания или медицинского состояния или может желать или нуждаться в профилактическом лечении для того, чтобы предотвращать или снижать риск возникновения указанного заболевания или медицинского состояния. Как используют в настоящем описании, пациент, "нуждающийся" в лечении существующего состояния или в профилактическом лечении, охватывает как определение необходимости с помощью медицинского профессионала, а также желание пациента в отношении такого лечения.

Объектами настоящего изобретения, следовательно, также являются соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли для применения в качестве фармацевтических средств, их использование для активации растворимой гуанилатциклазы, для нормализации нарушенного баланса cGMP и, в частности, их использование в терапии и профилактике указанных выше синдромов, а также их использование для получения лекарственных средств для этих целей.

Кроме того, объектом настоящего изобретения являются фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного компонента эффективную дозу по меньшей мере одного соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли и обычный фармацевтически приемлемый носитель, т.е. одно или несколько веществ фармацевтически приемлемых носителей и/или добавок.

Таким образом, объект изобретения представляет собой, например, указанное соединение и его фармацевтически приемлемые соли для применения в качестве фармацевтического средства, фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного компонента эффективную дозу соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли и обычный фармацевтически приемлемый носитель, и использование указанного соединения и/или его фармацевтически приемлемой соли в терапии или профилактике вышеуказанных синдромов, а также их использование для получения лекарственных средств для этих целей.

Фармацевтические композиции в соответствии с изобретением можно вводить перорально, например, в форме пилюль, таблеток, лакированных таблеток, покрытых сахаром таблеток, гранул, жестких и мягких желатиновых капсул, водных, спиртовых или масляных растворов, сиропов, эмульсий или суспензий, или ректально, например, в форме суппозиториев. Введение также можно осуществлять парентерально, например подкожно, внутримышечно или внутривенно, в форме растворов для инъекций или инфузий.

Фармацевтические композиции также можно вводить ингаляционным путем. Дозированные формы для ингаляционного введения в целях удобства можно формулировать в виде аэрозолей или сухих порошков. Для композиций, подходящих и/или адаптированных для ингаляционного введения, предпочтительно, чтобы соединение формулы (I) имело форму частиц уменьшенного размера, и более предпочтительно форму уменьшенного размера получают или можно получать посредством микронизации.

Аэрозольные составы, например для ингаляционного введения, могут содержать раствор или мелкую суспензию активного вещества в фармацевтически приемлемом водном или не водном растворителе. Аэрозольные составы можно представлять в количестве одной или нескольких доз в стерильной форме в закупоренном контейнере, который может принимать форму картриджа, или повторно заполнять для использования с использованием атомизирующего устройства или ингалятора. Альтернативно, закупоренный контейнер может представлять собой единичное дозирующее устройство, такое как назальный ингалятор с однократной дозой или аэрозольный дозатор, снабженный дозирующим клапаном (ингалятор отмеренных доз), который предназначен для выбрасывания, когда содержимое контейнера будет исчерпано.

Когда дозированная форма содержит аэрозольный дозатор, она предпочтительно содержит подходящий пропеллент под давлением, такой как сжатый воздух, диоксид углерода или органический пропеллент, такой как гидрофторуглерод (HFC). Подходящие HFC пропелленты включают 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан и 1,1,1,2-тетрафторэтан. Аэрозольные дозированные формы также могут принимать форму атомизатора с насосом. Аэрозоль под давлением может содержать раствор или суспензию активного соединения. Это может требовать включения дополнительных эксципиентов, например соразвителей и/или поверхностно-активных средств, чтобы усовершенствовать характеристики дисперсии и однородность суспензионных составов. Составы-растворы также могут требовать добавления соразвителей, таких как этанол. Также можно включать другие модификаторы эксципиентов, чтобы усовершенствовать, например, стабильность, и/или вкус, и/или характеристики массы мелких частиц (количество и/или профиль) в составе.

Фармацевтические композиции, подходящие для ингаляционного введения, также могут принимать форму сухой порошковой ингалируемой композиции. Такая композиция может содержать порошковую основу, такую как лактоза, глюкоза, трегалоза, маннит или крахмал, соединение формулы (I) (предпочтительно в форме частиц уменьшенного размера, например в микронизированной форме) и необязательно модификатор эффективности, такой как L-лейцин или другая аминокислота, и/или соли металлов и стеариновой кислоты, такие как стеарат магния или кальция. В некоторых вариантах осуществления сухая порошковая ингалируемая композиция содержит сухую порошковую смесь лактозы и соединения формулы (I) или его соли.

Необязательно, в частности, для сухих порошковых ингалируемых композиций, фармацевтическую композицию для ингаляционного введения можно помещать во множество закупоренных контейнеров доз (например, содержащих сухую порошковую композицию), установленных продольно в полоске или ленте внутри подходящего ингаляционного устройства. Контейнер разрывают или открывают отслаиванием по требованию, и дозу, например, сухой порошковой композиции можно вводить посредством ингаляции через устройство, такое как устройство DISKUS® (GlaxoSmithKline). Другие ингаляторы сухого порошка хорошо известны специалистам в данной области, и многие такие устройства коммерчески доступны, где репрезентативные устройства включают Aerolizer® (Novartis), Airmax™ (IVAX), ClickHaler® (Innovata Biomed), Diskhaler® (GlaxoSmithKline), Accuhaler (GlaxoSmithKline), Easyhaler® (Orion Pharma), Eclipse™ (Aventis), FlowCaps® (Hovione), Handihaler® (Boehringer Ingelheim), Pulvinal® (Chiesi), Rotahaler® (GlaxoSmithKline), SkyeHaler™ или Certihaler™ (SkyePharma), Twisthaler (Merck & Co., Inc), Tur-

buhaler® (AstraZeneca), Ultrahaler® (Aventis) и т.п.

Другие подходящие формы введения представляют собой, например, чрескожное или топическое введение, например, в форме мазей, настоек, спреев или трансдермальных терапевтических систем или, например, микрокапсул, имплантов или стержней. Предпочтительная форма введения зависит, например, от заболевания, подлежащего лечению, и от его тяжести.

Количество активного соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемых солей в фармацевтической композиции обычно составляет от 0,01 до 200 мг, например, от 0,1 до 200 мг, предпочтительно от 1 до 200 мг на дозу, но в зависимости от типа фармацевтической композиции также оно может быть выше. В некоторых вариантах осуществления количество активного соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемых солей в фармацевтической композиции составляет от 0,01 до 10 мг на дозу. Фармацевтические композиции обычно содержат от 0,5 до 90% по массе соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемых солей. Получение фармацевтических композиций можно осуществлять таким образом, который известен *per se*. С этой целью одно или несколько соединений формулы (I) и/или их фармацевтически приемлемые соли вместе с одним или несколькими твердыми или жидкими веществами фармацевтических носителей и/или добавками (или вспомогательными веществами) и, при желании, в комбинации с другими фармацевтически активными соединениями, обладающими терапевтическим или профилактическим действием, превращают в подходящую для введения форму или дозированную форму, которую затем можно использовать в качестве фармацевтического средства у человека или в ветеринарии.

Для получения пилюль, таблеток, покрытых сахаром таблеток и твердых желатиновых капсул можно использовать, например, лактозу, крахмал, например кукурузный крахмал или производные крахмала, тальк, стеариновую кислоту или их соли и т.д. Носители для мягких желатиновых капсул и суппозиториев представляют собой, например, жиры, воски, полутвердые и жидкие полиолы, природные или отвержденные масла и т.д. Подходящие носители для получения растворов, например, растворов для инъекций или эмульсий или сиропов представляют собой, например, воду, физиологически приемлемый раствор хлорида натрия, спирты, такие как этанол, глицерин, полиолы, сахарозу, инвертированный сахар, глюкозу, маннит, растительные масла и т.д. Также можно лиофилизировать соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и использовать получаемые лиофилизаты, например, для получения препаратов для инъекции или инфузии. Подходящие носители для микрокапсул, имплантов или стержней представляют собой, например, сополимеры гликолевой кислоты и молочной кислоты.

Помимо активных соединений и носителей, фармацевтические композиции также могут содержать обычные добавки, например наполнители, разрыхлители, связывающие средства, смазывающие средства, смачивающие средства, стабилизаторы, эмульсификаторы, дисперсанты, консерванты, подсластители, красящие вещества, ароматизаторы, отдушки, загустители, разбавители, буферные вещества, растворители, солюбилизаторы, средства для достижения эффекта депо, соли для изменения осмотического давления, покрывающие средства или антиоксиданты.

Доза активного соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли, подлежащая введению, зависит от индивидуального случая и, как бывает обычно, подлежит адаптации к индивидуальным обстоятельствам для достижения оптимального эффекта. Таким образом, это зависит от природы и тяжести нарушения, подлежащего лечению, а также от пола, возраста, массы и индивидуальной чувствительности человека или животного, подлежащего лечению, от эффекта и длительности действия используемых соединений, от того, является ли терапия экстренной или хронической или профилактической, или от того, вводят ли другие активные соединения в дополнение к соединениям формулы (I). В целом, суточная доза приблизительно от 0,0001 до 100 мг/кг, в частности, от 0,0001 до 0,30 мг/кг или от 0,01 до 0,03 мг/кг (в каждом случае 1 мг на 1 кг массы тела) подходит для введения взрослому, весящему приблизительно 75 кг, для достижения желаемых результатов. Суточную дозу можно вводить в однократной дозе или, в частности, когда вводят более высокие количества, можно доставлять несколькими, например двумя, тремя или четырьмя, индивидуальными дозами. В некоторых случаях в зависимости от индивидуального ответа может быть необходимым отклоняться в большую или меньшую сторону от заданной суточной дозы. Предпочтительной является одна суточная доза.

Соединения формулы (I) активируют растворимую гуанилатциклазу. Благодаря этому свойству, помимо использования в качестве фармацевтически активных соединений в медицине человека и ветеринарии, также их можно использовать в качестве научного инструмента или в качестве вспомогательного средства для биохимических исследований, в которых предполагают такой эффект, оказываемый на растворимую гуанилатциклазу, и также для диагностических целей, например при диагностировании клеточных образцов или тканевых образцов *in vitro*. Соединения формулы (I) и их соли, кроме того, дополнительно можно использовать, как уже указано выше, в качестве промежуточных соединений для получения других фармацевтически активных соединений.

Одно или несколько дополнительных фармакологически активных средств можно вводить в комбинации с соединением формулы (I). Дополнительное активное средство (или средства) предназначено для того, чтобы обозначать фармацевтически активное средство (или средства), которое активно в организме, в том числе пролекарственные средства, которые превращают в фармацевтически активную фор-

му после введения, которые отличаются от соединения формулы (I), и также включают свободные кислоты, свободные основания и фармацевтически приемлемые соли указанных дополнительных активных средств. В целом, любое подходящее дополнительное активное средство или средства, включая в качестве неограничивающих примеров антигипертензивные средства, антиатеросклеротические средства, такие как модифицирующее липиды соединение, антидиабетические средства и/или средства против ожирения, можно использовать в любой комбинации с соединением формулы (I) в едином дозированном составе (комбинации лекарственных средств с фиксированной дозой) или можно вводить пациенту в одном или нескольких отдельных дозированных составах, что предусматривает параллельное или последовательное введение активных средств (совместное введение отдельных активных средств). Примеры дополнительных активных средств, которые можно использовать, включают, но не ограничиваясь этим, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (например, алацеприл, беназеприл, каптоприл, церонаприл, цилазаприл, делаприл, эналаприл, эналаприлат, фозиноприл, имидаприл, лизиноприл, мовелтиприл, периндоприл, хинаприл, рамиприл, спираприл, темокаприл или трандолаприл), антагонисты рецептора ангиотензина II (например, лозартан т.е. COZAAR®, валсартан, кандесартан, олмесартан, телмесартан и любые из этих лекарственных средств, используемые в комбинации с гидрохлоротиазидом, например HYZAAR®); ингибиторы нейтральных эндопептидаз (например, тiorфан и фосфорамидон), антагонисты альдостерона, ингибиторы синтазы альдостерона, ингибиторы ренина (например, производные мочевины и ди- и трипептидов (см. патент США № 5116835), аминокислоты и производные (патенты США № 5095119 и 5104869), аминокислотные цепочки, связанные непептидными связями (патент США № 5114937), ди- и трипептидные производные (патент США № 5106835), пептидиламинодиолы (патенты США № 5063208 и 4845079) и пептидил-β-аминоациламинодиолкарбаматы (патент США № 5089471); также различные другие пептидные аналоги, как раскрыто в следующих патентах США № 5071837; 5064965; 5063207; 5036054; 5036053; 5034512 и 4894437, и низкомолекулярные ингибиторы ренина (в том числе диолсульфонамиды и сульфинилы (патент США № 5098924), производные N-морфолино (патент США № 5055466), N-гетероциклические спирты (патент США № 4885292) и пирролимидазолы (патент США № 5075451); также производные пепстатина (патент США № 4980283) и фтор- и хлор-производные статон-содержащих пептидов (патент США № 5066643), эналкреин, RO 42-5892, A 65317, CP 80794, ES 1005, ES 8891, SQ 34017, алискирен (2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(2-карбамоил-2-метилпропил)-5-амино-4-гидрокси-2,7-дизопропил-8-[4-метокси-3-(3-метоксипропокси)фенил]-октанамид гемифумарат) SPP600, SPP630 и SPP635), антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (например, силденафил, тадалфил и варденафил), сосудорасширяющие средства, блокаторы кальциевых каналов (например, амлодипин, нифедипин, верапармил, дилтиазем, галлопамил, нилудипин, нимодипины, никардипин), активаторы калиевых каналов (например, никорандил, пинацидил, кромакалим, миноксидил, априлкалим, лопразолам), диуретики (например, гидрохлоротиазид), симпатолитические средства, лекарственные β-адренергические блокаторы (например, пропранолол, атенолол, бисопролол, карведилол, метопролол или метопролол тартат), лекарственные α-адренергические блокаторы (например, доксазозин, празосин или α-метилдопа), центральные α-адренергические агонисты, периферические сосудорасширяющие средства (например, гидралазин); средства, понижающие липиды, например ингибиторы HMG-CoA редуктазы, такие как симвастатин и ловастатин, которые представлены на рынке в виде ZOCOR® и MEVACOR® в лактоновой пролекарственной форме и выполняют функцию ингибиторов после введения, и фармацевтически приемлемые соли кислых дигидрокси ингибиторов HMG-CoA редуктазы с открытым кольцом, таких как аторвастатин (в частности, соль кальция, продаваемая в виде LIPITOR®), розувастатин (в частности, соль кальция, продаваемая в виде CRESTOR®), правастатин (в частности, соль натрия, продаваемая в виде PRAVACHOL®) и флувастатин (в частности, соль натрия, продаваемая в виде LESCOL®); ингибитор абсорбции холестерина, такой как эзетимиб (ZETIA®) и эзетимиб в комбинации с любыми другими средствами, снижающими липиды, такими как ингибиторы HMG-CoA редуктазы, отмеченные выше, и, в частности, с симвастатином (VY-TORIN®) или с аторвастатином кальция; ниацин в формах с незамедлительным высвобождением или контролируемым высвобождением и/или с ингибитором HMG-CoA редуктазы; агонисты рецепторов ниацина, такие как аципимокс и ацифран, а также частичные агонисты рецепторов ниацина; изменяющие метаболизм средства, включая инсулин и миметики инсулина (например, инсулин деглудек, инсулин гларгин, инсулин лизпро), ингибиторы дипептидилпептидазы-IV (DPP-4) (например, ситаглиптин, алоглиптин, омариглиптин, линаглиптин, вилдаглиптин); усилители чувствительности к инсулину, в том числе (i) агонисты PPARγ, такие как глитазоны (например, пиоглитазон, AMG 131, MBX2044, митоглитазон, лобеглитазон, IDR-105, росиглитазон и балаглитазон), и другие лиганды PPAR, в том числе (1) двойные агонисты PPARα/γ (например, ZYH2, ZYH1, GFT505, чиглитазар, мураглитазар, алеглитазар, содеглитазар и навеглитазар); (2) агонисты PPARα, такие как производные фенофибровой кислоты (например, гемфиброзил, клофибрат, ципрофибрат, фенофибрат, безафибрат), (3) избирательные модуляторы PPARγ (SPPARγM), (например, такие как те, которые раскрыты в WO 02/060388, WO 02/08188, WO 2004/019869, WO 2004/020409, WO 2004/020408 и WO 2004/066963) и (4) частичные агонисты PPARγ; (ii) бигуаниды, такие как метформин и его фармацевтически приемлемые соли, в частности мет-

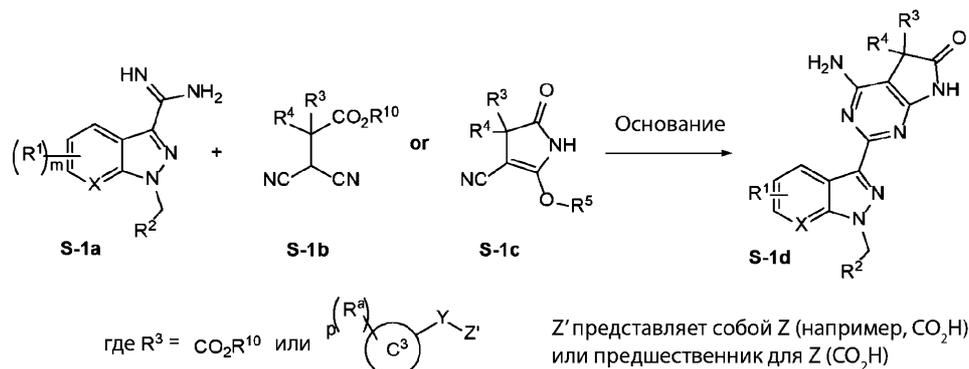
формин гидрохлорид и их составы с длительным высвобождением, такие как Glumetza™, Fortamet™ и GlucophageXR™; и (iii) ингибиторы протеинтирозинфосфатазы-1В (PTP-1B) (например, ISIS-113715 и TTP814); инсулин или аналоги инсулина (например, инсулин детемир, инсулин глупизин, инсулин деглудек, инсулин гларгин, инсулин лизпро и ингаляционные составы каждого); лептин и производные и агонисты лептина; амилин и аналоги амилина (например, прамлинтид); сульфонилмочевину и не сульфонилмочевинные усилители секреции инсулина (например, толбутамид, глибурид, глипизид, глимепирид, митиглинид, меглитиниды, натеглинид и репаглинид); ингибиторы α -глюкозидазы (например, акарбоза, воглибоза и миглитол); антагонисты рецепторов глюкагона (например, МК-3577, МК-0893, LY-2409021 и КТ6-971); миметики инкретина, такие как GLP-1, аналоги, производные и миметики GLP-1; и агонисты рецепторов GLP-1 (например, дулаглутид, семаглутид, албиглутид, эксенатид, лираглутид, ликсисенатид, таспоглутид, CJC-1131 и ВМ-51077, в том числе их интраназальные, трансдермальные и еженедельные составы); средства, снижающие LDL холестерин, такие как (i) ингибиторы HMG-CoA редуктазы (например, симвастатин, ловастатин, правастатин, церивастатин, флувастатин, аторвастатин и розувастатин), (ii) хелаты желчных кислот (например, колестилан, колестимид, колесевелама гидрохлорид, колестипол, холестирамин и диалкиламиноалкиловые производные сшитого декстрана), (iii) ингибиторы абсорбции холестерина, (например, эзетимиб) и (iv) ингибиторы ацил-CoA:холестеринацилтрансферазы, (например, авазимиб); повышающие HDL лекарственные средства, (например, ниацин и агонисты рецепторов никотиновой кислоты, а также их версии с длительным высвобождением); соединения против ожирения; средства, предназначенные для использования в воспалительных состояниях, такие как аспирин, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства или НПВП, глюкокортикоиды и селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 или ЦОГ-2; активаторы глюкокиназы (GKA) (например, AZD6370); ингибиторы 11β -гидроксистероиддегидрогеназы I типа, (например, такие как те, которые раскрыты в патенте США № 6730690, и LY-2523199); ингибиторы SETP (например, анацетрапиб, эвацетрапиб и торцетрапиб); ингибиторы фруктозо-1,6-бисфосфатазы, (например, такие как те, которые раскрыты в патентах США № 6054587; 6110903; 6284748; 6399782 и 6489476); ингибиторы ацетил-CoA-карбоксилазы 1 или 2 (ACC1 или ACC2); активаторы АМФ-активируемых протеинкиназ (АМПК); другие агонисты рецепторов, сопряженных с G-белком: (i) GPR-109, (ii) GPR-119 (например, MBX2982 и PSN821), и (iii) GPR-40; антагонисты SSTR3 (например, такие как те, которые раскрыты в WO 2009/001836); агонисты рецепторов нейромедина U (например, такие как те, которые раскрыты в WO 2009/042053, включая в качестве неограничивающих примеров нейромедин S (NMS)); модуляторы SCD; антагонисты GPR-105 (например, такие как те, которые раскрыты в WO 2009/000087); ингибиторы SGLT (например, ASP1941, SGLT-3, эмпаглифлозин, дапаглифлозин, эртуглифлозин, канаглифлозин, BI-10773, PF-04971729, ремоглофлозин, TS-071, тофоглифлозин, ипраглифлозин и LX-4211); ингибиторы ацил-кофермента А:диацилглицеринацилтрансферазы 1 и 2 (DGAT-1 и DGAT-2); ингибиторы синтазы жирных кислот; ингибиторы ацил-кофермента А:моноацилглицеринацилтрансферазы 1 и 2 (MGAT-1 и MGAT-2); агонисты рецептора TGR5 (также известные как GPRBAR1, BG37, GPCR19, GPR131 и M-BAR); ингибиторы подвздошных переносчиков желчных кислот; PACAP, миметики PACAP и агонисты рецептора 3 PACAP; агонисты PPAR; ингибиторы протеинтирозинфосфатазы-1В (PTP-1B); антитела IL-1b, (например, ХОМА052 и канакинумаб) и бромкриптин мезилат и его составы с быстрым высвобождением; или с другими лекарственными средствами, полезными для предотвращения или лечения указанных выше заболеваний, включая нитропруссид и диазоксид, формы свободных кислот, свободных оснований и фармацевтически приемлемых солей вышеуказанных активных средств, где химически возможно.

Следующие примеры предоставлены с тем, чтобы изобретение можно было понять более полно. Если не указано иное, исходные материалы коммерчески доступны. Их не следует толковать в качестве ограничения изобретения каким-либо образом.

Некоторые способы получения соединений по данному изобретению описаны в следующих схемах и примерах. Исходные материалы и промежуточные соединения приобретают, получают с помощью известных процедур или иным образом, как проиллюстрировано. Некоторые часто применяемые пути до соединений формулы (I) также описаны с помощью следующих схем. В некоторых случаях порядок осуществления стадий схем реакции может варьировать для того, чтобы содействовать реакции, или для того, чтобы избегать нежелательных продуктов реакции. Группы "R" и "X" в схемах соответствуют переменным, которые определены в формуле (I) в тех же положениях на структурах.

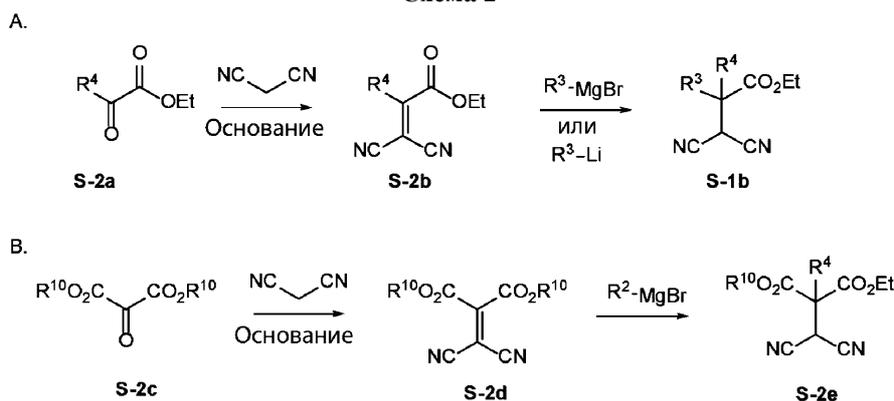
Схема 1 описывает общий подход к сборке соединений типа S-1d. Начиная с амидина S-1a и сочетая с малонитрилом S-1b или лактамом S-1c, в присутствии неорганического основания (например, KHCO_3) или аминного основания (например, NEt_3) соответственно получают пиримидин-содержащие субстраты S-1d.

Схема 1



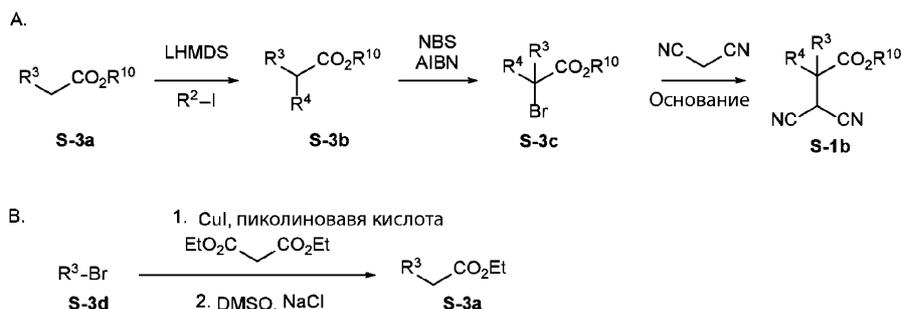
Партнеры сочетания типа малононитрила можно собирать, как изображено на схеме 2, линии А и В. Промежуточное соединение S-2a можно или приобретать ($R^4 = \text{Me}$) или создавать за одну стадию из диэтилоксалата через обработку реактивом Гриньяра или другими органометаллическими реактивами. Конденсация малононитрила с промежуточным соединением S-2a, аналогично условиям в литературе (Nagiwara et. al. Synthesis 1974, 9, 669), дает промежуточное соединение S-2b. Последующее 1,4-присоединение с использованием реактива Гриньяра или литиата в растворителе, таком как THF, при температуре от комнатной до -78°C дает функционализированный малононитрил S-1b. Альтернативный подход к производным малононитрилов, в которые группу R^4 вводят позже, описан в линии В. Начиная с диалкилоксалата, конденсация с малононитрилом, аналогично условиям, описанным в литературе (Sentman et. al. J. Org. Chem. 1982, 47, 4577), дает промежуточное соединение S-2d. Последующая обработка реактивом Гриньяра дает промежуточное соединение S-2e, аналогичное промежуточному соединению S-1b, когда $R^3 = \text{CO}_2R^{10}$.

Схема 2



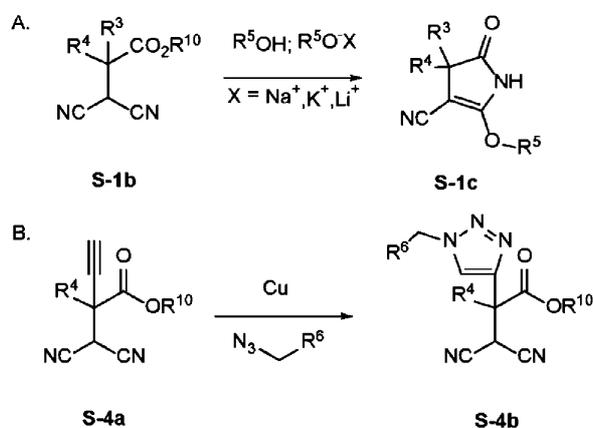
Альтернативный способ сборки реактивов типа малононитрила приведен далее на схеме 3. Функционализированные сложные эфиры S-3a можно или приобретать или собирать с помощью катализируемых медью реакций перекрестного сочетания, после чего следует декарбоксилирование, как приведено в линии В схемы 3. S-3a также можно получать из соответствующей карбоновой кислоты посредством обработки триметилсилилдиазометаном или метанолом с каталитической серной кислотой. S-3a можно получать посредством альфа-арилирования/гетероарилирования сложных эфиров, как описано в Buchwald, S.L. et al. Organic Letters, 2009, 11(8), 1773 или в Shen, H.C. et al. Organic Letters, 2006, 8(7), 1447. Дополнительная функционализация S-3a через алкилирование в присутствии основания, такого как LiHMDS, NaHMDS, NaNH или LDA, в растворителе, таком как THF или DMF, дает промежуточное соединение S-3b. Соединение S-3c получают посредством обработки соединения S-3b бромлирующим реактивом, таким как NBS и AIBN, в растворителе, таком как тетрахлорид углерода, при температурах рефлюкса. Альтернативно, соединение S-3c можно получать посредством реакции с NBS и перхлоратом магния в растворителе ацетонитриле при комнатной температуре, как описано в Yang, D. et al. Journal of Organic Chemistry, 2002, 67(21), 7429. Соединение S-3c также можно получать посредством обработки соединения S-3b основанием, таким как гидрид натрия, после чего следует обработка с использованием NBS. Соединение S-1b получают из S-3c посредством реакции с малононитрилом и основанием, таким как гидрид натрия, *t*-BuOK, K_2CO_3 или DBU, в растворителе, таком как THF или DMF, при температурах от окружающей среды до повышенных температур.

Схема 3



Малононитрилы типа S-1b можно циклизовать в присутствии оснований типа алкоксидов, таких как метоксид натрия в метаноле или этоксид натрия в этаноле, чтобы формировать лактамы S-1c, как показано на схеме 4. Дополнительно, функционализированный алкин-содержащий малононитрил S-4a можно подвергать 1,3-диполярному циклоприсоединению с функционализированными углерод-связанными азидами в присутствии медного реактива, чтобы получать 1,2,3-триазолы S-4b.

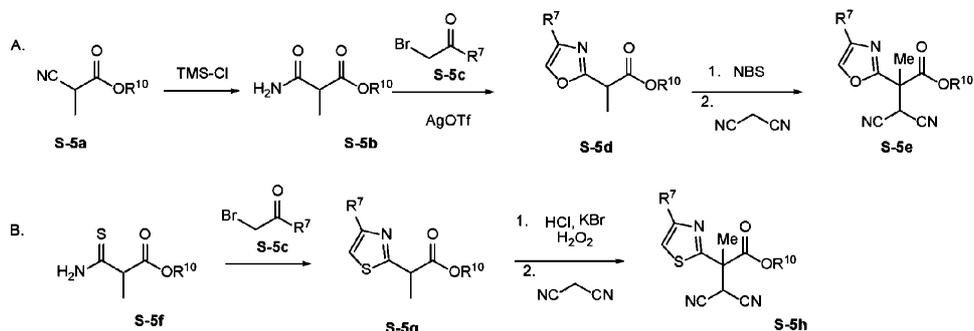
Схема 4



Гетероциклы типа S-5e и S-5h можно создавать, как показано на схеме 5, линии A и B. S-5e можно получать, как показано в линии A, начиная с коммерчески доступного этил-2-цианопропаноата S-5a, где обработка хлортриметилсиланом в воде дает амид S-5b.

Последующее замыкание кольца с функционализированным α -бромкетонным реактивом, таким как S-5c, в присутствии трифлата серебра ведет к S-5d. Отсюда бромирование с использованием NBS и LiHMDS, после чего следует обработка малононитрилом, дает целевые субстраты, такие как S-5e. S-5h можно получать, как показано в линии B, начиная с коммерчески доступного тиоамида S-5f. Обработка α -бромкетонами, такими как S-5c, после чего следует бромирование с использованием KBr и пероксида водорода и, наконец, следует обработка малононитрилом, дает субстраты типа S-5h.

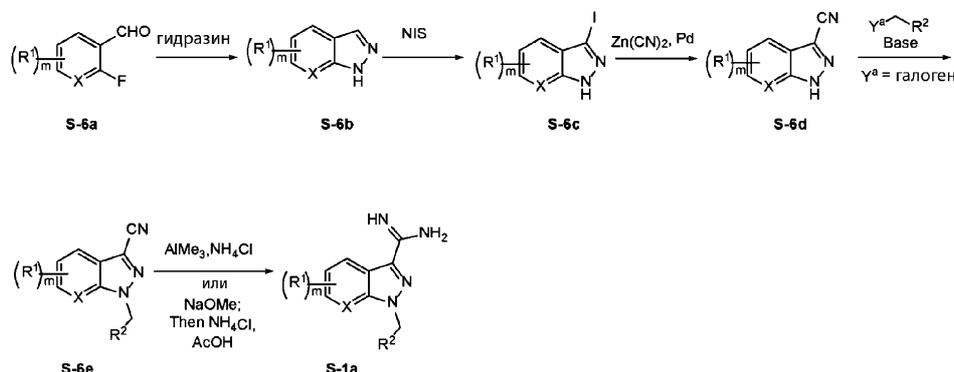
Схема 5



Общий подход для амидинов S-1a представлен далее на схеме 6. Начиная с 2-фторбенальдегида общего типа S-6a, конденсация с гидразином при нагревании в растворителе, таком как DMA, дает индазол S-6b. Последующее иодирование с использованием реактива для йодирования, такого как NIS, в растворителе, таком как DCM или DMA, после чего следует катализируемое палладием перекрестное сочетание с цианидом цинка, используя катализатор, такой как Pd₂(dba)₃ и DPPF, в растворителе, таком как DMA, дает нитриловое промежуточное соединение S-6d. Алкилирование индазола бром- или йодгалогенидом с использованием основания, такого как карбонат цезия, гидрид натрия или K₂CO₃, в растворителе, таком как DMF, DMA или ацетонитрил, при температуре от окружающей среды до 100°C дает S-6e. Превращение нитрила в амидины типа S-1a можно выполнять с использованием такого реактива, как

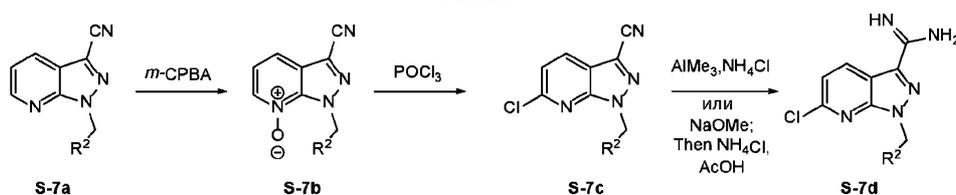
амино(хлор)метилалюминий, получаемый из триметилалюминия и хлорида аммония, в неполярном растворителе, таком как толуол, при нагреве, как описано в Garigipati, R.S. et al. *Tetrahedron Letters*, 1990, 31(14), 1969. В альтернативных условиях используют метоксид натрия, после чего следует обработка хлоридом аммония в присутствии уксусной кислоты.

Схема 6



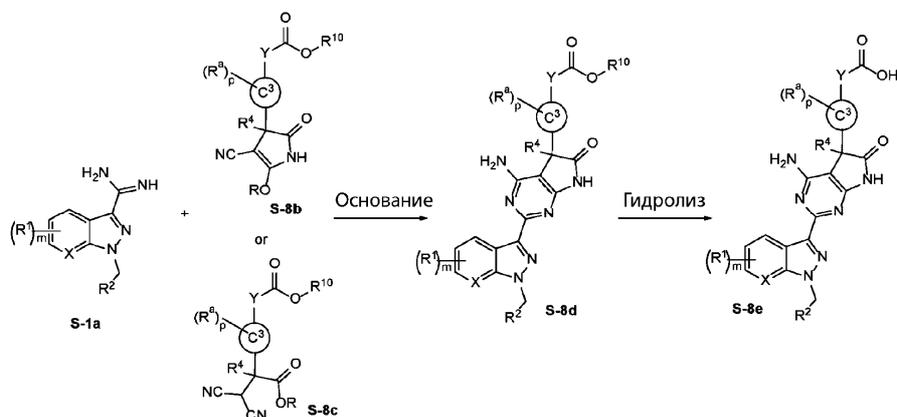
Как описано на схеме 7, азаиндазольные субстраты S-7a дополнительно можно функционализировать посредством окисления пиридина с использованием *m*-CPBA в растворителе уксусной кислоте для того, чтобы получать N-оксид, после чего следует обработка с использованием POCl₃ для того, чтобы получать α-хлорзамещенное промежуточное соединение S-7c, которое впоследствии можно превращать в амидин S-7d.

Схема 7



Некоторые общие пути для синтеза конечного соединения представлены далее на схемах 8-10. Один подход, как в общем показано на схеме 8, представляет собой сочетание функционализованного малонитрила S-8c или лактама S-8b с амидинами для того, чтобы получать промежуточные соединения типа S-8d, несущие сложный эфир. Сочетание амидина с малонитриловыми реактивами типа S-8c обычно осуществляют в спиртовом растворителе, таком как *t*BuOH, при температуре от RT до 80°C и используют основание, такое как KHCO₃, хотя реакции также можно проводить в отсутствие основания. Сочетание амидинов с активированными лактамовыми структурами, такими как S-8b, обычно проводят в растворителях, таких как THF, при температуре от комнатной до 80°C с алкиламинным основанием, таким как Et₃N. Последующий гидролиз с использованием основания, такого как гидроксид лития, в смеси растворителей, содержащей полярный органический растворитель, такой как диоксан или ацетонитрил, в комбинации с водой дает конечные продукты S-8e. Хиральное разрешение энантиомеров может происходить на любом из этапов, вплоть до и включая формирование S-8e после гидролиза. Это разрешение включает хиральное разрешение функционализированных малонитрилов S-8c или лактамов S-8b или после конденсации с амидинами в сложноэфирном промежуточном соединении S-8d или разрешение кислоты S-8e после гидролиза.

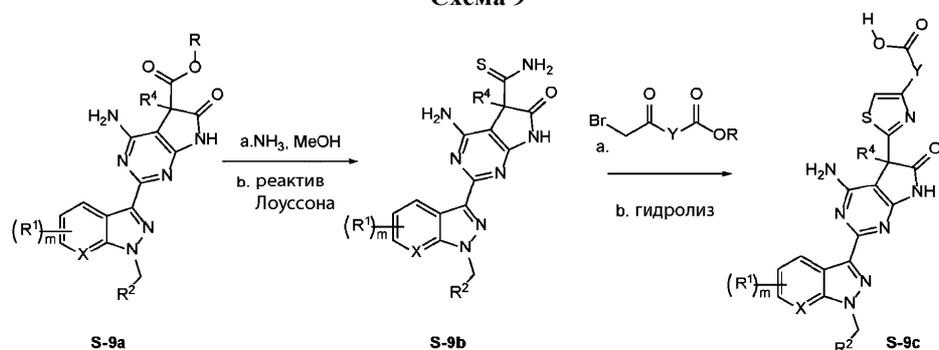
Схема 8



Другой способ синтеза функционализированных кислот, соединенных с тиазолами, представлен на схеме 9. Начиная от хирального или рацемического S-9a (собранный, как в целом показано на схеме 1),

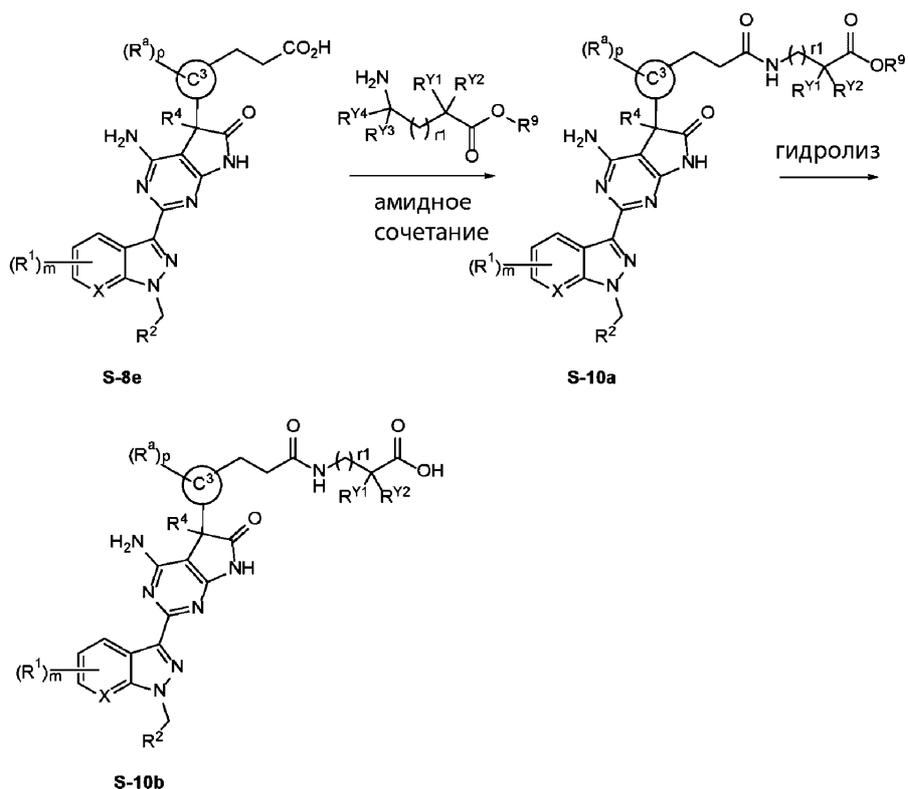
превращение в амид с использованием аммиака в метаноле, после чего следует обработка реактивом Лоуссона в толуоле при повышенных температурах, дает тиоамидное промежуточное соединение S-9b. Сочетание с бром-функционализированными сложными β-кетоэфирами в спирте, таком как этанол, при повышенных температурах, после чего следует гидролиз, дает кислоту S-9c. В дополнение к получению хирального S-9a с использованием хиральных реактивов типа S-1c или разрешению сложного эфира S-9a, хиральное разрешение может происходить по тиоамиду S-9b или последующему сложному эфиру или кислоте S-9c.

Схема 9



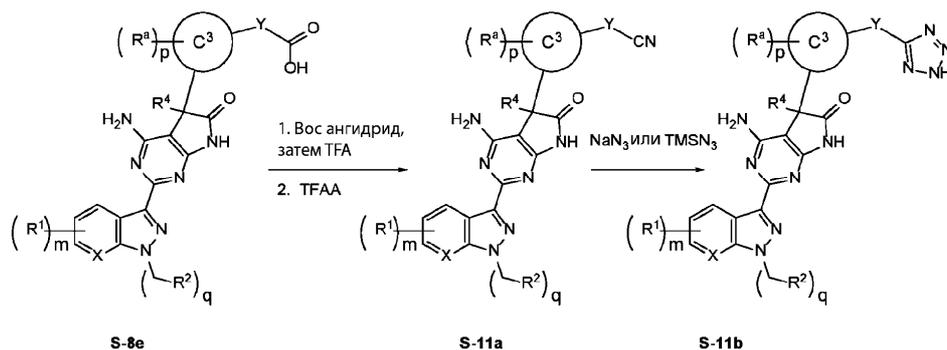
Дополнительно, соединения типа S-10b можно получать из более активных отдельных энантиомеров типа S-8e (общий синтез представлен на схеме 8) с использованием обычных реактивов сочетания, таких как O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионийтетрафторборат, для сочетания со сложными аминоэфирами. Затем сложноэфирное промежуточное соединение S-10a можно гидролизовать, чтобы предоставлять S-10b.

Схема 10



Соединения типа S-11b можно формировать из типа S-8e (общий синтез представлен на схеме 8). Нитриловые соединения типа S-11a можно получать посредством превращения карбоновой кислоты в соответствующий амид с использованием реактива, такого как Вос ангидрид и TFA, после чего следует дегидратация амида для того, чтобы получать нитрил, с использованием реактивов, таких как трифторусный ангидрид. Обработка соединений типа S-11a азидом натрия или TMS-азидом предоставляет тетразолные соединения типа S-11b.

Схема 11



Соединения по настоящему изобретению содержат асимметричный центр при углероде, несущем заместители R^3 и R^4 , который может находиться в R- или S-конфигурации. Эти энантиомерные смеси можно разделять или разрешать на отдельные энантиомеры с использованием хиральной SFC хроматографии. Рацемический материал можно разрешать на энантиомерно чистые соединения на конечной стадии или одной из более ранних стадий на пути, как показано на схемах 8-10. Например, промежуточные соединения S-1b и S-1c можно подвергать хиральному разрешению для того, чтобы получать энантиомерно чистые изомеры, которые можно использовать далее при сочетании с амидами для получения энантиомерно чистых соединений. Альтернативно, энантиомерное разрешение можно осуществлять после получения общего промежуточного соединения S-1d. Например, хиральное разрешение промежуточных соединений типа S-8d, S-9b или S-10a на отдельные энантиомеры дополнительно можно разрабатывать для энантиомерно чистых соединений или можно разрешать на конечных соединениях типа S-8e, S-9c, S-10b. Если не указано иное, примеры в настоящем изобретении представляют собой энантиомерно чистые изомеры (R или S). Данные биохимического анализа приведены для более активного энантиомера, если только один из энантиомеров активен.

Независимого синтеза диастереомеров и энантиомеров или их хроматографического разделения можно достигать с использованием способов, известных специалистам в данной области, и с помощью подходящей модификации способа, раскрытого в настоящем описании. Их абсолютную стереохимию можно определять посредством рентгеновской кристаллографии кристаллических продуктов или кристаллических промежуточных соединений, производные которых получают, в случае необходимости, с использованием реактива, содержащего асимметричный центр с известной абсолютной стереохимией, или посредством спектроскопии колебательного кругового дихроизма (VCD).

На всем протяжении схем синтеза и примеров могут быть использованы сокращения и акронимы со следующими значениями, если не указано иное:

- AIBN = 2,2'-азо-бис-изобутиронитрил;
- безводн. = безводный;
- водн. = водный;
- атм. = атмосфера;
- тк, т.к. = точка кипения;
- ушир. с = уширенный синглет;
- Bu = бутил;
- t-Bu = трет-бутил;
- BuLi = бутиллитий;
- t-BuOH, tert-BuOH = трет-бутанол;
- tBuOK = трет-бутоксид калия;
- $CDCl_3$ = дейтерированный хлороформ;
- CD_3OD = тетрадейтерометанол;
- CELITE = диатомовая земля;
- CF_3 = трифторметил;
- cGMP = циклический гуанозинмонофосфат;
- конц, конц. = концентрированный, концентрат, концентраты;
- DBU = 1,8-диазабисцикло[4,3.0]ундец-7-ен;
- DCM = дихлорметан;
- 1,2-DCE, DCE = 1,2-дихлорэтан;
- DETA-NO = аддукт диэтилентриамин/оксида азота(II);
- DMA, DMAC = N,N-диметилацетамид;
- DMF = N,N-диметилформамид;
- DMSO = диметилсульфоксид;
- dppf = 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен;
- DTT = дитиотреитол;

EAB = яичный альбумин;
 EBSS = сбалансированный солевой раствор Эрла;
 эквив., экв. = эквивалент(ы);
 Et = этил;
 Et₃N = триэтиламин;
 EtOAc = этилацетат;
 EtOH = этанол;
 GTP = гуанозинтрифосфат;
 ч = час;
 HPLC = жидкостная хроматография высокого давления;
 Пром. соед. = промежуточное соединение;
 iPr = изопропил;
 IPA, IP = точка перегиба;
 i-PrOH = изопропанол;
 IT = интратрахеальный;
 LCMS, LC/MS = жидкостная хроматография-масс-спектрометрия;
 LDA = диизопропиламид лития;
 LiHMDS, LHMDS = бис-(триметилсилил)амид лития;
 мин = минута;
 M = молярный;
 Me = метил;
 MeCN, ACN = ацетонитрил;
 MeI = метильодид;
 MeOH = метанол;
 mp, т.п. = температура плавления;
 mpk = миллиграммы на килограмм;
 N = нормальн.;
 N₂ = азот;
 NaOMe = метоксид натрия;
 NCS = N- хлорсукцинимид;
 NBS = N-бромсукцинимид;
 NaHMDS = бис-(триметилсилил)амид натрия;
 ЯМР = ядерный магнитный резонанс;
 N.D. = не определено;
 NIS = N-йодсукцинимид;
 PDA = фотодиодный массив;
 Pd₂(dba)₃ = трис-(добензилиденацетон)дипалладий(0);
 Ph = фенил;
 Pr = пропил;
 psig = фунты на квадратный дюйм, манометрическое;
 PTLC, препаративн. TLC = препаративная тонкослойная хроматография;
 rac = рацемический;
 rt = время удержания;
 RP-HPLC = HPLC с обращенной фазой;
 RT = комнатная температура;
 насыщ. = насыщенный;
 SFC = сверхкритическая жидкостная хроматография;
 sGC = растворимая гуанилатциклаза;
 TFA = трифторуксусная кислота;
 TFAA = трифторуксусный ангидрид;
 TLC = тонкослойная хроматография;
 THF = тетрагидрофуран;
 TMS = триметилсилил;
 VCD = колебательный круговой дихроизм;
 об., об./об. = объем, в объемном соотношении;
 мас., мас./мас. = масса, в весовом соотношении.

Далее в примерах приведены следующие колонки, используемые при хиральном разрешении стереоизомеров: AD=CHIRALPAK® AD; AD-H=CHIRALPAK® AD-H; AS=CHIRALPAK® AS; AS-H=CHIRALPAK® AS-H; IA=CHIRALPAK® IA; IC=CHIRALPAK® IC; OD-H=CHIRALCEL® OD-H и OJ-H=CHIRALCEL® OJ-H.

Следующие примеры приведены для того, чтобы более полно иллюстрировать настоящее изобретение, и их не следует толковать в качестве ограничения объема каким-либо образом. Если не установлено иное, использовали следующие условия. Все операции осуществляли при комнатной температуре или температуре окружающей среды (RT), т.е. при температуре в диапазоне 18-25°C. Реакции в целом выполняли с использованием коммерчески доступных безводных растворителей в инертной атмосфере, азоте или аргоне. Микроволновые реакции выполняли с использованием BIOTAGE Initiator™ или системы SEM EXPLORER®. Испарение растворителя осуществляли с использованием роторного испарителя при пониженном давлении (4,5-30 мм рт. ст.) при температуре бани вплоть до 50°C. За протеканием реакций следовала тонкослойная хроматография (TLC) и/или тандемная высокоэффективная жидкостная хроматография (HPLC), после чего следовала масс-спектрометрия (MS) электрораспылением, в настоящем описании называемая LCMS, и всякий раз реакции приведены лишь в качестве иллюстраций. Структуру всех конечных соединений подтверждали с помощью по меньшей мере одного из следующих способов: MS или спектрометрия протонного ядерного магнитного резонанса (¹H ЯМР), а чистоту подтверждали с помощью по меньшей мере одного из следующих способов: TLC или HPLC. ¹H ЯМР спектры регистрировали на приборе Varian Unity или Varian Inova на 300, 400, 500 или 600 МГц с использованием указанного растворителя. При перечислении в строку ЯМР данные представлены в форме дельта-значений для главных диагностических протонов, приведенных в частях на миллион (ч./млн) относительно пиков остаточного растворителя (мультиплетность и число водородов). Стандартные сокращения, используемые для геометрической формы сигнала, представляют собой: с. - синглет; д. - дублет (видимый); т. - триплет (видимый); м. - мультиплет; уш. - уширенный и т.д. Данные MS регистрировали на блоке Waters Micromass или WatersZQ, сопряженном с HPLC прибором Hewlett-Packard (AGILENT 1100) и работающем на программном обеспечении MASSLYNX/OpenLynx. Использовали ионизацию электрораспылением с обнаружением положительных (ES+) или отрицательных ионов (ES-) и обнаружением на диодном массиве. Очистку соединений посредством препаративной HPLC с обращенной фазой осуществляли в системе GILSON с использованием колонки YMC-Pack Pro C18 (150×20 мм внутр. диаметр), элюируя на 20 мл/мин с градиентом вода/ацетонитрил (0,1% TFA) (обычно от 5% ацетонитрила до 95% ацетонитрила), или с использованием колонки SUNFIRE Prep C18 OBD 5 мкм (100×30 мм внутр. диаметр), элюируя на 50 мл/мин с градиентом вода/ацетонитрил (0,1% TFA). Очистку соединений с помощью препаративной HPLC, запускаемой по массе, с обращенной фазой осуществляли на Preparative Scale HPLC под управлением Waters MS. Очистку соединений посредством препаративной тонкослойной хроматографии (PTLC) проводили на 20×20 см стеклянных пластинах, покрытых силикагелем, коммерчески доступном в Analtech или E. Merck. Колоночную флэш-хроматографию осуществляли на стеклянной силикагелевой колонке с использованием Kieselgel 60, 0,063-0,200 мм (SiO₂) или в системе с картриджами BIOTAGE SiO₂, используя системы BIOTAGE Horizon и BIOTAGE SP-1; или SiO₂ картридже Teledyne Isco, используя систему COMBIFLASH Rf. Химические символы имеют свое обычное значение, и также использованы следующие сокращения: ч (часы), мин (минуты), об. (объем), мас. (масса), т.к. (точка кипения), т.р. (температура плавления), л (литр(ы)), мл (миллилитры), г (грамм(ы)), мг (миллиграмм(ы)), моль (моли), ммоль (миллимоли), экв. или эквив. (эквивалент(ы)), мкМ (микромольный), нМ (наномольный), прибл. (приблизительно).

Далее представлены репрезентативные процедуры для получения промежуточных соединений, используемых для того, чтобы получать конечные продукты, описанные в примерах, которые идут далее. Эти примеры предоставлены только с целью дополнительной иллюстрации и не предназначены в качестве ограничения раскрытого изобретения.

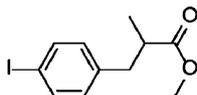
Понятно, что хиральный центр в соединении может существовать в "S" или "R" стереоконфигурациях или в виде смеси обоих. В некоторых из примеров для промежуточных соединений и конечных соединений такие соединения, содержащие рацемический хиральный центр, разделяли на индивидуальные стереоизомеры, например, обозначаемые как изомер А (или энантиомер А или т.п.), что относится к наблюдаемому более быстро элюируемому изомеру, и изомер В (или энантиомер В или т.п.), что относится к наблюдаемому более медленно элюируемому изомеру, и каждый такой изомер может быть указан в примере в качестве быстро или медленно элюируемого изомера. Когда используют один изомер "А" или "В" промежуточного соединения для того, чтобы получать последующее соединение, последующее соединение может получать обозначение "А" или "В", которое соответствует предварительно использованному промежуточному соединению.

Любые промежуточные соединения, описанные далее, можно обозначать в настоящем описании с помощью их номера, которому предшествует "I-". Для иллюстрации рацемическое исходное указанное в заголовке соединения обозначают как промежуточное соединение 37 (I-37 или гас I-37), а разделенные стереоизомеры обозначают как промежуточные соединения 37А и 37В (или I-37А и I-37В). В некоторых примерах соединения, имеющие хиральный центр, получали синтезом из одного изомера промежуточного соединения; например пример 13В выполняли с использованием стереоизомера I-11В. В некоторых случаях промежуточные соединения или примеры содержат больше чем один хиральный центр. В таких случаях разделение изомеров может требовать больше чем одного хирального разделения. В таких слу-

чаях за номером промежуточного соединения или примера могут следовать две буквы (например, I-38AB или Ex-5BA). Для этих промежуточных соединений и примеров первая буква представляет изомер А или В после первого разделения и вторая буква обозначает изомер А или В после второго разделения. Абсолютную стереохимию отдельных стереоизомеров в примерах и промежуточных соединениях не определяли, если не установлено иное в примере или синтезе промежуточного соединения. В изображении химической структуры можно использовать звездочку (*), которая указывает местоположение хирального центра.

Промежуточное соединение 1.

Метил 3-(4-йодфенил)-2-метилпропаноат

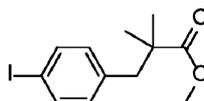


В колбу, в инертной атмосфере азота содержащую раствор метил 3-(4-йодфенил)пропаноата (2 г, 6,89 ммоль) в 27 мл THF, при -78°C медленно добавляли раствор бис-(триметилсилил)амида калия (1 М в THF, 8,3 мл, 8,3 ммоль). Получаемый раствор перемешивали 30 мин при -78°C , прежде чем добавляли метилиодид (0,560 мл, 8,96 ммоль). Реакцию перемешивали 2 ч при -78°C , затем гасили с использованием 1 М водн. раствора соляной кислоты. Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводн. MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента EtOAc:гексан для того, чтобы получить рацемический указанный в заголовке продукт I-1.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7,66-7,60 (м, 2H), 6,94 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 3,67 (с, 3H), 2,99 (дд, $J=13,5, 7,1$ Гц, 1H), 2,73 (гепт, $J=7,0$ Гц, 1H), 2,64 (дд, $J=13,4, 7,4$ Гц, 1H), 1,18 (д, $J=6,9$ Гц, 3H); $m/z = 305$ (M+1).

Промежуточное соединение 2.

Метил 3-(4-йодфенил)-2,2-диметилпропаноат



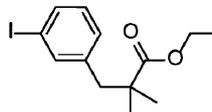
В колбу, в инертной атмосфере азота содержащую раствор метилизобутирата (1,16 мл, 10,1 ммоль) в THF (34 мл), при -78°C медленно добавляли раствор диизопропиламида лития (1 М в THF, 11,1 мл, 11,1 ммоль). Получаемый раствор перемешивали 1 ч при -78°C , прежде чем добавляли раствор 4-йодбензилбромида (3 г, 10,10 ммоль) в THF (2 мл). Реакцию оставляли нагреваться вплоть до RT и перемешивали 2 ч, затем гасили посредством добавления насыщ. водн. NH_4Cl . Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводн. MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента EtOAc:гексан для того, чтобы получить рацемический указанный в заголовке продукт I-2.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7,65-7,54 (м, 2H), 6,94-6,81 (м, 2H), 3,68 (с, 3H), 2,82 (с, 2H), 1,20 (с, 6H);

$m/z = 319$ (M+1).

Промежуточное соединение 3.

Этил 3-(3-йодфенил)-2,2-диметилпропаноат

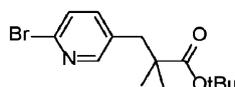


Указанное в заголовке соединение I-3 получали с использованием по существу тех же процедур, которые описаны для промежуточного соединения 2, используя 3-йодбензилбромид и этилизобутират в качестве исходного материала.

$m/z = 333$ (M+1)

Промежуточное соединение 4.

трет-Бутил 3-(6-бромпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропаноат

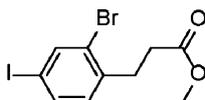


Указанное в заголовке соединение I-4 получали с использованием по существу тех же процедур, которые описаны для промежуточного соединения 2, используя 2-бром-5-(бромметил)пиридин и т-бутилизобутират в качестве исходного материала.

$m/z = 316$ (M+1)

Промежуточное соединение 5.

Метил 3-(2-бром-4-йодфенил)пропаноат



Стадия А. 3-(2-бром-4-нитрофенил)пропановая кислота.

В колбу, содержащую 3-(4-нитрофенил)пропановую кислоту (8 г, 41,0 ммоль) в воде (40 мл) и концентрированную серную кислоту (40 мл), при 0°C медленно добавляли N-бромсукцинимид (9,48 г, 53,3 ммоль). Получаемую смесь перемешивали в темноте в течение 2 ч при 40°C, затем разводили водой и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo досуха для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение.

Стадия В. Метил 3-(2-бром-4-нитрофенил)пропаноат.

В колбу помещали 3-(2-бром-4-нитрофенил)пропановую кислоту (16 г, 40,9 ммоль), концентрированную серную кислоту (20 мл) и MeOH (40 мл). Получаемую смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°C, затем охлаждали до RT, разводили водой и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с EtOAc:петролейным эфиром (0-30%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

Стадия С. Метил 3-(4-амино-2-бромфенил)пропаноат.

В колбу помещали метил 3-(2-бром-4-нитрофенил)пропаноат (10,0 г, 24,3 ммоль), железо (5,4 г, 97 ммоль) и хлорид аммония (3,9 г, 72,9 ммоль) в смеси этанола (80 мл) и воды (20 мл). Получаемую смесь перемешивали в течение 1 ч при 90°C. Твердое вещество отфильтровывали и промывали в EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo и остаток растворяли в воде, pH раствора корректировали до pH 1 с использованием соляной кислоты (1н.). Получаемый раствор экстрагировали с использованием EtOAc (2×). pH корректировали до 10 с использованием гидроксида натрия (1н.). Получаемый раствор экстрагировали с использованием EtOAc (3×) и органический слой объединяли, сушили над безводн. Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали in vacuo досуха для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение.

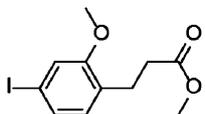
Стадия D. Метил 3-(2-бром-4-йодфенил)пропаноат.

В колбу, содержащую метил 3-(4-амино-2-бромфенил)пропаноат (5,0 г, 19,4 ммоль), концентрированную соляную кислоту (15 мл) и воду (13 мл), при 0°C добавляли по каплям раствор нитрита натрия (1,47 г, 21,3 ммоль) в воде (2 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, прежде чем добавляли йодид калия (6,43 г, 38,7 ммоль). После дополнительных 5 мин при 0°C смесь разводили в Et₂O и промывали в водн. насыщ. NaHSO₄. Органический слой сушили над безводн. MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с EtOAc:петролейным эфиром (0-30%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение I-5.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,85 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=1,8, 8,4 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,98 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,60 (т, J=7,5 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 6.

Метил 3-(4-йод-2-метоксифенил)пропаноат



Стадия А. 7-йодхроман-2-он. В колбу помещали 3-(4-йодфенил)пропановую кислоту (6,0 г, 21,7 ммоль), трифторуксусную кислоту (109 мл) и [бис-(трифторацетокси)йод]бензол (14,0 г, 32,6 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли бортрифторидэфира (4,1 мл, 32,6 ммоль). Получаемую смесь перемешивали в течение 16 ч при RT. Реакцию гасили посредством добавления водн. насыщ. NaHCO₂, экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с EtOAc:петролейным эфиром (0-30%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

Стадия В. 3-(2-Гидрокси-4-йодфенил)пропановая кислота.

В колбу, содержащую 7-йодхроман-2-он (2,8 г, 10,2 ммоль) в смеси THF (20 мл) и воды (20 мл), добавляли LiOH (2,1 г, 51,1 ммоль). Получаемую смесь перемешивали в течение 16 ч при RT. Реакцию гасили посредством добавления водн. раствора соляной кислоты (2н.) экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo досуха для того, чтобы получить указанное в заголовке соеди-

нение.

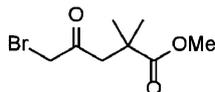
Стадия С. Метил 3-(4-йод-2-метоксифенил)пропаноат.

В колбу, содержащую 3-(2-гидрокси-4-йодфенил)пропановую кислоту (3,0 г, 10,3 ммоль) и йодометан (1,9 мл, 30,8 ммоль) в DMF (50 мл), добавляли карбонат калия (5,7 г, 41,1 ммоль). Получаемую смесь перемешивали в течение 16 ч при 50°C. Реакцию гасили посредством добавления воды, экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с EtOAc:петролевым эфиром (0-30%) для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение I-6.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,49 (дд, J=8,7 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,44 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,61 (д, J=8,7 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 2,88 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,59 (т, J=7,5 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 7.

Метил 5-бром-2,2-диметил-4-оксопентаноат

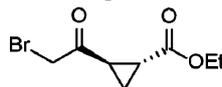


В колбу, содержащую метил 4-хлор-2,2-диметилпент-4-еноат (19,0 мл, 113 ммоль) в смеси этанола (100 мл) и воды (75 мл), при 0°C добавляли по каплям бром (5,95 мл, 115 ммоль) и реакцию перемешивали 3 ч при 0°C. Реакцию разводили водой, экстрагировали с использованием DCM (3×). Органические слои объединяли, промывали в водн. насыщ. NaHCO₃ (2×) и солевом растворе (1×), сушили над безводн. MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* досуха для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение I-7.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 3,86 (с, 2H), 3,67 (с, 3H), 2,93 (с, 2H), 1,26 (с, 6H).

Промежуточное соединение 8.

Транс-этил 2-(2-бромацетил)циклопропан-1-карбоксилат

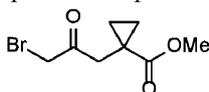


В колбу, содержащую транс-этил 2-ацетилциклопропанкарбоксилат (700 мг, 4,48 ммоль) в этаноле (14 мл), при 0°C добавляли по каплям бром (0,28 мл, 5,38 ммоль). Получаемую смесь перемешивали в течение 3 ч при 0°C и 16 ч при RT. Реакционный раствор гасили посредством добавления воды, экстрагировали с использованием DCM. Органические слои объединяли, промывали в водн. насыщ. NaHCO₃ и солевом растворе, сушили над безводн. MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* досуха для того, чтобы получить указанный в заголовке продукт.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 4,22-4,09 (м, 2H), 4,05 (с, 2H), 2,75-2,68 (м, 1H), 2,29-2,23 (м, 1H), 1,59-1,48 (м, 2H), 1,32-1,26 (м, 3H).

Промежуточное соединение 9.

Метил 1-(3-бром-2-оксопропил)циклопропан-1-карбоксилат



Стадия А. трет-Бутил 1-(2-(бромметил)аллил)циклопропан-1-карбоксилат.

В колбу, в инертной атмосфере азота, содержащую диизопропиламин (8,90 г, 88 ммоль) в THF (75 мл), при -78°C добавляли по каплям н-бутиллитий (32,3 мл, 81 ммоль, 2,5 М в THF). Получаемую смесь медленно нагревали до RT и перемешивали в течение 30 мин при RT, затем обратно охлаждали до -78°C. трет-Бутил циклопропанкарбоксилат (10 г, 70,3 ммоль) добавляли по каплям и получаемую смесь перемешивали в течение 3 ч при -78°C, прежде чем по каплям добавляли 2,3-дибромпроп-1-ен (15,5 г, 77 ммоль). Получаемую смесь медленно нагревали вплоть до RT и перемешивали в течение 16 ч при RT. Реакцию гасили посредством добавления водн. насыщ. NH₄Cl, экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:петролевого эфира (0-10%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

Стадия В. 1-(3-бром-2-оксопропил)циклопропан-1-карбоновая кислота

В колбу, содержащую трет-бутил 1-(2-(бромметил)аллил)циклопропан-1-карбоксилат (1,0 г, 3,83 ммоль) в смеси этанола (5 мл) и воды (4 мл), при 0°C добавляли бром (673 мг, 4,21 ммоль). Получаемую смесь перемешивали в течение 4 ч при RT, затем концентрировали *in vacuo* для того, чтобы получить неочищенный указанный в заголовке материал, который использовали непосредственно на стадии С.

Стадия С. Метил 1-(3-бром-2-оксопропил)циклопропан-1-карбоксилат.

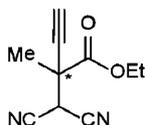
В колбу, содержащую неочищенную 1-(3-бром-2-оксопропил)циклопропан-1-карбоновую кислоту

(предположительно 3,83 ммоль) в MeOH (10 мл), добавляли серную кислоту (0,5 мл, 9,38 ммоль) и получаемую смесь перемешивали в течение 2 ч с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до RT, разводили в EtOAc, промывали в водн. насыщ. NaHCO₃ (2×) и солевом растворе, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:петролейного эфира (5-15%), для того чтобы получить I-9.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,00 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 2,86 (с, 2H), 1,45-1,35 (м, 2H), 0,93-0,84 (м, 2H).

Промежуточное соединение 10, 10A и 10B.

Этил-2-(дицианометил)-2-метилбут-3-иноат и его S- и R-изомеры

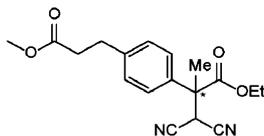


В колбу, содержащую безводн. LiCl (25,8 мг, 0,609 ммоль) в THF (1 мл), добавляли раствор бромида этинилмагния (1,3 мл, 0,64 ммоль, 0,5 М в THF). Реакцию перемешивали при RT в течение 0,5 ч. Затем получаемый раствор быстро добавляли по каплям через шприц в раствор этил 3,3-дициано-2-метилпроп-2-еноата (0,609 мл, 0,609 ммоль, 1 М раствор в бензоле) (получали в соответствии с Nagiware et. al. Synthesis 1974, 9, 669) в THF (22,5 мл) при -10°C. Реакцию перемешивали в течение 10 мин, затем гасили с использованием насыщ. водн. NH₄Cl и разводили водой и EtOAc. Слои разделяли и органический слой сушили над безводн. Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo* досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента EtOAc:гексаны для того, чтобы получить рацемический указанный в заголовке продукт I-10. Рацемический материал разрешали с использованием хиральной SFC (колонка OJ-H), для того чтобы получить изомеры I-10A (более быстрое элюирование) и I-10B (более медленное элюирование).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 4,34 (2H, к, J=7,2 Гц), 4,31 (1H, с), 2,66 (1H, с), 1,80 (3H, с), 1,35 (3H, т, J=7,1 Гц).

Промежуточное соединение 11, 11A и 11B.

Этил 3,3-дициано-2-(4-(3-метокси-3-оксопропил)фенил)-2-метилпропаноат и его S- и R-изомеры



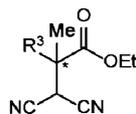
В колбу, в инертной атмосфере азота содержащую раствор метил 3-(4-йодфенил)пропаноата (1,3 г, 4,48 ммоль) в THF (6 мл) при -40°C медленно добавляли комплекс изопропилхлорида магния хлорида лития (3,9 мл, 5,18 ммоль, 1,3 М в THF). Получаемый раствор перемешивали 1 ч при -30°C, затем охлаждали до -50°C. Медленно добавляли этил 3,3-дициано-2-метилпроп-2-еноат (3,0 мл, 3,05 ммоль, 1 М в бензоле) (получали в соответствии с Nagiware et. al. Synthesis 1974, 9, 669) и реакцию перемешивали в течение 1 ч при -50°C, затем гасили с использованием насыщ. водн. NH₄Cl и разводили водой и EtOAc. Слои разделяли и органический слой сушили над безводн. Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo* досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента EtOAc/петролейный эфир (0-30%), для того чтобы получить рацемический указанный в заголовке продукт I-11. Рацемический материал разрешали с использованием хиральной SFC (CHIRALPAK® AD), для того чтобы получить изомеры I-11A (более быстрое элюирование) и I-11B (более медленное элюирование).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,32-7,19 (м, 4H), 4,45 (с, 1H), 4,36-4,14 (м, 2H), 3,67 (с, 3H), 2,96 (т, J=7,8 Гц, 2H), 2,64 (дд, J=8,4, 7,2 Гц, 2H), 1,97 (с, 3H), 1,25 (т, J=7,1 Гц, 3H);

m/z = 329 (M+1).

Используя схожую процедуру, описанную для синтеза промежуточного соединения 10 или 11, следующие соединения в табл. 1 получали с использованием коммерческих исходных реактивов или соединений, известных из литературы.

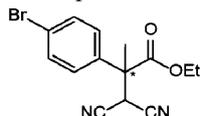
Таблица 1



Пром. соед.	Колонка для хирального разрешения	R ³	m/z (M+1)
12	-		343
13A 13B	IA		357
14	-		407
15A 15B	AS		329
16	-		371
17	-		357 (M-1)
18	-		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,13-8,03 (м, 2H), 7,62-7,50 (м, 2H), 4,54 (с, 1H), 4,36-4,20 (м, 2H), 3,94 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,25 (т, J=7,1 Гц, 3H).
19	-		324
20	-		400

Промежуточное соединение 21, 21A и 21B.

Этил 2-(4-бромфенил)-3,3-дициано-2-метилпропаноат и его S- и R-изомеры



Стадия А. Этил 2-(4-бромфенил)пропаноат.

В колбу, содержащую этил 2-(4-бромфенил)ацетат (20,0 г, 82,9 ммоль) в THF (200 мл), при 0°C добавляли по каплям раствор бис-(триметилсилил)амида лития (99,6 мл, 99,6 ммоль, 1 М в THF). Получаемый раствор перемешивали в течение 1 ч при 0°C, затем добавляли по каплям йодометан (11,7 г, 82,4 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться вплоть до RT в течение 2 ч и гасили посредством добавления насыщ. водн. NH₄Cl. Получаемый раствор экстрагировали с использованием EtOAc (3×) и органические слои объединяли, сушили над безводн. Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали in vacuo досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использо-

ванием EtOAc:петролейного эфира, для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

Стадия В. Этил 2-бром-2-(4-бромфенил)пропаноат.

В колбу помещали этил 2-(4-бромфенил)пропаноат (19,5 г, 75,8 ммоль), 2,2'-азо-бис-изобутиронитрил (1,25 г, 7,61 ммоль) и N-бромсукцинимид (16 г, 89,9 ммоль) в тетрахлорметане (100 мл). Получаемый раствор перемешивали в течение 3 ч при 80°C, затем гасили посредством добавления насыщ. водн. пентагидрата тиосульфата натрия. Получаемый раствор экстрагировали с использованием EtOAc (3×) и органические слои объединяли, сушили над безводн. Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали in vacuo досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:петролейного эфира, для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

Стадия С. Этил 2-(4-бромфенил)-3,3-дициано-2-метилпропаноат.

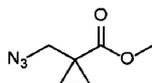
В колбу, содержащую гидрид натрия (1,5 г, 62,5 ммоль) в DMF (200 мл), при 0°C добавляли частями пропандинитрил (2,4 г, 36,3 ммоль). Получаемый раствор перемешивали в течение 30 мин при 0°C, прежде чем добавляли частями этил 2-бром-2-(4-бромфенил)пропаноат (10,0 г, 29,8 ммоль). Получаемый раствор перемешивали дополнительные 30 мин при 0°C, затем 16 ч при RT. Реакцию гасили посредством добавления солевого раствора, экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, сушили над безводн. Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали in vacuo досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:петролейного эфира, для того чтобы получить указанное в заголовке рацемическое соединение I-21. Рацемический материал разделяли с использованием хиральной SFC (CHIRALPAK® OJ-H), для того чтобы получить изомеры I-21A (более быстрое элюирование) и I-21B (более медленное элюирование).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,57 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,25 (д, J=7,8 Гц, 2H), 4,44 (с, 1H), 4,33-4,20 (м, 2H), 1,98 (с, 3H), 1,25 (д, J=7,2 Гц, 3H);

m/z = 319 (M-1).

Промежуточное соединение 22.

Метил 1-(азидометил)циклопропан-1-карбоксилат

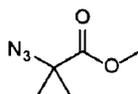


В закрытый флакон, содержащий раствор азид натрия (471 мг, 7,25 ммоль) в DMSO (40 мл) при RT добавляли метил 1-(бромметил)циклопропанкарбоксилат (1 г, 5,18 ммоль). Получаемый раствор перемешивали 48 ч при 45°C. Реакцию оставляли остывать до RT и гасили посредством добавления воды. Смесь экстрагировали с использованием Et₂O (2×). Органический слой сушили над безводн. MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo досуха для того, чтобы получить I-22.

m/z = 156 (M+1).

Промежуточное соединение 23.

Метил 2-азидо-2-метилпропаноат

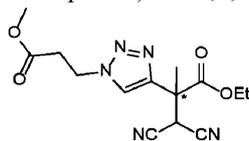


Во флакон, содержащий раствор азид натрия (2,6 г, 40 ммоль) и метил 2-бром-2-метилпропаноат (1,3 мл, 10 ммоль) в 10 мл смеси DCM:вода 1:1, при RT добавляли гидросульфат тетрабутиламония (700 мг, 2,0 ммоль). Получаемый раствор перемешивали 48 ч при RT. Органический слой промывали водой (2×), сушили над безводн. MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo досуха для того, чтобы получить I-23.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 3,76 (с, 3H), 1,45 (с, 6H).

Промежуточное соединение 24В.

Этил 3,3-дициано-2-(1-(3-метокси-3-оксипропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпропаноат



Колбу в инертной атмосфере азота заполняли этил-2-(дицианометил)-2-метилбут-3-иноатом I-10В (300 мг, 1,5 ммоль), бромтрис-(трифенилфосфин)медью (I) (144 мг, 0,16 ммоль) и DMSO (7,7 мл). Туда добавляли метил 3-азидпропаноат (500 мг, 3,1 ммоль) и реакцию перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разводили с использованием EtOAc и воды. Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органический слой промывали солевым раствором (2×), сушили над безводн. MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:гексана (0-100%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение I-24В.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7,77 (с, 1H), 4,94 (с, 1H), 4,67 (т, J=6,3 Гц, 2H), 4,30 (кд, J=7,2, 1,3 Гц,

2H), 3,70 (с, 3H), 2,99 (т, J=6,3 Гц, 2H), 1,95 (с, 3H), 1,30 (т, J=7,1 Гц, 3H);
m/z = 320 (M+1).

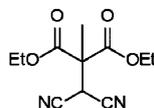
Используя процедуру, схожую с тем, что описано для синтеза промежуточного соединения I-24B, следующие соединения в табл. 2 получали из коммерческих исходных реактивов или соединений, известных из литературы.

Таблица 2

Пром. соедин.	R ³	m/z (M+1)
25B		306
26B		334
27B		348
28B		346

Промежуточное соединение 30.

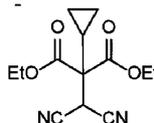
Диэтил 2-(дицианометил)-2-метилмалонат



Используя процедуру, описанную в WO2015/088885, получали промежуточное соединение 30.
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 4,55 (1H, с), 4,28-4,39 (4H, м), 1,82 (3H, с), 1,34 (6H, т, J=7,12 Гц).

Промежуточное соединение 31.

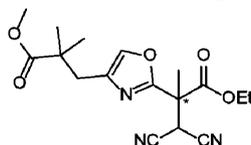
Диэтил циклопропил (дицианометил)пропандиот



Используя процедуру, описанную в WO2015/088885, получали промежуточное соединение 31
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 4,41 (с, 1H); 4,38-4,26 (м, 4H); 1,52-1,45 (м, 1H); 1,33 (т, J=7,14 Гц, 6H); 0,86-0,79 (м, 2H); 0,71-0,66 (м, 2H).

Промежуточное соединение 32.

Этил 3,3-дициано-2-(4-(3-метокси-2,2-диметил-3-оксипропил)оксазол-2-ил)-2-метилпропаноат



Стадия А. Этил 3-амино-2-метил-3-оксипропаноат.

В колбу, содержащую этил 2-цианопропаноат (20 г, 157 ммоль), при 0°C добавляли по каплям хлор-триметилсилан (40,2 мл, 315 ммоль), после чего следовало добавление воды (5,7 мл, 315 ммоль) по каплям с поддержанием температуры реакции 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться вплоть до RT и перемешивали в течение 4 ч. Реакционная смесь разделялась на два слоя, и супернатант выбрасывали. Туда добавляли гексан и супернатант снова выбрасывали. Затем остаток нейтрализовали посредством добавления насыщ. водн. NaHCO₃ при 0°C. Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органический слой промывали солевым раствором (2×), сушили над безводн. MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo досуха для того, чтобы получить указанное в заголовке соединения.

Стадия В. Метил 3-(2-(1-этокси-1-оксопропан-2-ил)оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропаноат.

В колбу, содержащую метил 5-бром-2,2-диметил-4-оксопентаноат (8,0 г, 33,7 ммоль), этил 3-амино-2-метил-3-оксопропаноат (5,0 г, 34,4 ммоль) в EtOAc (20 мл), добавляли трифторметансульфонат серебра (8,7 г, 33,7 ммоль). Получаемую смесь перемешивали в темноте в течение 2 ч при 90°C, охлаждали до RT и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo и остаток наносили на колонку C18 с ацетонитрилом/водой+0,1% TFA. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:гексана, для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

Стадия С. Метил 3-(2-(2-бром-1-этокси-1-оксопропан-2-ил)оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропаноат.

В колбу, содержащую метил 3-(2-(1-этокси-1-оксопропан-2-ил)оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропаноат (9,0 г, 31,8 ммоль) в THF (300 мл), при 0°C добавляли по каплям раствор бис-(триметилсилил)амида лития (34,9 мл, 34,9 ммоль, 1 М в THF). Получаемую смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C, прежде чем одной частью добавляли N-бромсукцинимид (6,2 г, 34,9 ммоль). Получаемую смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C затем гасили посредством добавления насыщ. водн. NH₄Cl. Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводн. Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента EtOAc/гексан для того, чтобы получить указанный в заголовке продукт.

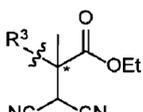
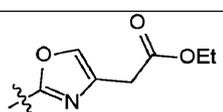
Стадия D. Этил 3,3-дициано-2-(4-(3-метокси-2,2-диметил-3-оксопропил)оксазол-2-ил)-2-метилпропаноат.

В колбу, содержащую метил 3-(2-(2-бром-1-этокси-1-оксопропан-2-ил)оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропаноат (6,16 г, 17,01 ммоль), малонитрил (2,25 г, 34,0 ммоль) в THF (200 мл), при 0°C добавляли DBU (5,13 мл, 34,0 ммоль). Получаемую смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C, затем гасили посредством добавления насыщ. водн. NH₄Cl. Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводн. Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента EtOAc/гексан для того, чтобы получить рацемическое I-32.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,46 (с, 1H), 4,83 (с, 1H), 4,31 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,70 (с, 3H), 2,80 (с, 2H), 2,02 (с, 3H), 1,29 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,23 (д, J=2,8 Гц, 6H);
m/z = 348 (M+1).

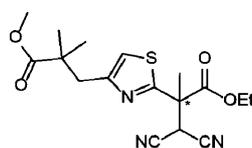
Используя процедуру, схожую с тем, что описано для синтеза промежуточного соединения 32, следующие соединения в табл. 3 получали из коммерческих исходных реактивов или соединений, известных из литературы. Рацемический материал разрешали с использованием хиральной SFC (колонка, см. таблицу), для того чтобы получать изомеры А (более быстрое элюирование) и В (более медленное элюирование).

Таблица 3

Пром. соед.	Колонка хирального разрешения	для R ³	m/z (M+1)
33A 33B	AD		334
34A 34B	AD		320

Промежуточное соединение 35, 35A и 35B.

Этил 3,3-дициано-2-(4-(3-метокси-2,2-диметил-3-оксопропил)тиазол-2-ил)-2-метилпропаноат и его S- и R-изомеры



Стадия А. Метил 3-(2-(1-этокси-1-оксопропан-2-ил)тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропаноат. Колбу, содержащую этил 3-амино-2-метил-3-тиоксопропаноат (6,1 г, 37,8 ммоль) и метил 5-бром-2,2-диметил-4-оксопентаноат (9,44 г, 37,8 ммоль) в EtOH (95 мл), перемешивали при 50°C в течение 1,5 ч. Реакцию ок-

лаждали до RT, разводили в DCM и медленно добавляли триэтиамин (5,27 мл, 37,8 ммоль), получаемую смесь концентрировали *in vacuo* досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента EtOAc/гексан для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,18 (с, 1H); 4,17 (к, J=8,0 Гц, 1H); 4,08 (к, J=8,0 Гц, 2H); 3,05 (с, 3H); 2,88 (с, 2H), 1,45 (д, J=8,0 Гц, 3H), 1,13 (т, J=8,0 Гц, 3H), 1,08 (с, 6H);

m/z = 300 (M+1).

Стадия В. Метил 3-(2-(2-бром-1-этокси-1-оксопропан-2-ил)тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропаноат.

В колбу, содержащую метил 3-(2-(1-этокси-1-оксопропан-2-ил)тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропаноат (10,5 г, 35,1 ммоль) в толуоле (175 мл), по каплям добавляли HCl (9,64 мл, 38,6 ммоль, 4 М в диоксане) и получаемую смесь перемешивали 10 мин при RT. Реакцию охлаждали до 0°C и добавляли KBr (4,59 г, 38,6 ммоль), после чего следовало медленное добавление H₂O₂ (3,99 мл, 45,6 ммоль, 35 мас.%). Реакцию перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем гасили посредством добавления тиосульфата натрия (22,2 г, 140 ммоль), разводили водой и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в водн. насыщ. NaHCO₃, сушили над безводн. MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* досуха для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,41 (с, 1H); 4,20 (к, J=8,0 Гц, 2H); 3,56 (с, 3H); 2,90 (с, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,18 (т, J=8,0 Гц, 3H), 1,08 (с, 6H);

m/z = 378 (M+1).

Стадия С. Этил 3,3-дициано-2-(4-(3-метокси-2,2-диметил-3-оксопропил)тиазол-2-ил)-2-метилпропаноат.

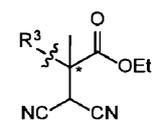
В колбу, содержащую метил 3-(2-(2-бром-1-этокси-1-оксопропан-2-ил)тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропаноат (520 мг, 1,37 ммоль) и малонитрил (182 мг, 2,75 ммоль) в THF (14,5 мл), при 0°C по каплям добавляли 1,8-дизабициклоундец-7-ен (0,41 мл, 2,75 ммоль). Получаемую смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C, затем гасили посредством добавления водн. насыщ. NH₄Cl и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором, сушили над безводн. MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента EtOAc/гексан для того, чтобы получить указанное в заголовке рацемическое соединение I-35. Рацемический материал разрешали с использованием хиральной SFC (колонка CHIRALPAK® IC), для того чтобы получить изомеры I-35A (более быстрое элюирование) и I-35B (более медленное элюирование).

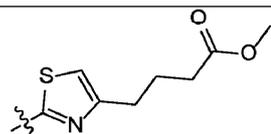
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,45 (с, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,22 (к, J=8,0 Гц, 2H), 3,58 (с, 3H), 2,94 (м, 2H), 1,86 (с, 3H), 1,17 (т, J=8,0 Гц, 3H), 1,11 (с, 3H), 1,08 (с, 3H);

m/z = 364 (M+1).

Используя процедуру, схожую с тем, что описано для синтеза промежуточного соединения 35, получали следующее соединение в табл. 4. Рацемический материал разрешали с использованием хиральной SFC (колонка, см. таблицу), для того чтобы получить изомеры А (более быстрое элюирование) и В (более медленное элюирование).

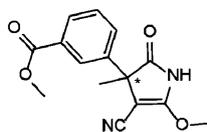
Таблица 4



Пром. соед.	Колонка хирального разрешения	для R ³	m/z (M+1)
36А 36В	AD-H		348 (M-1)

Промежуточное соединение 37, 37А и 37В.

Этил 4-циано-5-этокси-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат и его S- и R-изомеры



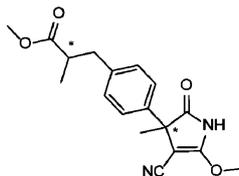
В колбу, содержащую раствор I-18 (300 мг, 1,0 ммоль) в 2,0 мл MeOH, при RT медленно добавляли раствор NaOMe (0,27 мл, 1,2 ммоль, 25 мас.%, в MeOH). Получаемый раствор перемешивали 6 ч при 65°C. Реакцию оставляли остывать до RT, затем гасили посредством добавления 1 М водн. раствора

K_2HPO_4 и EtOAc . Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводн. MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента ($\text{EtOAc}:\text{EtOH}$ 3:1):гексан, для того чтобы получить рацемический указанный в заголовке продукт I-37. Рацемический материал разрешали с использованием хиральной SFC (CHIRALPAK® AS-H), для того чтобы получить изомеры I-37A (более быстрое элюирование) и I-37B (более медленное элюирование).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,08 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,00 (дт, $J=7,8, 1,4$ Гц, 1H), 7,64 (ддд, $J=7,9, 2,1, 1,2$ Гц, 1H), 7,47 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 4,34 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 1,84 (с, 3H);
 $m/z = 287$ (M+1).

Промежуточное соединение 38, 38AA, 38AB, 38BA и 38BB.

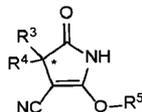
Этил 4-циано-5-этокси-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат и его SS-, SR-, RS- и RR-изомеры



В колбу, содержащую I-12 (683 мг, 2,0 ммоль) в MeOH (4 мл), при RT добавляли метоксид натрия (0,55 мл, 2,4 ммоль, 25 мас.%, в MeOH) и смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч. Реакцию оставляли остывать до RT, затем гасили посредством добавления 1 М водн. раствора K_2HPO_4 и EtOAc . Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводн. MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента ($\text{EtOAc}:\text{EtOH}$ 3:1):гексан, для того чтобы получить рацемический указанный в заголовке продукт I-38. Рацемический материал разрешали с использованием хиральной SFC (колонка CHIRALPAK® AD-H), для того чтобы получить изомеры I-38A (более быстрое элюирование) и I-38A (более медленное элюирование). Изомер I-38A разрешали с использованием хиральной SFC (колонка CHIRALPAK® AD-H), для того чтобы получить изомеры I-38AA (более быстрое элюирование) и I-38AB (более медленное элюирование). Изомер I-38B разрешали с использованием хиральной SFC (колонка CHIRALPAK® AD-H), для того чтобы получить изомеры I-38BA (более быстрое элюирование) и I-38BB (более медленное элюирование).

Используя процедуру, схожую с тем, что описано для синтеза промежуточного соединения I-37 или I-38, получали следующие соединения в табл. 5.

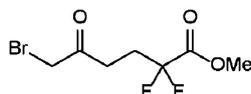
Таблица 5



Пром. соед.	Колонка для хирального разрешения	R^3	R^4	R^5	m/z (M+1)
39A 39B	AS-H		Me	Et	371
40A 40B	AS-H		Me	Et	239
41A 41B	AS-H			Me	237
42A 42B	IC		Me	Me	334
43A 43B	IC		Me	Me	348 (M-1)

Промежуточное соединение 44.

Метил 6-бром-2,2-дифтор-5-оксогексаноат

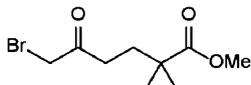


В колбу, содержащую этил 2,2-дифтор-5-оксогексаноат (12,0 г, 61,8 ммоль) в MeOH (30 мл), при 0°C добавляли по каплям бром (9,9 г, 61,8 ммоль). Получаемую смесь перемешивали в течение 16 ч при RT. Реакцию гасили посредством добавления водн. насыщ. тиосульфата натрия и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:петролейного эфира, для того чтобы получать указанное в заголовке соединение I-44.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 3,88 (с, 2H), 3,23 (с, 3H), 2,99-2,83 (м, 2H), 2,71-2,51 (м, 2H).

Промежуточное соединение 45.

Метил 6-бром-2,2-диметил-5-оксогексаноат

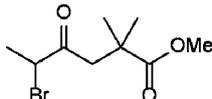


Промежуточное соединение I-45 получали, используя процедуру, схожую с тем, что описано для синтеза промежуточного соединения I-44, с использованием метил 2,2-диметил-5-оксогексаноата в качестве исходного материала.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 3,88 (с, 2H), 3,67 (с, 3H), 2,67-2,61 (м, 2H), 1,81-1,83 (м, 2H), 1,20 (с, 6H).

Промежуточное соединение 46.

Метил 5-бром-2,2-диметил-4-оксогексаноат

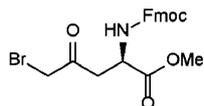


Промежуточное соединение I-46 получали, используя процедуру, схожую с тем, что описано для синтеза промежуточного соединения I-7, с использованием метил-4-бром-2,2-диметилгекс-4-еноата в качестве исходного материала.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 4,40 (к, J=5,1 Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,09 (д, J=13,2 Гц, 2H), 2,94 (д, J=13,2 Гц, 2H), 1,74 (д, J=5,1 Гц, 3H), 1,24 (с, 6H).

Промежуточное соединение 47.

(R)-метил-2-{{(9H-флуорен-9-ил)метокси}карбониламино}-5-бром-4-оксопентаноат



Стадия А. (R)-метил-2-{{(9H-флуорен-9-ил)метокси}карбониламино}-4-бромпент-4-еноат. В колбу, содержащую (R)-2-{{(9H-флуорен-9-ил)метокси}карбонил}амино)-4-бромпент-4-еновую кислоту (1,9 г, 4,56 ммоль) в MeOH (30 мл), при 0°C по каплям добавляли сульфурилдихлорид (62 мг, 0,46 ммоль). Получаемую смесь перемешивали при RT в течение 16 ч, затем гасили посредством добавления воды. Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органический слой промывали с использованием водн. насыщ. NaHCO₃ и солевого раствора, сушили над безводн. Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* для того, чтобы получать указанный в заголовке продукт.

m/z = 430, 432 (M+1).

Стадия В. (R)-Метил-2-{{(9H-флуорен-9-ил)метокси}карбониламино}-5-бром-4-оксопентаноат.

В колбу, содержащую (R)-метил-2-{{(9H-флуорен-9-ил)метокси}карбонил}амино)-4-бромпент-4-еноат (300 мг, 0,70 ммоль) в смеси DMF (3 мл) и воды (15 мл), при 0°C частями добавляли N-бромсукцинимид (136 мг, 0,77 ммоль). Получаемую смесь перемешивали при RT в течение 16 ч, затем разводили в EtOAc (100 мл), промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента EtOAc:петролейный эфир для того, чтобы получать указанный в заголовке продукт I-47.

m/z = 446, 448 (M+1).

Промежуточные соединения 48-52.

Используя схожую процедуру, описанную для синтеза промежуточных соединений I-10 или I-11, следующие соединения в табл. 6 получали из коммерческих исходных реактивов или соединений, известных из литературы. Рацемический материал разрешали с использованием хиральной SFC или HPLC

(колонка, см. таблицу), для того чтобы получать изомеры А (более быстрое элюирование) и В (более медленное элюирование).

Таблица 6

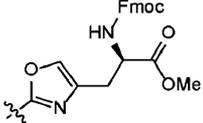
Пром. соед.	Колонка для разрешения	для R ³	m/z (M+1)
48А 48В	AD-H		301
49	-		343 (M-1)
50А 50В	OJ-H		271 (M-1)
51А 51В	IF		344
52	-		322

Промежуточные соединения 53-57.

Используя процедуру, схожую с тем, что описано для синтеза промежуточного соединения I-32, следующие соединения в табл. 7 получали из коммерческих исходных реактивов или соединений, известных из литературы. Рацемический материал разрешали с использованием хиральной SFC или HPLC (колонка, см. таблицу), для того чтобы получать изомеры А (более быстрое элюирование) и В (более медленное элюирование).

Таблица 7

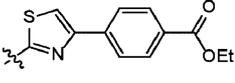
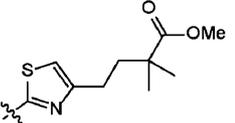
Пром. соед.	Колонка для разрешения	для R ³	m/z (M+1)
53А 53В	AS		382
54	-		384
55А 55В	AS-H		362
56А 56В	OJ-H		362

57A 57B	AD-H		557
---------	------	--	-----

Промежуточные соединения 58, 59.

Используя процедуру, схожую с тем, что описано для синтеза промежуточного соединения I-35, получали следующие соединения в табл. 8. Рацемический материал разрешали с использованием хиральной SFC или HPLC (колонка, см. таблицу), для того чтобы получать изомеры А (более быстрое элюирование) и В (более медленное элюирование).

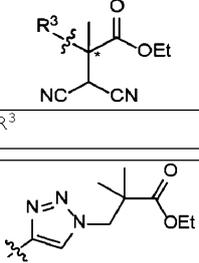
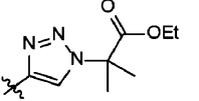
Таблица 8

Пром. соед.	Колонка для хирального разрешения	R ³	m/z (M+1)
58A 58B	IF		396 (M-1)
59A 59B	AD-H		376 (M-1)

Промежуточные соединения 60, 61.

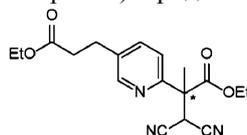
Используя процедуру, схожую с тем, что описано для синтеза промежуточного соединения I-24, следующие соединения в табл. 9 получали из коммерческих исходных реактивов или соединений, известных из литературы.

Таблица 9

Пром. соед.	R ³	m/z (M+1)
60		362
61		348

Промежуточное соединение 62.

Этил 3,3-дициано-2-(5-(3-этоксипропил)пиридин-2-ил)-2-метилпропаноат



В колбу, в инертной атмосфере азота содержащую I-19 (450 мг, 1,40 ммоль) и предкатализатор XPhos 2-го поколения (хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил) [2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II), 220 мг, 0,28 ммоль) в THF (16 мл), добавляли бромид (3-этоксипропил)цинка(II) (16,8 мл, 8,38 ммоль, 0,5 М в THF). Получаемую смесь перемешивали в течение 6 ч при 50°C, затем гасили посредством добавления водн. насыщ. NH₄Cl и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo. Затем остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой (ACN/вода с модификатором 0,05% NH₄HCO₃), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение I-62.

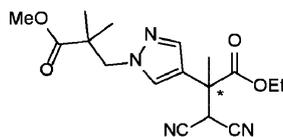
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,41 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=8,1, 2,4 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=8,1, 0,9 Гц, 1H), 5,20 (с, 1H), 4,25-4,05 (м, 4H), 2,95 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,61 (т, J=7,5 Гц, 2H), 1,95 (с, 3H), 1,23-

1,17 (м, 6H);

$m/z = 342$ (M-1).

Промежуточное соединение 63, 63A и 63B.

Этил 3,3-дициано-2-[1-(3-метокси-2,2-диметил-3-оксопропил)-1H-пиразол-4-ил]-2-метилпропаноат и его S- и R-изомеры



Стадия А. Метил 2,2-диметил-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат.

Смесь, содержащую 1H-пиразол (5,2 г, 77 ммоль), метил 2,2-диметил-3-(тозилокси)пропаноат (20 г, 69,8 ммоль) и карбонат цезия (29,6 г, 91 ммоль) в DMF (70 мл), перемешивали в колбе при 80°C в течение 48 ч. Затем реакцию гасили посредством добавления воды и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. NaSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Затем остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой (ACN/вода с модификатором 0,1% TFA), для того чтобы получать указанное в заголовке соединение $m/z = 183$ (M+1).

Стадия В. Метил 3-[4-(2-этокси-2-оксоацетил)-1H-пиразол-1-ил]-2,2-диметилпропаноат.

Смесь, содержащую метил 2,2-диметил-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат (3,6 г, 19,76 ммоль) и этил 2-хлор-2-оксоацетат (10 мл, 89 ммоль), перемешивали в колбе в течение 24 ч при 100°C. Затем реакционную смесь гасили посредством добавления ледяной воды. pH корректировали до pH 8 посредством добавления NaHCO₃. Получаемую смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. NaSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Затем остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой (ACN/вода с модификатором 0,1% TFA), для того чтобы получать указанное в заголовке соединение $m/z = 283$ (M+1).

Стадия С. Этил 3,3-дициано-2-[1-(3-метокси-2,2-диметил-3-оксопропил)-1H-пиразол-4-ил]акрилат.

Колбу, содержащую метил 3-[4-(2-этокси-2-оксоацетил)-1H-пиразол-1-ил]-2,2-диметилпропаноат (1,4 г, 4,96 ммоль), малонитрил (1,31 г, 19,84 ммоль) и пиперидин (84 мг, 0,99 ммоль) в EtOH (10 мл), перемешивали при RT в течение 16 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и затем остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой (ACN/вода с модификатором 0,1% TFA), для того чтобы получать указанное в заголовке соединение.

$m/z = 331$ (M+1).

Стадия D. Этил 3,3-дициано-2-[1-(3-метокси-2,2-диметил-3-оксопропил)-1H-пиразол-4-ил]-2-метилпропаноат.

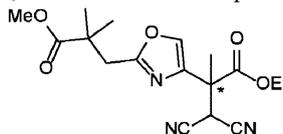
В колбу, в инертной атмосфере азота содержащую этил 3,3-дициано-2-[1-(3-метокси-2,2-диметил-3-оксопропил)-1H-пиразол-4-ил]акрилат (1,4 г, 4,24 ммоль) и хлорид лития (0,36 г, 8,48 ммоль) в THF (40 мл), при 0°C по каплям добавляли бромид метилмагния (8,5 мл, 8,5 ммоль, 1 M в THF). Получаемую смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, затем реакцию гасили посредством добавления водн. насыщ. NH₄Cl, экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. NaSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Затем остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой (ACN/вода с модификатором 0,1% TFA), для того чтобы получать указанный в заголовке рацемический продукт I-63. Рацемический материал разделяли с использованием хиральной SFC (CHIRALPAK® AD-H), для того чтобы получать изомеры I-63A (более быстрое элюирование) и I-63B (более медленное элюирование).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,50 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,48 (д, J=0,9 Гц, 1H), 4,41 (с, 1H), 4,34-4,28 (м, 4H), 3,73 (с, 3H), 1,91 (с, 3H), 1,32 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,22 (с, 3H), 1,21 (с, 3H);

$m/z = 347$ (M+1).

Промежуточное соединение 64.

Этил 3,3-дициано-2-[2-(3-метокси-2,2-диметил-3-оксопропил) оксазол-4-ил]-2-метилпропаноат



Стадия А. Метил 4-амино-2,2-диметил-4-оксобутаноат.

В колбу, содержащую 4-метокси-3,3-диметил-4-оксобутановую кислоту (5 г, 31,2 ммоль) в DCM (50 мл), при 0°C добавляли оксалилхлорид (15 мл, 171 ммоль) и каплю DMF. Получаемую смесь перемешивали в течение 3 ч при RT. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в THF (20 мл) и добавляли в раствор гидрата аммиака (28%, 20 мл) в THF (20 мл) при 0°C. Получаемую смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C, затем концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в EtOAc, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*, для того чтобы

получать указанное в заголовке соединение.

Стадия В. Метил 3-[4-(1-этокси-1-оксопропан-2-ил)оксазол-2-ил]-2,2-диметилпропаноат.

Колбу, содержащую метил 4-амино-2,2-диметил-4-оксобутаноат (4 г, 25,1 ммоль), этил 4-бром-2-метил-3-оксобутаноат (6,7 г, 30,2 ммоль) и трифторметансульфонат серебра (6,78 г, 26,4 ммоль) в EtOAc (50 мл), перемешивали при 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой (ACN/вода с модификатором 0,05% TFA), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

Стадия С. Метил 3-[4-(2-бром-1-этокси-1-оксопропан-2-ил)оксазол-2-ил]-2,2-диметилпропаноат.

В колбу, в инертной атмосфере азота содержащую метил 3-[4-(1-этокси-1-оксопропан-2-ил)оксазол-2-ил]-2,2-диметилпропаноат (1,2 г, 4,24 ммоль) в THF (10 мл), при 0°C добавляли по каплям бис-(триметилсилил)амид лития (5,08 мл, 5,08 ммоль). Получаемую смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C, затем добавляли раствор N-бромсукцинимид (0,98 г, 5,51 ммоль) в THF (5 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Реакцию гасили посредством добавления водн. насыщ. NH₄Cl и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:петролейного эфира, для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

Стадия D. Этил 3,3-дициано-2-[2-(3-метокси-2,2-диметил-3-оксопропил)оксазол-4-ил]-2-метилпропаноат.

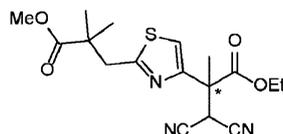
В колбу, в инертной атмосфере азота содержащую метил 3-[4-(2-бром-1-этокси-1-оксопропан-2-ил)оксазол-2-ил]-2,2-диметилпропаноат (750 мг, 2,07 ммоль) и малонитрил (684 мг, 10,35 ммоль) в DMSO (100 мл), при 15°C частями добавляли карбонат калия (715 мг, 5,18 ммоль). Получаемую смесь перемешивали в течение 1 ч при RT. Реакцию гасили посредством добавления водн. насыщ. NH₄Cl, экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:петролейного эфира, для того чтобы получить указанное в заголовке соединение I-64.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,60 (с, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,25 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,66 (с, 3H), 2,99 (с, 2H), 1,83 (с, 3H), 1,28-1,22 (м, 9H);

m/z = 348 (M+1).

Промежуточное соединение 65, 65A и 65B.

Этил 3,3-дициано-2-[2-(3-метокси-2,2-диметил-3-оксопропил)тиазол-4-ил]-2-метилпропаноат и его S- и R-изомеры



Стадия А. Метил 4-амино-2,2-диметил-4-тиоксобутаноат.

В колбу, содержащую метил 4-амино-2,2-диметил-4-оксобутаноат (5,1 г, 32,0 ммоль) в THF (200 мл), при 0°C добавляли пентасульфид фосфора (21,4 г, 96 ммоль). Получаемую смесь перемешивали в течение 16 ч при RT. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:петролейного эфира, для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

Стадия В. Метил 3-[4-(1-этокси-1-оксопропан-2-ил)тиазол-2-ил]-2,2-диметилпропаноат.

Колбу, содержащую метил 4-амино-2,2-диметил-4-тиоксобутаноат (1,65 г, 9,42 ммоль) и этил 4-бром-2-метил-3-оксобутаноат (3,50 г, 9,42 ммоль) в EtOH (20 мл), перемешивали при 50°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием MeOH:DCM (0-5%). Остаток разводили в EtOAc и промывали в водн. насыщ. NaHCO₃, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение.

m/z = 300 (M+1).

Стадия С. Метил 3-[4-(2-бром-1-этокси-1-оксопропан-2-ил)тиазол-2-ил]-2,2-диметилпропаноат.

В колбу, в инертной атмосфере азота содержащую метил 3-[4-(1-этокси-1-оксопропан-2-ил)тиазол-2-ил]-2,2-диметилпропаноат (1,87 г, 6,25 ммоль) в THF (40 мл), при 0°C по каплям добавляли бис-(триметилсилил)амид лития (6,87 мл, 6,87 ммоль, 1 M в THF). Получаемую смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли раствор N-бромсукцинимид (1,223 г, 6,87 ммоль) в THF (4 мл). Получаемую смесь перемешивали при 0°C в течение еще 30 мин, затем гасили посредством добавления водн. насыщ. NH₄Cl и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводн. Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой (ACN/вода с модификатором 0,1% TFA), для то-

го чтобы получать указанное в заголовке соединение.

$m/z = 378, 380 (M+1)$.

Стадия D. Этил 3,3-дициано-2-[2-(3-метокси-2,2-диметил-3-оксопропил)тиазол-4-ил]-2-метилпропаноат.

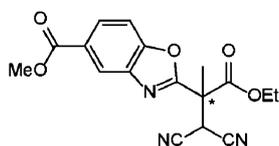
В колбу, содержащую метил 3-[4-(2-бром-1-этокси-1-оксопропан-2-ил)тиазол-2-ил]-2,2-диметилпропаноат (560 мг, 1,48 ммоль) и малонитрил (489 мг, 7,40 ммоль) в DMSO (20 мл), при 15°C добавляли карбонат калия (511 мг, 3,70 ммоль). Получаемую смесь перемешивали в течение 1 ч при RT. Реакцию гасили посредством добавления водн. насыщ. NH_4Cl и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводн. Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой (ACN/вода с модификатором 0,1% TFA), для того чтобы получать рацемическое указанное в заголовке соединение I-65. Рацемический материал разрешали с использованием хиральной HPLC (CHIRALPAK® IF), для того чтобы получать изомер I-65A (более быстрое элюирование) и изомер I-65B (более медленное элюирование).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,27 (с, 1H), 5,05 (с, 1H), 4,26 (к, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,24 (с, 2H), 1,97 (с, 3H), 1,29-1,25 (м, 9H);

$m/z = 364 (M+1)$.

Промежуточное соединение 66, 66A и 66B.

Метил 2-(1,1-дициано-3-этокси-2-метил-3-оксопропан-2-ил)бензо[d]оксазол-5-карбоксилат и его S- и R-изомеры



Стадия A. 2-(1-Этокси-1-оксопропан-2-ил)бензо[d]оксазол-5-карбоксилат.

Колбу, содержащую метил 3-амино-4-гидроксибензоат (5,0 г, 29,9 ммоль) и диэтил 2-метилмалонат (15,6 г, 90 ммоль), перемешивали при 160°C в течение 8 ч. Туда добавляли 4-метилбензолсульфоновую кислоту (1,0 г, 5,98 ммоль). Получаемую смесь перемешивали в течение дополнительных 10 ч при 160°C, затем фильтровали. Фильтрат применяли в колоночной хроматографии на силикагеле с EtOAc:петролейным эфиром для того, чтобы получать указанное в заголовке соединение.

$m/z = 278 (M+1)$.

Стадия B. Метил 2-(2-бром-1-этокси-1-оксопропан-2-ил)бензо[d]оксазол-5-карбоксилат.

В колбу, содержащую метил 2-(1-этокси-1-оксопропан-2-ил)бензо[d]оксазол-5-карбоксилат (3 г, 10,82 ммоль) в THF (100 мл), при 0°C добавляли бис-(триметилсилил)амид лития (14,1 мл, 14,10 ммоль, 1 M в THF). Получаемую смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C, затем добавляли раствор N-бромсукцинимид (2,89 г, 16,23 ммоль) в THF (10 мл). Получаемую смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C, затем гасили посредством добавления водн. насыщ. NH_4Cl и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в соевом растворе, сушили над безводн. Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:петролейного эфира, для того чтобы получать указанное в заголовке соединение.

$m/z = 356, 358 (M+1)$.

Стадия C. Метил 2-(1,1-дициано-3-этокси-2-метил-3-оксопропан-2-ил)бензо[d]оксазол-5-карбоксилат.

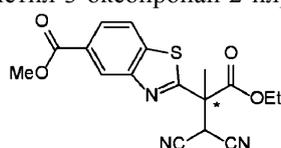
В колбу, содержащую метил 2-(2-бром-1-этокси-1-оксопропан-2-ил)бензо[d]оксазол-5-карбоксилат (1,5 г, 4,21 ммоль) и малонитрил (1,39 г, 21,06 ммоль) в DMSO (40 мл), при 15°C добавляли карбонат калия (1,46 г, 10,53 ммоль) по частям. Получаемую смесь перемешивали в течение 1 ч при RT, затем гасили посредством добавления водн. насыщ. NH_4Cl и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в соевом растворе, сушили над безводн. Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой (ACN/вода с модификатором 0,05% TFA), для того чтобы получать рацемическое I-66. Рацемический материал разрешали с использованием хиральной HPLC (CHIRALPAK® ID), для того чтобы получать изомер I-66A (более быстрое элюирование) и изомер I-66B (более медленное элюирование).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,51 (с, 1H), 8,20 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,98 (с, 1H), 4,35 (к, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,31 (т, $J=7,2$ Гц, 3H);

$m/z = 342 (M+1)$.

Промежуточное соединение 67.

Метил 2-(1,1-дициано-3-этокси-2-метил-3-оксопропан-2-ил)бензо[d]тиазол-5-карбоксилат



Стадия А. Метил 2-(1-этокси-1-оксопропан-2-ил)бензо[d]тиазол-5-карбоксилат.

Колбу в инертной атмосфере азота, содержащую метил 3-амино-4-меркаптобензоат гидрохлорид (8,4 г, 38,20 ммоль) и этил 2-цианопропаноат (4,9 г, 38,20 ммоль), перемешивали в течение 2 ч при 120°C. Реакцию гасили посредством добавления воды и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:петролейного эфира (0-50%). Остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой (ACN/вода с модификатором 0,1% TFA), для того чтобы получать указанное в заголовке соединение.

$m/z = 294$ (M+1).

Стадия В. Метил 2-(2-бром-1-этокси-1-оксопропан-2-ил)бензо[d]тиазол-5-карбоксилат.

В колбу, в инертной атмосфере азота содержащую метил 2-(1-этокси-1-оксопропан-2-ил)бензо[d]тиазол-5-карбоксилат (457 мг, 1,56 ммоль) в THF (20 мл), при 0°C добавляли по каплям раствор бис-(триметилсилил)амида лития (1,56 ммоль, 1,56 мл, 1 М в THF). Смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C, прежде чем добавляли N-бромсукцинимид (305 мг, 1,714 ммоль). Получаемую смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C, затем гасили посредством добавления водн. насыщ. NH₄Cl и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:петролейного эфира (0-10%), для того чтобы получать указанное в заголовке соединение.

$m/z = 372, 374$ (M+1).

Стадия С. Метил 2-(1,1-дициано-3-этокси-2-метил-3-оксопропан-2-ил)бензо[d]тиазол-5-карбоксилат.

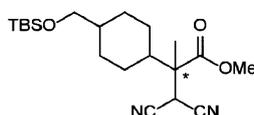
В колбу, содержащую метил 2-(2-бром-1-этокси-1-оксопропан-2-ил)бензо[d]тиазол-5-карбоксилат (269 мг, 0,72 ммоль) и малонитрил (286 мг, 4,34 ммоль) в DMSO (5 мл), при 15°C добавляли карбонат калия (300 мг, 2,17 ммоль). Получаемую смесь перемешивали в течение 1 ч при RT, затем реакцию гасили посредством добавления водн. насыщ. NH₄Cl и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой (ACN/вода с модификатором 0,1% TFA), для того чтобы получать указанное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,76 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,17 (дд, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 8,09 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,27 (с, 1H), 4,38 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,34 (т, J=7,2 Гц, 3H);

$m/z = 358$ (M+1).

Промежуточное соединение 68.

Метил 2-(4-{(трет-бутилдиметилсилил)окси}метил)циклогексил)-3,3-дициано-2-метилпропаноат



Стадия А. (4-Бромциклогексил)метанол.

В колбу, содержащую LiAlH₄ (5,6 г, 148 ммоль) в THF (200 мл), при 0°C добавляли по каплям раствор этил 4-бромциклогексанкарбоксилата (31,2 г, 133 ммоль) в THF (50 мл). Получаемую смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь медленно гасили посредством добавления воды (5,6 мл) при 0°C. Затем туда добавляли гидроксид натрия (15%, 5,6 мл) и воду (16,8 мл). Получаемую смесь перемешивали в течение 15 мин. Туда добавляли безводн. MgSO₄. Получаемую смесь перемешивали в течение 15 мин и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo для того, чтобы получать указанное в заголовке соединение.

Стадия В. [(4-Бромциклогексил)метокси](трет-бутил)диметилсилан.

В колбу, содержащую (4-бромциклогексил)метанол (25,1 г, 130 ммоль) и трет-бутилхлордиметилсилан (21,6 г, 143 ммоль) в DMF (100 мл), при 0°C по частям добавляли имидазол (11,5 г, 169 ммоль). Получаемую смесь перемешивали в течение 3 ч при RT. Затем реакцию гасили посредством добавления воды и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентри-

рвали in vacuo. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента EtOAc:петролейный эфир для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение.

Стадия С. Метил 2-(4-{{(трет-бутилдиметилсилил)окси}метил}циклогексил)-2-оксоацетат.

В колбу, в инертной атмосфере азота содержащую магниевую стружку (0,79 г, 32,5 ммоль), несколько капель [(4-бромциклогексил)метокси](трет-бутил)диметилсилана и йод (0,21 г, 0,81 ммоль) в простом диэтиловом эфире (5 мл), нагревали с обратным холодильником. Раствор [(4-бромциклогексил)метокси](трет-бутил)диметилсилана (5 г, 16,27 ммоль) в простом диэтиловом эфире (40 мл) по каплям добавляли в реакцию в течение приблизительно 1,5 ч, продолжая нагревать реакционную смесь с обратным холодильником. Реакцию перемешивали с обратным холодильником в течение дополнительного 1 ч, затем охлаждали до RT. Эту реакционную смесь добавляли по каплям в колбу в инертной атмосфере азота, содержащую диметилосалат (2,50 г, 21,15 ммоль) в смеси простого диэтилового эфира (30 мл) и THF (50 мл), при 0°C. Получаемую смесь перемешивали в течение 2 ч при RT. Затем реакцию гасили посредством добавления водн. насыщ. NH₄Cl и экстрагировали простым диэтиловым эфиром (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. NaSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента EtOAc:петролейный эфир для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,92-3,88 (м, 3H), 3,48-3,41 (м, 2H), 2,10-1,80 (м, 4H), 1,70-1,25 (м, 4H), 1,10-0,95 (м, 1H), 0,95-0,90 (м, 10H), 0,07-0,05 (м, 6H).

Стадия D. Метил 2-(4-{{(трет-бутилдиметилсилил)окси}метил}циклогексил)-3,3-дицианоакрилат.

В колбу помещали метил 2-(4-{{(трет-бутилдиметилсилил)окси}метил}циклогексил)-2-оксоацетат (2,7 г, 8,59 ммоль), малонитрил (1,13 г, 17,17 ммоль), 3-аминопропановую кислоту (0,23 г, 2,58 ммоль) и воду (20 мл). Получаемую смесь перемешивали в течение 15 мин при RT, прежде чем добавляли этанол (20 мл), и смесь перемешивали при RT в течение дополнительных 2 ч. Затем реакцию гасили посредством добавления солевого раствора и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. NaSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента EtOAc:петролейный эфир для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение.

Стадия E. Метил 2-(4-{{(трет-бутилдиметилсилил)окси}метил}циклогексил)-3,3-дициано-2-метилпропаноат.

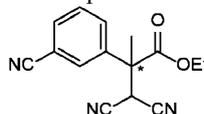
В колбу, в инертной атмосфере азота содержащую метил 2-(4-{{(трет-бутилдиметилсилил)окси}метил}циклогексил)-3,3-дицианоакрилат (2,2 г, 6,07 ммоль) и хлорид лития (0,77 г, 18,20 ммоль) в THF (30 мл), при 0°C по каплям добавляли бромид метилмагния (4,1 мл, 12,14 ммоль, 3 M в простом диэтиловом эфире). Получаемую смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, затем гасили посредством добавления водн. насыщ. NH₄Cl и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. NaSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента EtOAc:петролейный эфир для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение I-68.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,34-4,30 (м, 1H), 3,83-3,82 (ушир. с, 3H), 3,41 (д, J=6,4 Гц, 2H), 1,90-1,65 (м, 5H), 1,57 (с, 3H), 1,40-1,35 (м, 1H), 1,15-0,80 (м, 13H), 0,06-0,04 (м, 6H);

m/z = 377 (M-1).

Промежуточное соединение 69, 69A и 69B.

Этил 3,3-дициано-2-(3-цианофенил)-2-метилпропаноат и его S- и R-изомеры



Стадия A. Этил 2-бром-2-(3-бромфенил)пропаноат.

Колбу в инертной атмосфере азота, содержащую этил 2-(3-бромфенил)пропаноат (21 г, 73,5 ммоль), N-бромсукцинимид (15,7 г, 88 ммоль) и азодиизобутиронитрил (1,2 г, 7,35 ммоль) в тетрахлорметане (300 мл), перемешивали при 80°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до RT, гасили посредством добавления водн. насыщ. бисульфата натрия и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:петролейного эфира (0-30%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

Стадия B. Этил 2-(3-бромфенил)-3,3-дициано-2-метилпропаноат.

В колбу, в инертной атмосфере азота содержащую малонитрил (1,24 г, 18,8 ммоль) в DMF (30 мл), при 0°C частями добавляли гидрид натрия (0,56 г, 14,1 ммоль, 60%). Смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C, прежде чем добавляли этил 2-бром-2-(3-бромфенил)пропаноат (3,5 г, 9,37 ммоль). Получаемую смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, затем гасили посредством добавления воды и

экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:петролейного эфира (0-50%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,59-7,51 (м, 2H), 7,36-7,29 (м, 2H), 4,47 (с, 1H), 4,34-4,23 (м, 2H), 1,98 (с, 3H), 1,26 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия С. Этил 3,3-дициано-2-(3-цианофенил)-2-метилпропаноат.

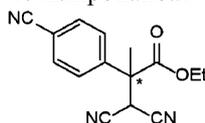
Колбу в инертной атмосфере азота, содержащую этил 2-(3-бромфенил)-3,3-дициано-2-метилпропаноат (2,5 г, 7,39 ммоль), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен (0,82 г, 1,479 ммоль), цианид цинка (1,13 г, 9,61 ммоль), цинк (0,24 г, 3,70 ммоль), аддукт трис-(добензилиденацетон)дипалладия хлороформа (0,76 г, 0,739 ммоль) в DMA (25 мл), перемешивали в течение 16 ч при 120°C. Смесь охлаждали до RT, гасили посредством добавления воды и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:петролейного эфира (0-50%), для того чтобы получить рацемическое указанное в заголовке соединение I-69. Рацемический материал разрешали с использованием хиральной HPLC (CHIRALCEL OJ-H), для того чтобы получить изомер I-69A (более быстрое элюирование) и изомер I-69B (более медленное элюирование).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,76-7,57 (м, 4H), 4,49 (с, 1H), 4,39-4,23 (м, 2H), 2,02 (с, 3H), 1,27 (т, J=7,2 Гц, 3H);

m/z = 266 (M-1).

Промежуточное соединение 70A.

Этил 3,3-дициано-2-(4-цианофенил)-2-метилпропаноат



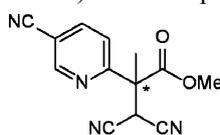
Колбу в инертной атмосфере азота, содержащую I-21A (320 мг, 1,00 ммоль), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен (50 мг, 0,09 ммоль), порошок цинка (32 мг, 0,49 ммоль), цианид цинка (150 мг, 1,29 ммоль) и аддукт трис-(добензилиденацетон)дипалладия(0)-хлороформа (60 мг, 0,06 ммоль) в DMA (10 мл), перемешивали в течение 2 ч при 120°C. Реакцию охлаждали до RT и гасили посредством добавления воды и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:петролейного эфира (0-20%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение I-70A.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,79 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,55 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,50 (с, 1H), 4,39-4,26 (м, 2H), 2,04 (с, 3H), 1,29 (т, J=7,2 Гц, 3H);

m/z = 266 (M-1).

Промежуточное соединение 71, 71A и 71B.

Метил 3,3-дициано-2-(5-цианопиридин-2-ил)-2-метилпропаноат и его S- и R-изомеры



Стадия А. Этил 2-(5-бромпиридин-2-ил)пропаноат.

В колбу, содержащую этил 2-(5-бромпиридин-2-ил)ацетат (4 г, 16,39 ммоль) в THF (20 мл), при 0°C добавляли по каплям бис-(триметилсилил)амид лития (18,2 мл, 18,7 ммоль, 1 М в THF). Получаемый раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин и добавляли йодометан (2,3 г, 16,20 ммоль). Получаемый раствор перемешивали 2 ч при RT, затем гасили посредством добавления воды и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:петролейного эфира (0-10%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

Стадия В. Этил 2-(5-цианопиридин-2-ил)пропаноат.

Колбу в инертной атмосфере азота, содержащую этил 2-(5-бромпиридин-2-ил)пропаноат (3,8 г, 14,72 ммоль), дицианоцинк (2,25 г, 19,14 ммоль), цинк (0,48 г, 7,36 ммоль), аддукт трис-(дибензилиденацетон)дипалладия-хлороформа (1,52 г, 1,472 ммоль) и 1,1'-ферроцен-бис-(дифенилфосфин) (1,63 г, 2,94 ммоль) в DMA (30 мл), перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали, разводили смесью DCM/MeOH (1/1) (100 мл). Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали *in*

vasuo. К остатку добавляли воду и смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием MeOH:DCM (0-10%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

Стадия С. Этил 2-бром-2-(5-цианопиридин-2-ил)пропаноат.

Колбу в инертной атмосфере азота, содержащую этил 2-(5-цианопиридин-2-ил)пропаноат (2,5 г, 12,24 ммоль), N-бромсукцинимид (2,83 г, 15,91 ммоль) и 2,2'-азо-бис-изобутиронитрил (0,20 г, 1,22 ммоль) в углеродтетрахлориде (25 мл), перемешивали в течение 4 ч при 80°C. Реакцию охлаждали, гасили посредством добавления воды и экстрагировали с использованием DCM (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:петролейного эфира (0-10%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

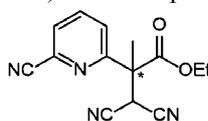
Стадия D. Этил 3,3-дициано-2-(5-цианопиридин-2-ил)-2-метилпропаноат.

В колбу, содержащую гидрид натрия (0,28 г, 7,06 ммоль) в DMF (12 мл), при 0°C добавляли по каплям раствор малонитрила (0,47 г, 7,06 ммоль) в DMF (2 мл). Смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C, затем добавляли этил 2-бром-2-(5-цианопиридин-2-ил)пропаноат (1,0 г, 3,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Реакцию гасили посредством добавления воды и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:петролейного эфира (0-10%), для того чтобы получить рацемическое указанное в заголовке соединение I-71. Рацемический материал разрешали с использованием хиральной HPLC (CHIRALPAK® AS-H), для того чтобы получать изомер I-71A (более быстрое элюирование) и изомер I-71B (более медленное элюирование).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,85 (дд, J=2,1, 0,9 Гц, 1H), 8,07 (дд, J=8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,65 (дд, J=8,4, 0,9 Гц, 1H), 5,11 (с, 1H), 4,29-4,18 (м, 2H), 2,00 (с, 3H), 1,23 (т, J=7,2 Гц, 3H);
m/z = 269 (M+1).

Промежуточное соединение 72.

Этил 3,3-дициано-2-(6-цианопиридин-2-ил)-2-метилпропаноат

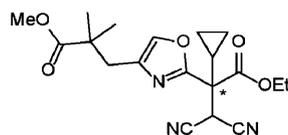


Колбу, которую продували и сохраняли в инертной атмосфере азота, содержащую I-52 (197 мг, 1,68 ммоль), аддукт трис-(добензилиденацетон)дипалладия хлороформа (145 мг, 0,14 ммоль), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен (155 мг, 0,28 ммоль) и цинк (45,7 мг, 0,698 ммоль), в DMA (15 мл) перемешивали в течение 90 мин при 120°C. Реакцию охлаждали до RT, гасили посредством добавления воды и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:петролейного эфира, для того чтобы получить указанное в заголовке соединение I-72.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,02 (дд, J=8,0, 8,0 Гц, 1H), 7,80-7,76 (м, 2H), 5,17 (с, 1H), 4,35-4,25 (м, 2H), 2,06 (с, 3H), 1,30 (т, J=7,2 Гц, 3H);
m/z = 269 (M+1).

Промежуточное соединение 73.

Этил 3,3-дициано-2-циклопропил-2-[4-(3-метокси-2,2-диметил-3-оксопропил)оксазол-2-ил]пропаноат



Стадия А. Этил 3-амино-2-циклопропил-3-оксопропаноат.

В колбу, содержащую этил 2-циано-2-циклопропилацетат (20 г, 131 ммоль) и хлортриметилсилан (28,4 г, 261 ммоль), добавляли воду (4,7 мл, 261 ммоль) по каплям при 0°C. Получаемую смесь перемешивали в течение 5 ч при RT. Реакционная смесь разделялась на два слоя и супернатант выбрасывали. Туда добавляли гексан (100 мл) и супернатант снова выбрасывали. Водный слой нейтрализовали посредством добавления водн. насыщ. NHCO₃ при 0°C. Экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток промывали гексаном и сушили для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение.

Стадия В. Метил 3-(2-(1-циклопропил-2-этокси-2-оксоэтил)оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропаноат.

Колбу, содержащую этил 3-амино-2-циклопропил-3-оксопропаноат (4,7 г, 27,4 ммоль), метил 5-бром-2,2-диметил-4-оксопентаноат (5,0 г, 21,09 ммоль) и трифторметансульфонат серебра(I) (5,96 г, 23,20 ммоль) в EtOAc (10 мл), перемешивали в течение 16 ч при 80°C. Получаемую смесь фильтровали и твердое вещество промывали в EtOAc. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой (ACN/вода с модификатором 0,1% TFA), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

Стадия С. Метил 3-[2-(1-бром-1-циклопропил-2-этокси-2-оксоэтил)оксазол-4-ил]-2,2-диметилпропаноат.

В колбу, в инертной атмосфере азота содержащую метил 3-[2-(1-циклопропил-2-этокси-2-оксоэтил)оксазол-4-ил]-2,2-диметилпропаноат (3,4 г, 10,99 ммоль) в THF (60 мл), при 0°C добавляли по каплям бис-(триметилсилил)амид лития (13,19 мл, 13,19 ммоль, 1 М в THF). Получаемую смесь перемешивали 30 мин при 0°C, прежде чем добавляли раствор 1-бромпирролидин-2, 5-диона (2,93 г, 16,49 ммоль) в THF (30 мл) при 0°C. Получаемую смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C, затем гасили посредством добавления водн. насыщ. NH₄Cl и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:петролейного эфира (0-10%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

Стадия D. Этил 3,3-дициано-2-циклопропил-2-[4-(3-метокси-2,2-диметил-3-оксопропил)оксазол-2-ил]пропаноат.

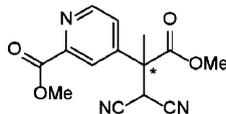
В колбу, содержащую метил 3-[2-(1-бром-1-циклопропил-2-этокси-2-оксоэтил)оксазол-4-ил]-2,2-диметилпропаноат (840 мг, 2,16 ммоль) и малонитрил (858 мг, 12,98 ммоль) в DMSO (5 мл), при 15°C частями добавляли карбонат калия (897 мг, 6,49 ммоль). Получаемую смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 15°C, затем гасили посредством добавления водн. насыщ. NH₄Cl, экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводн. Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой (ACN/вода с модификатором 0,05% TFA), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение 1-73.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,44 (с, 1H), 4,67 (с, 1H), 4,33 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,68 (с, 3H), 2,79 (с, 2H), 1,67-1,58 (м, 1H), 1,31 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,22 (с, 3H), 1,21 (с, 3H), 0,85-0,77 (м, 2H), 0,66-0,57 (м, 2H);

m/z = 374 (M+1).

Промежуточное соединение 74, 74A и 74B.

Метил 4-(1,1-дициано-3-метокси-2-метил-3-оксопропан-2-ил)пиколинат и его S- и R-изомеры



Стадия А. Метил 4-(2-метокси-2-оксоэтил)пиколинат.

В колбу, в инертной атмосфере азота содержащую метил 2-(2-бромпиридин-4-ил)ацетат (2,0 г, 8,69 ммоль), ацетат палладия (II) (0,46 г, 2,09 ммоль) и 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен (2,31 г, 4,17 ммоль) в DMF (44 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (7,59 мл, 43,5 ммоль) в MeOH (31,7 мл, 782 ммоль). Колбу продували с использованием CO и перемешивали 4 ч при 1 атм. CO (баллон). Реакцию гасили посредством добавления EtOAc и фильтровали. Органические слои объединяли, промывали водой и соевым раствором, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:гексана (0-100%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

Стадия В. Метил 4-(1-метокси-1-оксопропан-2-ил)пиколинат.

В колбу, в инертной атмосфере азота содержащую бис-(триметилсилил)амид лития (5,26 мл, 5,26 ммоль, 1 М в THF), при 0°C медленно добавляли раствор метил 4-(2-метокси-2-оксоэтил)пиколината (1,1 г, 5,26 ммоль) в THF (10 мл), после чего следовал метилйодид (0,329 мл, 5,26 ммоль). Получаемую смесь перемешивали при 0°C в течение 45 мин, затем концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:гексана (0-100%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

Стадия С. Метил 4-(2-бром-1-метокси-1-оксопропан-2-ил)пиколинат.

В колбу, содержащую метил 4-(1-метокси-1-оксопропан-2-ил)пиколинат (600 мг, 2,15 ммоль) в MeCN (13 мл), добавляли перхлорат магния (316 мг, 1,42 ммоль). Смесь перемешивали 5 мин при RT, прежде чем добавляли N-бромсукцинимид (928 мг, 5,16 ммоль). Смесь перемешивали при RT в течение 2 суток, затем концентрировали *in vacuo*. Остаток разводили в EtOAc. Органические слои объединяли, промывали водой, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Ос-

таток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:гексана, для того чтобы получать указанное в заголовке соединение.

Стадия D. Метил 4-(1,1-дициано-3-метокси-2-метил-3-оксoproпан-2-ил)пиколинат.

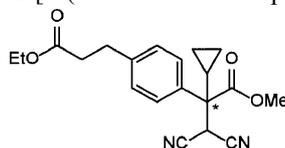
В колбу, в инертной атмосфере азота содержащую гидрид натрия (53,7 мг, 1,34 ммоль, 60 мас.%) в DMF (5 мл), при 0°C добавляли по каплям раствор малонитрила (89 мг, 1,343 ммоль) в DMF (5 мл), после чего следовал раствор метил 4-(2-бром-1-метокси-1-оксoproпан-2-ил)пиколината (390 мг, 1,03 ммоль) в DMF (5 мл). Реакцию оставляли нагреваться вплоть до RT и перемешивали в течение 1 ч при RT. Реакцию гасили посредством добавления водн. насыщ. NH₄Cl и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:гексана (0-100%), для того чтобы получать указанное в заголовке рацемическое соединение I-74. Рацемический материал разрешали с использованием хиральной SFC (CHIRALPAK® IC), для того чтобы получать изомер I-74A (более быстрое элюирование) и изомер I-74B (более медленное элюирование).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 2,033 (с, 3H), 3,820 (с, 3H), 4,015 (с, 3H), 4,539 (с, 1H), 7,454-7,478 (д, 1H), 8,103-8,108 (с, 1H), 8,820-8,839 (д, 1H);

m/z = 288 (M+1).

Промежуточное соединение 75A.

Метил 3,3-дициано-2-циклопропил-2-[4-(3-этокси-3-оксoproпил)фенил]пропаноат



Стадия А. Метил 2-(4-бромфенил)-3,3-дициано-2-циклопропилпропаноат

В колбу, в инертной атмосфере азота содержащую 1,4-дибромбензол (4,82 г, 20,43 ммоль) в THF (60 мл), при -70°C по каплям добавляли втор-бутиллитий (17,0 мл, 22,14 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин при -70°C, прежде чем по каплям добавляли раствор метил 3,3-дициано-2-циклопропилакрилата (3 г, 17,03 ммоль) в THF (20 мл) при -70°C. Получаемую смесь перемешивали в течение 30 мин при RT, затем гасили посредством добавления водн. насыщ. NH₄Cl и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:петролейного эфира (0-40%), для того чтобы получать указанное в заголовке рацемическое соединение. Рацемический материал разрешали с использованием хиральной HPLC (CHIRALPAK® AD-H), для того чтобы получать изомер А (более быстрое элюирование) и изомер В (более медленное элюирование).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,58 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,34 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,45 (с, 1H), 3,77 (с, 3H), 1,69-1,62 (м, 1H), 1,05-0,98 (м, 1H), 0,92-0,79 (м, 2H), 0,53-0,47 (м, 1H);

m/z = 331, 333 (M-1).

Стадия В. Метил 3,3-дициано-2-циклопропил-2-[4-(3-этокси-3-оксoproпил)фенил]пропаноат.

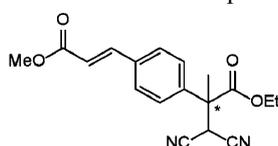
В колбу, в инертной атмосфере азота содержащую изомер А метил 2-(4-бромфенил)-3,3-дициано-2-циклопропилпропаноата (300 мг, 0,900 ммоль) и предкатализатор Xphos второго поколения (хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II), 142 мг, 0,180 ммоль) в THF (10 мл), добавляли бромид (3-этокси-3-оксoproпил)цинка(II) (10,8 мл, 5,40 ммоль). Получаемую смесь перемешивали при 50°C в течение 6 ч. Реакцию гасили посредством добавления водн. насыщ. NH₄Cl и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:петролейного эфира (0-40%), для того чтобы получать указанное в заголовке соединение I-75A.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,34 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,25 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,42 (с, 1H), 4,10 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 2,95 (т, J=7,8 Гц, 2H), 2,61 (т, J=7,8 Гц, 2H), 1,67-1,59 (м, 1H), 1,20 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,02-0,78 (м, 3H), 0,50-0,41 (м, 1H);

m/z = 353 (M-1).

Промежуточное соединение 76A.

Метил (E)-3-(4-(1,1-дициано-3-этокси-2-метил-3-оксoproпан-2-ил)фенил)акрилат



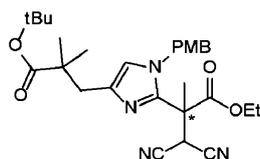
Колбу, в инертной атмосфере азота содержащую этил 2-(4-хлорфенил)-3,3-дициано-2-метилпропаноат (промежуточное соединение 2А в WO 2016/081668) (500 мг, 1,80 ммоль), метилакрилат (325 мкл, 3,61 ммоль), тетрафторборат три-трет-бутилфосфония (52,4 мг, 0,181 ммоль), трис-(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (42,2 мг, 0,045 ммоль) и дициклогексилметиламин (464 мкл, 2,168 ммоль) в диоксане (9 мл), перемешивали 2 ч при 100°C. Реакцию охлаждали, гасили посредством добавления воды и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:петролейного эфира (0-10%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение I-76A.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,67 (д, J=16,0 Гц, 1H), 7,62-7,56 (м, 2H), 7,44-7,37 (м, 2H), 6,47 (д, J=16,0 Гц, 1H), 4,48 (с, 1H), 4,35-4,18 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 3H);

m/z = 327 (M+1).

Промежуточное соединение 77.

Этил 2-[4-[3-(трет-бутокси)-3-оксопропил]-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазол-2-ил]-3,3-дициано-2-метилпропаноат



Стадия А. трет-Бутил 3-(1H-имидазол-4-ил)акрилат.

В колбу, содержащую 1H-имидазол-4-карбальдегид (10 г, 104 ммоль) и трет-бутил 2-(диэтоксифосфорил)ацетат (39,4 г, 156 ммоль) в DMF (100 мл), при 0°C частями добавляли гидрид натрия (4,99 г, 208 ммоль, 60 мас.%). Получаемую смесь перемешивали в течение 3 ч при 95°C, затем охлаждали до RT и гасили посредством добавления водн. насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали водой и соевым раствором, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:петролейного эфира (0-80%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

Стадия В. трет-Бутил 3-(1-(4-метоксибензил)-1H-имидазол-4-ил)акрилат.

В колбу, содержащую трет-бутил 3-(1H-имидазол-4-ил)акрилат (9,3 г, 43,1 ммоль) и карбонат калия (11,9 г, 86 ммоль) в DMF (100 мл), при 0°C добавляли по каплям 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (10,1 г, 64,6 ммоль). Получаемую смесь перемешивали в течение 2 ч при RT, затем гасили посредством добавления воды и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали водой и соевым раствором, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:петролейного эфира (10-60%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

Стадия С. трет-Бутил 3-[1-(4-метоксибензил)-1H-имидазол-4-ил]пропаноат.

В колбу, содержащую трет-бутил 3-(1-(4-метоксибензил)-1H-имидазол-4-ил)акрилат (10 г, 31,8 ммоль) в MeOH (100 мл), добавляли палладий на углеводе (влажный, 1,5 г, 10%) при RT. Колбу откачивали и три раза заполняли азотом, после чего следовало заполнение водородом. Смесь перемешивали 4 ч при RT в атмосфере водорода (1,5 атм). Смесь фильтровали и остаток споласкивали в MeOH. Фильтрат концентрировали *in vacuo* для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение.

Стадия D. трет-Бутил 3-[2-(2-этокси-2-оксоацетил)-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазол-4-ил]пропаноат.

В колбу, содержащую трет-бутил 3-[1-(4-метоксибензил)-1H-имидазол-4-ил]пропаноат (8,5 г, 26,9 ммоль) в DCM (100 мл), при -40°C добавляли по каплям этил 2-хлор-2-оксоацетат (11,0 г, 81 ммоль), после чего следовало добавление N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (10,4 г, 81 ммоль) по каплям при -40°C. Смесь перемешивали в течение 6 ч при RT, затем гасили посредством добавления водн. насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали с использованием DCM (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:петролейного эфира (10-60%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

Стадия E. Этил 2-[4-(3-трет-бутокси-3-оксопропил)-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазол-2-ил]-3,3-дицианоакрилат.

В колбу, содержащую трет-бутил 3-[2-(2-этокси-2-оксоацетил)-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазол-4-ил]пропаноат (2,0 г, 4,80 ммоль), малонитрил (1,59 г, 24,01 ммоль) в хлороформе (20 мл), при RT добавляли оксид алюминия (4,9 г, 48,0 ммоль). Получаемую смесь перемешивали в течение 2 ч при RT, затем фильтровали и остаток споласкивали в DCM. Фильтрат разводили с использованием водн. насыщ. NH₄Cl и экстрагировали с использованием DCM (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Оста-

ток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:петролейного эфира (10-60%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

Стадия F. Этил 2-{4-[3-(трет-бутоксид)-3-оксипропил]-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазол-2-ил}-3,3-дициано-2-метилпропаноат.

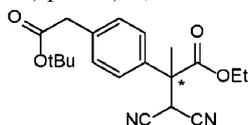
Колбу, в инертной атмосфере азота содержащую этил 2-{4-[3-(трет-бутоксид)-3-оксипропил]-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазол-2-ил}-3,3-дицианоакрилат (550 мг, 1,18 ммоль) и хлорид лития (100 мг, 2,37 ммоль) в THF (10 мл), перемешивали 30 мин при 0°C, прежде чем по каплям добавляли метилхлорид магния (0,51 мл, 1,54 ммоль, 3 M в THF) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C, затем гасили посредством добавления водн. насыщ. NH₄Cl и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:петролейного эфира (0-50%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение I-77.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 6,97 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,89 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,55 (с, 1H), 5,22 (с, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,29-4,09 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,82 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,58 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,98 (с, 3H), 1,41 (с, 9H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H);

m/z = 479 (M-1).

Промежуточное соединение 78A.

Этил 2-(4-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)фенил)-3,3-дициано-2-метилпропаноат



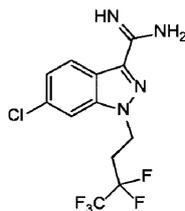
Микроволновый флакон, в инертной атмосфере азота содержащий I-21A (500 мг, 1,56 ммоль), бромид (2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)цинка(II) (4,05 г, 15,57 ммоль), тетраakis-(дипалладий)дипалладий (179 мг, 0,16 ммоль) и тетрафторборат три-трет-бутилфосфония (181 мг, 0,62 ммоль) в THF (15 мл), перемешивали в течение 1 ч при RT и затем облучали микроволновым излучением в течение 1 ч при 120°C. Реакцию гасили посредством добавления водн. насыщ. NH₄Cl и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:петролейного эфира (0-20%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение I-78A.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD), 7,41-7,33 (м, 4H), 4,86 (с, 1H), 4,27 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 1,93 (с, 3H), 1,42 (с, 9H), 1,23 (т, J=7,2 Гц, 3H);

m/z = 355 (M-1).

Промежуточное соединение A1.

6-Хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-карбоксимидамид



Стадия A. 6-Хлор-1H-индазол.

Уксусный ангидрид (10,0 мл, 106 ммоль) по каплям добавляли в бензольный раствор (110 мл), содержащий 5-хлор-2-метиланилин (5,0 г, 35,3 ммоль) и ацетат калия (3,8 г, 38,7 ммоль), при RT. После 10 мин реакцию смесь нагревали до 80°C. В течение 20 мин добавляли трет-бутилнитрит (6,99 мл, 90%, 53,0 ммоль). Реакционную смесь держали при 80°C в течение ночи, затем охлаждали до RT и концентрировали. Остаток растворяли в MeOH и перемешивали в течение 10 мин. Раствор концентрировали и к остатку добавляли MeOH (175 мл), THF (30 мл), воду (60 мл) и моногидрат LiOH (8 г, 195 ммоль). Затем раствор перемешивали в течение ночи при RT. Затем раствор концентрировали и остаток распределяли между EtOAc и 0,5 M NaOH водн. Водную фазу экстрагировали с использованием EtOAc (2×). Объединенные органические вещества промывали соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали для того, чтобы получить указанный продукт. Материал использовали на стадии B без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CH₃CN-d₃): δ 11,20 (ушир. с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,75-7,70 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,13 (дд, J=8,6, 1,7 Гц, 1H);

m/z = 153 (M+1).

Стадия A, альтернативная. 6-Хлор-1H-индазол.

DMA (250 мл) раствор, содержащий 4-хлор-2-фторбензальдегид (50 г, 315 ммоль) и гидразина мо-

ногидрат (230 мл, 4730 ммоль), перемешивали в течение 30 мин при RT. Затем раствор перемешивали при 100°C в течение 17 ч. Реакционную смесь, которая представляла собой густую взвесь белого цвета, охлаждали до RT. Твердое вещество собирали посредством фильтрования, промывали водой и сушили под вакуумом для того, чтобы получить указанный в заголовке продукт.

Стадия В. 6-Хлор-3-йод-1Н-индазол.

MeCN раствор (250 мл), содержащий промежуточное соединение со стадии А (6,14 г, 40,2 ммоль) и NIS (9,33 г, 41,4 ммоль), нагревали при 60°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до RT и концентрировали приблизительно до объема 70 мл. Затем реакцию разводили водой, суспензию перемешивали в течение 10 мин и затем фильтровали. Твердое вещество сушили воздухом на фильтре для того, чтобы получить указанный продукт. Материал использовали на стадии С без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CH₃CN-d₃): δ 1,52 (ушир. с, 1H), 7,62 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,6, 1,7 Гц, 1H);
m/z = 279,0 (M+1).

Стадия С. 6-Хлор-1Н-индазол-3-карбонитрил.

DMA (48 мл) раствор, содержащий промежуточное соединение со стадии В (4,0 г, 14,36 ммоль), порошок цинка (113 мг, 1,72 ммоль), цианид цинка (1,01 г, 8,86 ммоль), 1,11'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен (318 мг, 0,58 ммоль) и трис-(добензилиден)ацетон)дипалладий (263 мг, 0,29 ммоль), нагревали при 120°C в течение 45 мин. Раствор охлаждали до RT и распределяли между EtOAc и 0,5 М HCl водн. Органическую фазу промывали два раза в 0,5 М водн. HCl и соевом растворе. Затем органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента гексаны/EtOAc для того, чтобы получить указанный продукт.

¹H ЯМР (400 МГц, CH₃CN-d₃): δ 7,83 (д, J=8,7 Гц, 1H); 7,77 (д, J=1,7 Гц, 1H); 7,36 (дд, J=8,7, 1,7 Гц, 1H);

m/z = 178,1 (M+1).

Стадия D. 6-Хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-карбонитрил.

Ацетонитриловый раствор (450 мл), содержащий промежуточное соединение со стадии С (30 г, 169 ммоль), карбонат калия (116,6 г, 844 ммоль) и 1,1,1,2,2-пентафтор-4-йодбутан (97,2 г, 354,7 ммоль), нагревали с обратным холодильником в течение 36 ч. Раствор охлаждали до RT и распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу концентрировали, и неочищенный материал фильтровали через пробку силикагеля с использованием 10% EtOAc/гептанов в качестве элюента. Выделенный материал впоследствии перекристаллизовывали из гептанов, для того чтобы получить указанный продукт.

¹H ЯМР (400 МГц, CH₃CN-d₃): δ 7,87-7,80 (м, 2H), 7,40 (дд, J=8,7, 1,7 Гц, 1H), 4,77 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,95-2,78 (м, 2H);

m/z = 324,1 (M+1).

Стадия E. 6-Хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-карбоксимидамид.

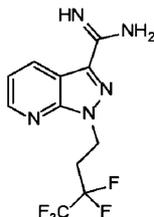
Триметилалюминий (23,17 мл, 46,3 ммоль, 2,0 М в толуоле) добавляли по каплям в суспензию хлорида аммония (2,49 г, 46,5 ммоль) в 69 мл толуола при 0°C. Раствор перемешивали при RT в течение 3 ч, затем добавляли к промежуточному соединению со стадии D (3,0 г, 9,27 ммоль) и нагревали при 110°C в течение 6 ч. Смесь охлаждали до RT и выливали в смесь силикагеля и MeOH. После перемешивания в течение 1,5 ч, суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали, чтобы получить I-A1.

¹H ЯМР (400 МГц, CH₃CN-d₃): δ 8,26 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,70 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=8,7, 1,8 Гц, 1H), 4,67 (т, J=7,1 Гц, 2H), 3,01-2,78 (м, 2H);

m/z = 341,1 (M+1).

Промежуточное соединение A2.

1-(3,3,4,4,4-Пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-карбоксимидамид



Стадия А. 1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-карбонитрил.

В колбу, содержащую 1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-карбонитрил (5 г, 34,7 ммоль) в ацетонитриле (75 мл), добавляли 1,1,1,2,2-пентафтор-4-йодбутан (9,82 г, 69,4 ммоль) и карбонат калия (24,0 г, 173 ммоль). Реакцию перемешивали при 45°C в течение 18 ч, затем охлаждали до RT, разводили водой и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:Hex (0-100%), для того чтобы получить указанное

в заголовке соединение.

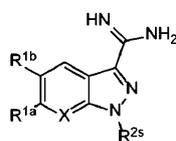
Стадия В. 1-(3,3,4,4,4-Пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-карбоксимидамид.

В колбу, содержащую 1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-карбонитрил (5,1 г, 17,7 ммоль) в MeOH (11 мл), при RT добавляли NaOMe (1,34 г, 24,7 ммоль). Смесь перемешивали при RT в течение 3 ч, прежде чем добавляли уксусную кислоту (4,05 мл, 70,7 ммоль), после чего следовал хлорид аммония (1,23 г, 23,0 ммоль). Получаемую взвесь нагревали до 65°C в течение 4 ч, затем охлаждали до RT, гасили посредством добавления водн. насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента (EtOAc:MeOH 10:1):гексан для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение I-A2.

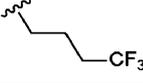
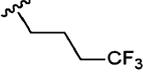
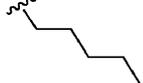
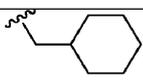
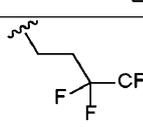
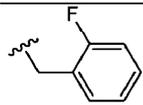
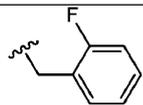
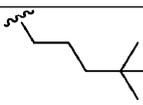
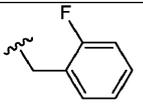
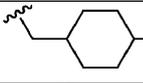
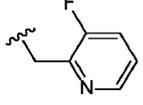
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,45 (с, 3H), 8,77 (дд, J=4,5, 1,5 Гц, 1H), 8,56 (дд, J=8,3, 1,5 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=8,3, 4,5 Гц, 1H), 4,93 (т, J=6, 8 Гц, 2H), 3,06 (тт, J=19,1, 6,9 Гц, 2H);
m/z = 308 (M+1).

Используя процедуру, схожую с тем, что описано в получении промежуточного соединения A1 и A2, следующие соединения в табл. 10 получали из коммерческих исходных реактивов или соединений, известных из литературы.

Таблица 10



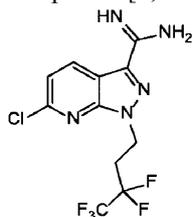
Пром. соед.	X	R ^{2s}	R ^{1b}	R ^{1a}	m/z (M+1)
I-A3	N		F	H	276
I-A4	N		F	H	326
I-A5	C (H)		H	Cl	251
I-A6	N		H	H	218
I-A7	C (H)		H	Cl	253
I-A8	C (H)		H	Cl	305

I-A9	N		H	H	272
I-A10	N		F	H	290
I-A11	C(H)		H	C1	265
I-A12	C(H)		H	C1	291
I-A13	C(H)		H	C1	279
I-A14	C(H)		H	F	325
I-A15	C(H)		H	C1	303
I-A16	N		H	H	270
I-A17	C(H)		H	C1	293
I-A18	N		F	H	288
I-A19	C(H)		H	C1	305
I-A20	C(H)		H	C1	304

I-A21	C (H)		H	C1	293
I-A22	C (H)		H	C1	327
I-A23	C (H)		H	F	287
I-A24	C (H)		OMe	C1	333
I-A25	C (H)		H	Me	283
I-A26	C (H)		H	C1	343
I-A27	C (H)		H	C1	303
I-A28	C (H)		H	C1	303
I-A29	C (H)		H	C1	321
I-A30	C (H)		H	C1	299
I-A31	C (H)		H	C1	299
I-A32	C (H)		H	C1	299
I-A33	C (H)		F	H	287
I-A34	C (H)		C1	H	303

Промежуточное соединение A35.

6-Хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-карбосимидаид



Стадия А. 1-(3,3,4,4,4-Пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-карбонитрил.

Используя по существу те же процедуры, которые описаны на стадиях С и D для I-A1, указанное в заголовке соединение получали, используя 3-йод-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин в качестве исходного материала.

$m/z = 291$ (M+1).

Стадия В. 3-Циано-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин 7-оксид.

В колбу, содержащую 1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-карбонитрил (6,3 г, 21,8 ммоль) и 3-хлорпербензойную кислоту (22 г, 98 ммоль), добавляли уксусную кислоту (50 мл). Получаемую смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч, прежде чем смесь охлаждали до RT и концентрировали *in vacuo* досуха. Остаток растворяли в 250 мл смеси гексан:EtOAc 2:1 и pH корректировали до pH 7 посредством добавления насыщ. водн. K₂CO₃. Получаемый раствор экстрагировали с использованием EtOAc (3×) и органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:петролейного эфира:NH₃ (2 М в MeOH) (0-20%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

$m/z = 307$ (M+1).

Стадия С. 6-Хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-карбонитрил.

В колбу, содержащую 3-циано-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин 7-оксид (1,9 г, 1,2 ммоль), добавляли оксихлорид фосфора(V) (6,9 мл, 74 ммоль). Получаемую смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Смесь разводили в 250 мл смеси гексана: EtOAc 2:1 и pH корректировали до pH 7 посредством добавления насыщ. водн. K₂CO₃. Получаемый раствор экстрагировали с использованием смеси гексана:EtOAc 2:1 (3×). Органические слои объединяли, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:петролейного эфира, для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

$m/z = 325$ (M+1).

Стадия D. 6-Хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-карбоксимидамид.

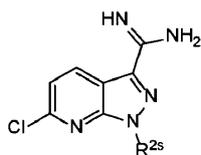
Триметилалюминий (19,9 мл, 39,8 ммоль, 2,0 М в толуоле) по каплям добавляли в суспензию хлорида аммония (2,1 г, 39,8 ммоль) в 24 мл толуола при 0°C. Затем раствор перемешивали при RT в течение 3 ч, затем добавляли к 6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-карбонитрилу (2,6 г, 8,0 ммоль) и нагревали при 75°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до RT и гасили посредством добавления MeOH:DCM (1:1) и диоксида кремния. После перемешивания в течение 3 ч суспензию фильтровали через диатомовую землю и фильтрат концентрировали *in vacuo* досуха для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение I-A35.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,68 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,68 (ушир., 3H), 4,76 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,07-2,93 (м, 2H);

$m/z = 342$ (M+1).

Используя процедуру, схожую с тем, что описано в получении промежуточного соединения I-A35, следующие соединения в табл. 11 получали из коммерческих исходных реактивов или соединений, известных из литературы.

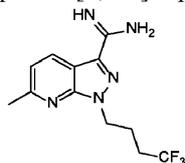
Таблица 11



Пром. соед.	R ^{2s}	m/z (M+1)
I-A36		252
I-A37		306

Промежуточное соединение A38.

6-Метил-1-(4,4,4-трифторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-карбоксимидамид



Стадия А. 6-Хлор-1-(4,4,4-трифторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-карбонитрил.

Используя по существу те же процедуры, которые описаны на стадиях с А до С для промежуточного соединения 1-35, получали указанное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8,16 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,65 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,38-2,09 (м, 4H);

$m/z = 288$ (M+1).

Стадия В. 6-Метил-1-(4,4,4-трифторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор, содержащий 6-хлор-1-(4,4,4-трифторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-карбонитрил (800 мг, 2,77 ммоль) в THF (10 мл), добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (195 мг, 0,28 ммоль), получаемый раствор перемешивали при RT в течение 30 мин. Добавляли диметилцинк (8,31 мл, 8,31 ммоль, 1 М в THF) и получаемую смесь перемешивали 16 ч при RT. Реакцию гасили посредством добавления водн. насыщ. NH_4Cl , экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводн. Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с EtOAc:петролейным эфиром (0-30%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

$m/z = 269$ (M+1).

Стадия С. 6-Метил-1-(4,4,4-трифторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-карбоксимидамид.

Триметилалюминий (4,0 мл, 8,0 ммоль, 2,0 М в толуоле) по каплям добавляли в суспензию хлорида аммония (570 мг, 10,6 ммоль) в 10 мл толуола, охлажденного до 0°C. Затем раствор перемешивали при RT в течение 1 ч. В этот раствор добавляли 6-метил-1-(4,4,4-трифторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-карбонитрил (270 мг, 1,00 ммоль) и получаемую смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили посредством добавления смеси MeOH:DCM (1:1). После перемешивания в течение 1 ч, суспензию фильтровали через диатомовую землю и фильтрат концентрировали *in vacuo* досуха. Остаток разводили в EtOAc и pH корректировали до pH 10 посредством добавления 1 М NaOH (водный раствор). Получаемый раствор экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводн. Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение I-A38.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 8,50 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,48 (ушир., 3H), 4,52 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,45-2,28 (м, 2H), 2,16-2,06 (м, 2H);

$m/z = 286$ (M+1).

Промежуточное соединение A39.

1-(2,3-Дифтор-4-метилбензил)-6-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-карбоксимидамид



Указанное в заголовке соединение получали с использованием протокола, опубликованного в WO 2015/004105-A1.

Промежуточное соединение A40.

1-(2-Фторбензил)-1H-индазол-3-карбоксимидамид



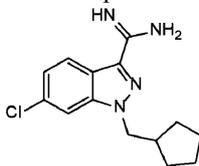
Колбу под азотом, содержащую I-A15 (1,0 г, 2,95 ммоль) и палладий на углеводе (1,0 г, 10 мас.%) в MeOH (50 мл), продували водородом. Смесь перемешивали при RT в течение 0,5 ч в атмосфере водорода (~2 атм). Твердое вещество отфильтровывали и промывали в MeOH (3×). Фильтрат концентрировали *in vacuo* досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на колонке C18 с ацетонитрилом:водой:0,1% трифторуксусной кислотой (20-40%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение I-A40.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,40-9,30 (ушир., 4H), 8,04 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,64-7,59 (м, 1H), 7,47-7,37 (м, 2H), 7,28-7,23 (м, 2H), 7,21-7,16 (м, 1H), 5,92 (с, 2H);

$m/z = 269$ (M+1).

Промежуточное соединение A41.

6-Хлор-1-(циклопентилметил)-1H-индазол-3-карбоксимидамид



Стадия А. 6-Хлор-1-(циклопентилметил)-1Н-индазол-3-карбонитрил.

В колбу, содержащую 6-хлор-1Н-индазол-3-карбонитрил (1,0 г, 5,63 ммоль) и циклопентилметил 4-метилбензолсульфонат (1,9 г, 7,32 ммоль) в DMF (10 мл), добавляли фосфат калия (2,4 г, 11,26 ммоль) и получаемую смесь перемешивали в течение 16 ч при 70°C. Реакцию охлаждали до RT, гасили посредством добавления солевого раствора и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с EtOAc:петролевым эфиром (0-10%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

$m/z = 301 (M+1)$.

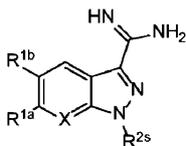
Стадия В. 6-Хлор-1-(циклопентилметил)-1Н-индазол-3-карбоксимидамид.

В колбу, в инертной атмосфере азота содержащую 6-хлор-1-(циклопентилметил)-1Н-индазол-3-карбонитрил (1,0 г, 3,85 ммоль) в MeOH (10 мл), добавляли NaOMe (0,42 г, 7,70 ммоль). Раствор перемешивали в течение 2 ч при RT и добавляли хлорид аммония (0,62 г, 11,55 ммоль). Получаемую смесь перемешивали в течение 3 ч при 7°C. Смесь охлаждали до RT и концентрировали in vacuo досуха. Остаток выливали в воду (100 мл). Добавляли 2н. раствор HCl, чтобы достигать pH 1-2, получаемый раствор экстрагировали с использованием Et₂O (2×) и сохраняли водный слой. Затем значение pH водного слоя корректировали до 11-12 с использованием NaOH (1 Н). Получаемый водный раствор экстрагировали с использованием EtOAc (3×), Органический слой сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение I-A41.

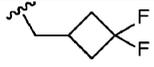
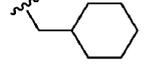
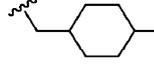
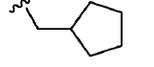
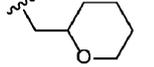
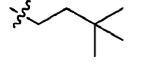
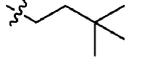
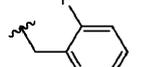
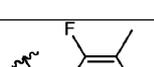
¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,08 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,68 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=8,7, 1,8 Гц, 1H), 4,31 (д, J=7,5 Гц, 2H), 2,57-2,48 (м, 1H), 1,73-1,47 (м, 6H), 1,39-1,21 (м, 2H);

$m/z = 277 (M+1)$.

Используя процедуру, схожую с тем, что описано в получении промежуточного соединения A1, I-A2 и I-A41 следующие соединения в табл. 12 получали из коммерческих исходных реактивов или соединений, известных из литературы.

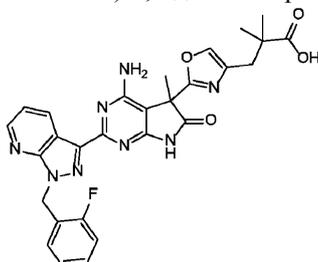


Пром. соед.	X	R ^{2s}	R ^{1b}	R ^{1a}	m/z (M+1)
I-A42	C (H)		H	Cl	321
I-A43	C (H)		H	Cl	321
I-A44	C (H)		H	Cl	339
I-A45	C (H)		H	Cl	317
I-A46	C (H)		H	F	301
I-A47	C (H)		H	Cl	317
I-A48	C (H)		H	F	277
I-A49	C (H)		H	F	287
I-A50	C (H)		H	F	305
I-A51	N		H	H	270
I-A52	N		H	H	258

I-A53	C (H)		H	C1	299
I-A54	C (H)		H	F	275
I-A55	C (H)		H	F	289
I-A56	N		H	H	244
I-A57	N		H	H	260
I-A58	N		H	H	272
I-A59	N		H	H	246
I-A60	C (H)		H	C1	279
I-A61	C (H)		H	H	270
I-A62	C (H)		H	C1	318

Пример 1А.

3-(2-{4-Амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил} оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота



Стадия А. Метил 3-(2-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил} оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропаноат.

В колбу помещали I-A16 (200 мг, 0,74 ммоль), I-32 (258 мг, 0,74 ммоль), бикарбонат калия (112 мг, 1,11 ммоль) и t-BuOH (10 мл). Получаемую смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч, затем концентрировали in vacuo досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием (MeOH:DCM), для того чтобы получать рацемический указанный в заголовке продукт. Рацемический материал разрешали с использованием хиральной SFC (CHIRALPAK® AD-H), для того чтобы получать изомер А (более быстрое элюирование) и изомер В (более медленное элюирование);

$m/z = 571 (M+1)$.

Стадия В. 3-(2-{4-Амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил} оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота.

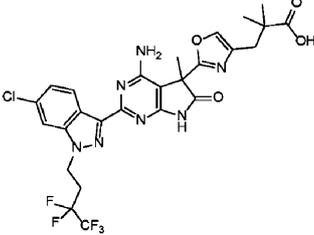
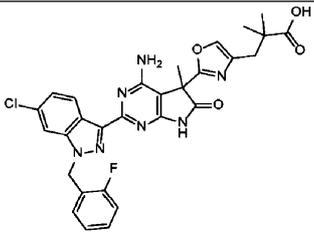
В колбу, содержащую изомер А метил 3-(2-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил} оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропаноата (160 мг, 0,280 ммоль) в MeOH (5 мл), добавляли LiOH (67 мг, 2,80 ммоль) в 1 мл воды. Получаемую смесь перемешивали 48 ч при RT. Реакцию концентрировали in vacuo досуха. Остаток разводили с использованием концентрированного насыщ. Na₂CO₃ и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). pH водной фазы корректировали до pH 6 с использованием HCl (1 M), получаемое твердое вещество собирали посредством фильтрования, промывали водой и сушили под вакуумом для того, чтобы получать указанный в заголовке продукт Ex-1А.

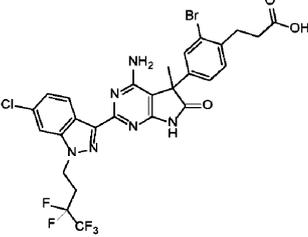
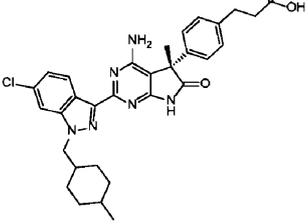
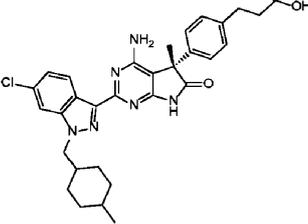
¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 9,06 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,61 (дд, J=4,5, 1,5 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,40-7,27 (м, 2H), 7,16-7,06 (м, 3H), 5,91 (с, 2H), 2,86-2,72(м, 2H), 1,92 (с, 3H), 1,23 (с, 3H), 1,19 (с, 3H);

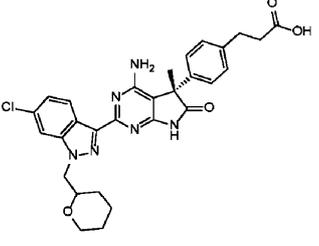
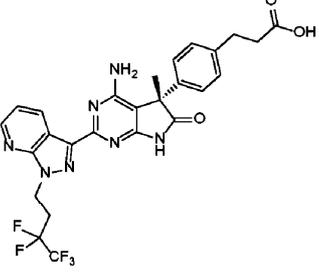
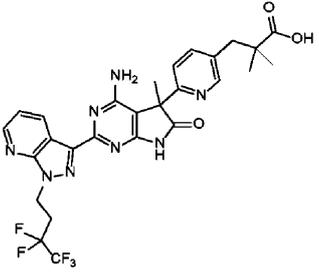
$m/z = 557 (M+1)$.

Используя по существу ту же процедуру, которая описана в Ex-1A, получали следующие соединения, приведенные в табл. 13.

Таблица 13

Ex.	Пром. соед. SM	Колонка для хирального разрешения	Структура	Название	$m/z (M+1)$
2A	I-32	IA		3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	628
3A	I-32	IA		3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	590

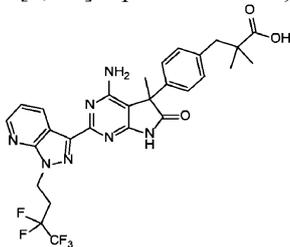
4B	I-14	(R, R) WH ELK-01		вая кислота 3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-2-бромфенил)пропановая кислота	689
5BA	I-11B	IA		(5S)-3-(4-[4-амино-2-{6-хлор-1-[(4-метилциклогексил) метил]-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]фенил)пропановая кислота	573
5BB	I-11B	IA		(5S)-3-(4-[4-амино-2-{6-хлор-1-[(4-метилциклогексил) метил]-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]фенил)пропановая кислота	573

6BA	I-11B	IC		(5S)-3-(4-(4-амино-2-(6-хлор-1-[тетрагидро-2H-пиран-2-илметил]-1H-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиридин-5-ил)фенил)пропановая кислота	561
7A	I-11	AD		(S)-3-(4-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиридин-5-ил)фенил)пропановая кислота	576
8B	I-20	IC		3-(6-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиридин-5-ил)пиридин-3-ил)-2,2-	638

				диметилпропановая кислота
Данные ^1H ЯМР				
2А	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,23 (с, 1H), 11,39 (с, 1H), 8,68 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,04 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,28 (дд, J=8,7, 1,7 Гц, 1H), 6,65 (с, 2H), 4,84 (т, J=6,9 Гц, 2H), 2,91 (тт, J=19,4, 6,9 Гц, 2H), 2,76-2,56 (м, 2H), 1,81 (с, 3H), 1,10 (с, 3H), 1,08 (с, 3H)			
3А	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,22 (с, 1H), 11,37 (с, 1H), 8,69 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,01 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,42-7,11 (м, 5H), 6,64 (с, 2H), 5,81 (с, 2H), 2,71-2,57 (м, 2H), 1,80 (с, 3H), 1,09 (д, J=8,7 Гц, 6H)			
4В	^1H ЯМР (300 МГц, CD $_3$ OD) δ 8,70 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,56 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,41-7,21 (м, 3H), 4,83 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,12-2,84 (м, 4H), 2,66-2,45 (м, 2H), 1,87 (с, 3H)			
5ВА	^1H ЯМР (300 МГц, CD $_3$ OD) δ 8,66 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,34-7,21 (м, 5H), 4,42 (д, J=7,5 Гц, 2H), 2,91 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,59 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,33-2,21 (м, 1H), 1,87 (с, 3H), 1,69-1,67 (м, 1H), 1,55-1,43 (м, 8H), 1,00 (д, J=6,9 Гц, 3H)			
5ВВ	^1H ЯМР (300 МГц, CD $_3$ OD) δ 8,66 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,31-7,21 (м, 5H), 4,31 (д, J=7,2 Гц, 2H), 2,91 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,57 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,09-1,95 (м, 1H), 1,87 (с, 3H), 1,72-1,69 (м, 2H), 1,61-1,57 (м, 2H), 1,43-1,29 (м, 1H), 1,21-1,09 (м, 2H), 0,96-0,88 (м, 5H)			
6ВА	^1H ЯМР (300 МГц, CD $_3$ OD) δ 8,61 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,68 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,30-7,17 (м, 5H), 4,52-4,38 (м, 2H), 3,88-3,84 (м, 2H), 3,36-3,28 (м, 1H), 2,88 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,55 (т, J=7,5 Гц, 2H), 1,89-1,80 (м, 4H), 1,68-1,64 (м, 1H), 1,57-1,30 (м, 4H)			
7А	^1H ЯМР (500 МГц, CD $_3$ OD) δ 9,07 (дд, J=8,1, 1,6 Гц, 1H), 8,64 (дд, J=4,6, 1,6 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,1, 4,6 Гц, 1H), 7,35-7,21 (м, 4H), 4,98 (т, J=7,3 Гц, 2H), 3,01			
				(тт, J=18,4, 9,2 Гц, 2H), 2,93 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,61 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,90 (с, 3H)
8В	^1H ЯМР (CD $_3$ OD, 300 МГц) δ 8,60 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,71 (дд, J=8,1, 2,1 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=8,7, 1,5 Гц, 1H), 4,88-4,83 (м, 2H), 3,09-2,87 (м, 4H), 1,93 (с, 3H), 1,20 (с, 6H)			

Пример 9В.

3-(4-{4-Амино-5-метил-6-оксо-2-(1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-2,3-дигидро-1H-пироло[3,4-b]пиридин-3-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)-2,2-диметилпропановая кислота



Стадия А. Метил 3-(4-{4-амино-5-метил-6-оксо-2-(1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)-2,2-диметилпропаноат.

В колбу помещали I-13B (50 мг, 0,14 ммоль), I-A2 (48 мг, 0,14 ммоль), бикарбонат калия (42 мг, 0,42 ммоль) и t-BuOH (1,4 мл). Получаемую смесь нагревали при 65°C в течение 16 ч. Реакцию охлаждали до RT и гасили посредством добавления воды. Получаемый раствор экстрагировали с использованием EtOAc (3×) и органические слои объединяли, сушили над безводн. Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали in vacuo досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента (EtOAc:EtOH 3:1):гексан, для того чтобы получить указанный в заголовке продукт.

$m/z = 618,2$ (M+1).

Стадия В. 3-(4-{4-Амино-5-метил-6-оксо-2-(1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)-2,2-диметилпропановая кислота.

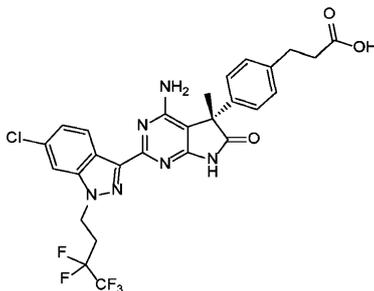
В колбу помещали метил 3-(4-{4-амино-5-метил-6-оксо-2-(1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)-2,2-диметилпропаноат (61 мг, 0,10 ммоль), LiOH (24 мг, 0,98 ммоль), диоксан (2,5 мл) и воду (2,5 мл). Получаемую смесь нагревали при 65°C в течение 16 ч. Реакцию охлаждали до RT и гасили посредством добавления уксусной кислоты (73 мкл, 1,3 ммоль). Получаемый раствор экстрагировали с использованием EtOAc (3×), органические слои объединяли, сушили над безводн. MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали in vacuo досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента (EtOAc:EtOH 3:1):гексан для того, чтобы получить указанный в заголовке продукт Ex-9B.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,24 (с, 1H), 11,11 (с, 1H), 9,03 (дд, J=8,1, 1,6 Гц, 1H), 8,63 (дд, J=4,5, 1,6 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=8,1, 4,5 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,11 (д, J=8,3 Гц, 2H), 6,56 (с, 2H), 4,87 (т, J=6, 8 Гц, 2H), 2,97 (тт, J=19,1, 6,8 Гц, 2H), 2,74 (с, 2H), 1,77 (с, 3H), 1,04 (с, 6H);

$m/z = 604$ (M+1)

Пример 10B.

(S)-3-(4-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропановая кислота



Стадия А. (S)-Метил 3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропаноат.

Колбу, содержащую I-A1 (91 мг, 0,27 ммоль), I-11B (80 мг, 0,24 ммоль) и бикарбонат калия (73,2 мг, 0,73 ммоль) в t-BuOH (2,4 мл), перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакцию охлаждали до RT, разводили в EtOAc и воде и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием (EtOAc:EtOH 3:1):гексана (0-40%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

$m/z = 623$ (M+1).

Стадия В. (S)-3-(4-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропановая кислота.

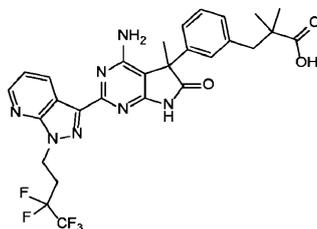
В колбу, содержащую (S)-метил 3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропаноат (120 мг, 0,19 ммоль) в диоксане (8,7 мл), добавляли LiOH (46 мг, 1,93 ммоль) в воде (1 мл). Реакцию перемешивали 2 ч при 50°C. Реакцию охлаждали до RT, концентрировали in vacuo и разводили в EtOAc. Добавляли уксусную кислоту (132 мкл, 2,31 ммоль) и смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе (2×), сушили над безводн. MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием (EtOAc:EtOH 3:1):гексана (0-100%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение Ex-10B.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,12 (с, 1H), 11,09 (с, 1H), 8,69 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,03 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=8,7, 1,7 Гц, 1H), 7,22-7,11 (м, 4H), 6,54 (с, 2H), 4,82 (т, J=6, 8 Гц, 2H), 2,90 (тт, J=19,4,

6,9 Гц, 2H), 2,77 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,52-2,49 (м, 2H), 1,76 (с, 3H);
m/z = 609 (M+1).

Пример 11В.

3-(3-{4-Амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)-2,2-диметилпропановая кислота



Стадия А. Метил 3-(3-{4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)-2,2-диметилпропаноат.

В колбу, содержащую промежуточное соединение А2 (45,6 мг, 0,15 ммоль) и I-39В (50 мг, 0,14 ммоль) в THF (2,7 мл), добавляли триэтиламин (56 мкл, 0,40 ммоль). Получаемую смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч, затем 24 ч при 60°C. Реакцию охлаждали до RT, разводили в EtOAc и воде. Получаемую смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3×), органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали in vacuo досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием (EtOAc:EtOH 3:1):гексана (0-40%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

m/z = 632 (M+1).

Стадия В. 3-(3-{4-Амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)-2,2-диметилпропановая кислота.

В колбу, содержащую метил 3-(3-{4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)-2,2-диметилпропаноат (80 мг, 0,13 ммоль) в смеси диоксана (5,8 мл) и воды (0,6 мл), добавляли LiOH (30 мг, 1,28 ммоль), получаемую смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакцию охлаждали до RT, разводили в EtOAc и воде и гасили посредством добавления уксусной кислоты (87 мкл, 1,52 ммоль). Получаемый раствор экстрагировали с использованием EtOAc (3×) и органические слои объединяли, промывали в солевом растворе сушили над безводн. MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали in vacuo досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием (EtOAc:EtOH 3:1):гексана (10-70%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение Ex-11В.

¹H ЯМР (500 МГц, MeOD): δ 9,03 (дд, J=8,1, 1,6 Гц, 1H), 8,60 (дд, J=4,5, 1,6 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=8,1, 4,5 Гц, 1H), 7,30-7,18 (м, 3H), 7,18-7,11 (м, 1H), 4,95 (т, J=7,3 Гц, 2H), 3,05-2,93 (м, 2H), 2,91 (д, J=13,2 Гц, 1H), 2,79 (д, J=13,2 Гц, 1H), 1,88 (с, 3H), 1,18 (с, 3H), 1,10 (с, 3H);

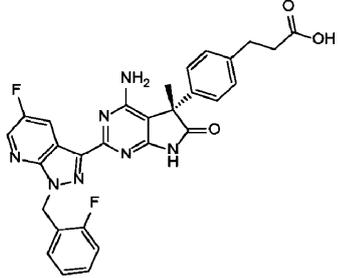
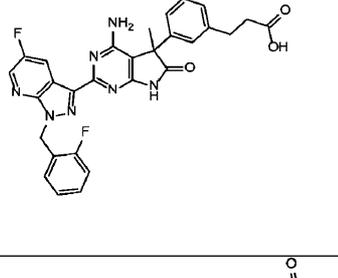
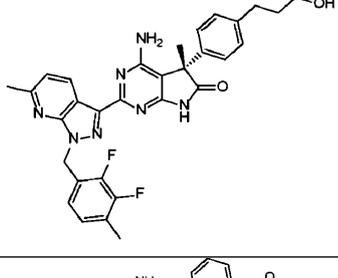
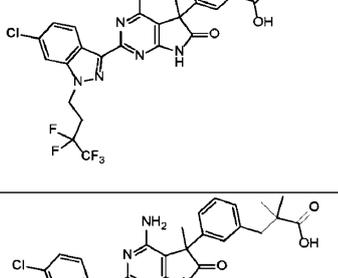
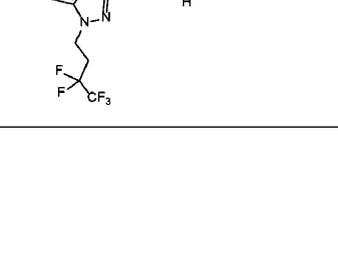
m/z = 604 (M+1).

Используя по существу ту же процедуру, которая описана в примерах 9-11, получали следующие соединения в табл. 14.

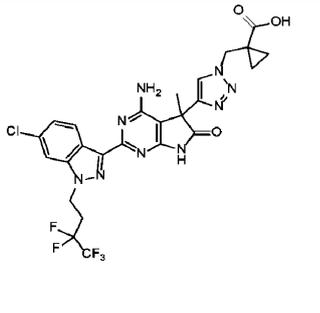
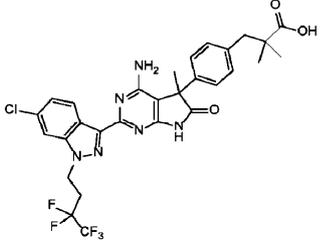
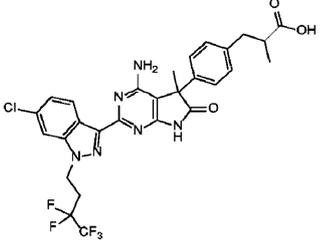
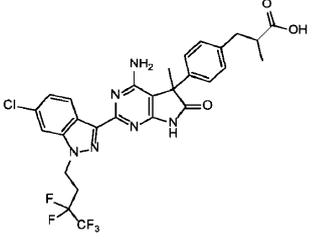
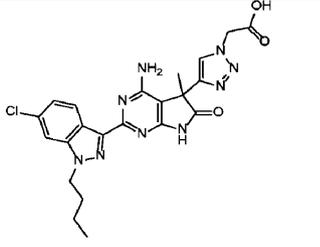
Таблица 14

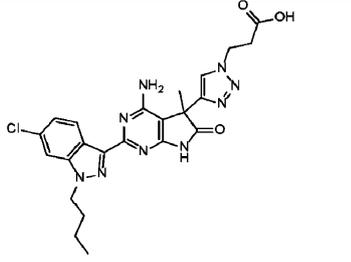
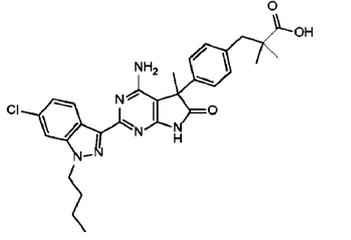
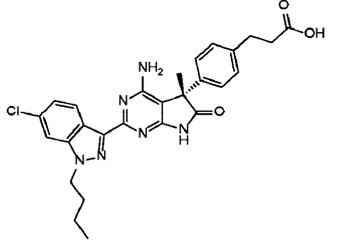
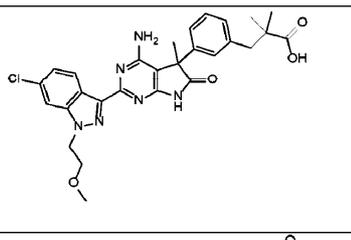
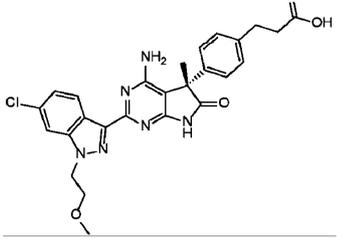
Ех.	Пром соед SM	Структура	Название	m/z (M+1)
12B	I- 24B		3-(4-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пропановая кислота	567
13B	I- 11B		(S)-3-(4-(4-амино-2-(1-бутил-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановая кислота	520
14B	I- 11B		(S)-3-(4-(4-амино-2-(1-бутил-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановая кислота	486
15B	I- 11B		(S)-3-(4-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(4,4,4-трифторбутил)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановая кислота	540
16B	I- 13B		3-(4-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(4,4,4-трифторбутил)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)-2,2-диметилпропановая кислота	568
17A B	I- 38AB		3-(4-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(4,4,4-трифторбутил)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)-2-метилпропановая кислота	554

18B	I- 11B		(S)-3-(4-(4-амино-2-[5-фтор-1-(4,4,4-трифторбутил)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-5-ил)фенил)пропановая кислота	558
19B	I- 11B		(S)-3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(4,4,4-трифторбутил)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-5-ил)фенил)пропановая кислота	574
20B	I- 11B		(S)-3-(4-(4-амино-5-метил-2-[6-метил-1-(4,4,4-трифторбутил)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-3-ил]-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-5-ил)фенил)пропановая кислота	554
21B	I- 11B		(S)-3-(4-(4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-5-ил)фенил)пропановая кислота	538
22A	I- 15A		3-(3-(4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-5-	538

			ил) фенил) пропановая кислота	
23B	I-11B		(S)-3-(4-((4-амино-2-[[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1H-пирразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановая кислота	556
24A	I-15A		3-(3-(4-амино-2-[[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1H-пирразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановая кислота	556
25B	I-11B		(S)-3-(4-((4-амино-2-[[1-(2,3-дифтор-4-метилбензил)-6-метил-1H-пирразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановая кислота	584
26B	I-37B		3-(4-амино-2-[[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)бензойная кислота	581
27B	I-39B		3-(3-(4-амино-2-[[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)-2,2-пропановая кислота	638

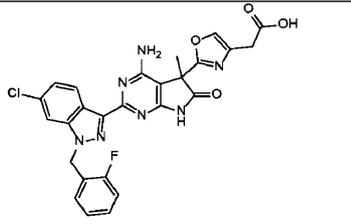
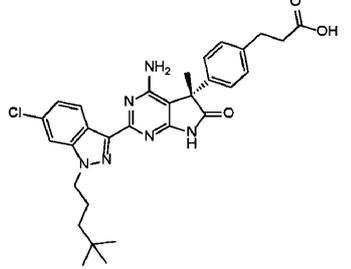
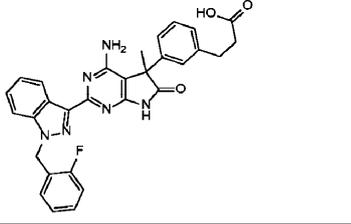
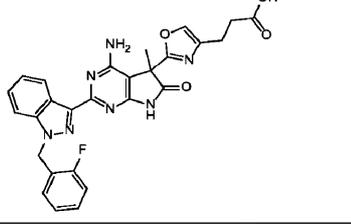
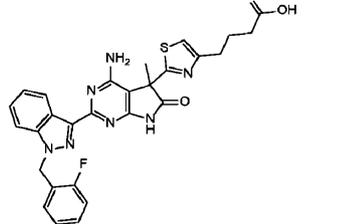
28B	I- 25B		диметилпропановая кислота (4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)уксусная кислота	586
29B	I- 24B		3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пропановая кислота	600
30B	I- 26B		2-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-метилпропановая кислота	614
31B	I- 27B		3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	628

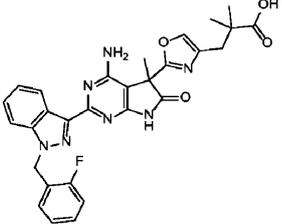
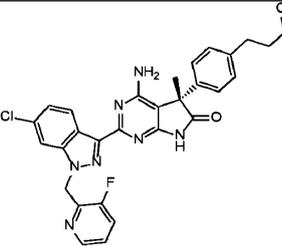
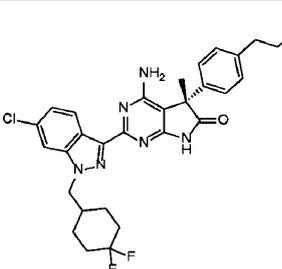
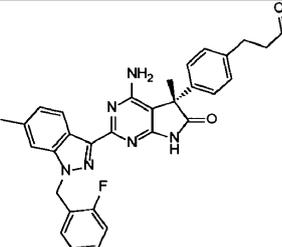
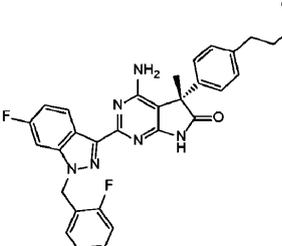
32B	I- 28B		1-[(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]циклопропанкарбоновая кислота	626
33B	I- 13B		3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)-2,2-диметилпропановая кислота	637
34A A	I- 38AA		3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)-2-метилпропановая кислота	623
34A B	I- 38AB		3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)-2-метилпропановая кислота	623
35B	I- 25B		2-(4-{4-амино-2-(1-бутил-6-хлор-1H-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)уксусная кислота	496

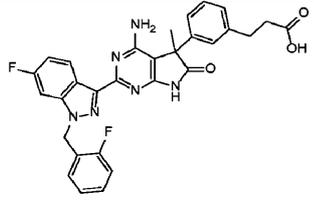
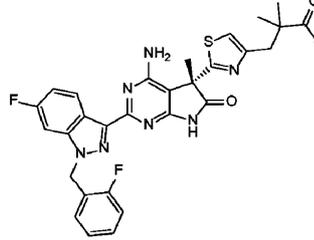
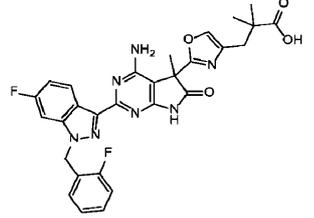
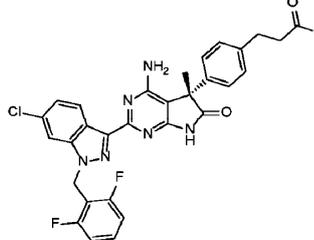
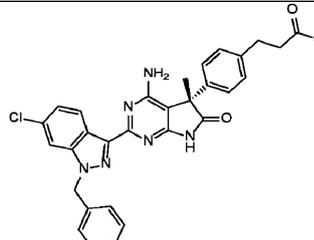
36B	I- 24B		3-(4-(4-амино-2-(1-бутил-6-хлор-1H-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пропановая кислота	510
37B	I- 13B		3-(4-(4-амино-2-(1-бутил-6-хлор-1H-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)-2,2-диметилпропановая кислота	547
38B	I- 11B		(S)-3-(4-(4-амино-2-(1-бутил-6-хлор-1H-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановая кислота	519
39B	I- 39B		3-(3-(4-амино-2-(6-хлор-1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)-2,2-диметилпропановая кислота	549
40B	I- 11B		(S)-3-(4-(4-амино-2-(6-хлор-1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановая кислота	521

41B	I- 11B		(S)-3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(4,4,4-трифторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановая кислота	573
42B	I- 13B		3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(4,4,4-трифторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)-2,2-диметилпропановая кислота	601
43B	I- 11B		(S)-3-{4-[4-амино-2-(6-хлор-1-пентил-1H-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил}пропановая кислота	533
44B	I- 11B		(S)-3-(4-(4-амино-2-(6-хлор-1-(циклогексилметил)-1H-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановая кислота	559
45B	I- 11B		(S)-3-{4-[4-амино-2-(6-хлор-1-гексил-1H-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил}пропановая кислота	547

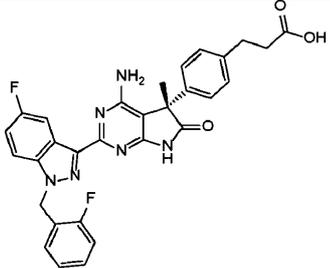
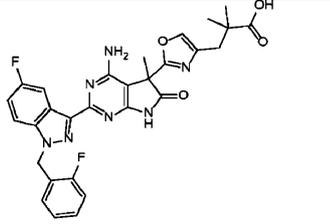
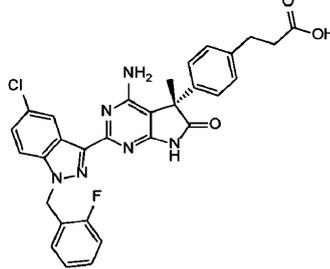
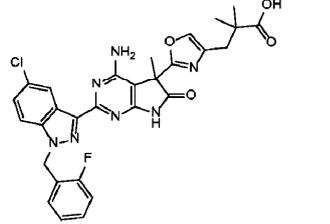
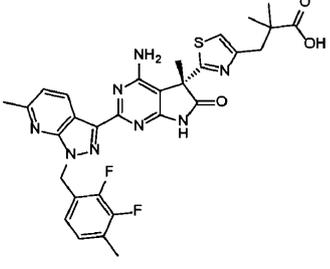
46B	I- 11B		(S)-3-(4-(4-амино-2-[6-фтор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановая кислота	593
47B	I- 11B		(S)-3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановая кислота	571
48A	I- 15A		3-(3-(4-амино-2-(6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановая кислота	571
49A	I- 36A		4-(2-(4-амино-2-(6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)тиазол-4-ил)бутановая кислота	592
50A	I- 33A		3-(2-(4-амино-2-(6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)оксало-4-ил)пропановая кислота	562

51B	I- 34B		2-(2-(4-амино-2-(6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)оксазол-4-ил)уксусная кислота	548
52B	I- 11B		(S)-3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(4,4-диметилпентил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановая кислота	561
53A	I- 15A		3-(3-(4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановая кислота	537
54A	I- 33A		3-(2-(4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)оксазол-4-ил)пропановая кислота	528
55A	I- 36A		4-(2-(4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)тиазол-4-ил)бутановая кислота	558

56A	I- 42A		3-(2-(4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	556
57B	I- 11B		(S)-3-(4-[4-амино-2-(6-хлор-1-[(3-фторпиримидин-2-ил)метил]-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]фенил)пропановая кислота	572
58B	I- 11B		(S)-3-(4-[4-амино-2-(6-хлор-1-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]фенил)пропановая кислота	595
59B	I- 11B		(S)-3-(4-(4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-6-метил-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]фенил)пропановая кислота	551
60B	I- 11B		(S)-3-(4-(4-амино-2-[6-фтор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]фенил)пропановая кислота	555

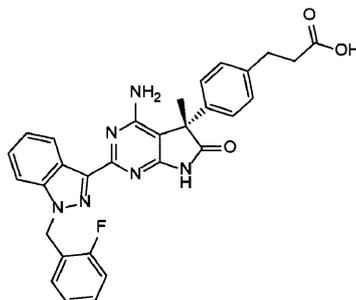
61A	I- 15A		3-(3-(4-амино-2-[6-фтор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановая кислота	555
62A	I- 35A		(S)-3-(2-(4-амино-2-[6-фтор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	590
63A	I- 42A		3-(2-(4-амино-2-[6-фтор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	574
64B	I- 11B		(S)-3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2,6-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановая кислота	589
65B	I- 11B		(S)-3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(4-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановая кислота	571

66B	I- 11B		(S)-3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3-метилбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановая кислота	567
67B	I- 11B		(S)-3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(4-метилбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановая кислота	567
68B	I- 11B		(S)-3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-метилбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановая кислота	567
69B	I- 11B		(S)-3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановая кислота	571
70B	I- 11B		(S)-3-(4-(2-[1-(адамантан-1-илметил)-6-хлор-1H-индазол-3-ил]-4-амино-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановая кислота	611

71B	I-11B		(S)-3-(4-(4-амино-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановая кислота	555
72A	I-42A		3-(2-(4-амино-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	574
73B	I-11B		(S)-3-(4-(4-амино-2-[5-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановая кислота	571
74A	I-42A		3-(2-(4-амино-2-[5-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	590
75A	I-43A		(S)-3-(2-(4-амино-2-[1-(2,3-дифтор-4-метилбензил)-6-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	619

Пример 76B.

(S)-3-(4-(4-Амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропановая кислота



Стадия А. (S)-Метил 3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропаноат.

Указанное в заголовке соединение получали, используя по существу те же процедуры, которые описаны на стадии А примера 11, используя промежуточное соединение I-A15 и I-11B в качестве исходного материала.

Стадия В. (S)-метил 3-(4-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропаноат.

Колбу под азотом, содержащую (S)-метил 3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропаноат (100 мг, 0,17 ммоль) и палладий на углеводе (50 мг, 10 мас.%) в MeOH (8 мл), продували водородом. Смесь перемешивали при RT в течение 6 ч в атмосфере водорода (~2 атм). Твердое вещество отфильтровывали и промывали в MeOH (3×). Фильтрат концентрировали *in vacuo* досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием MeOH:DCM (0-10%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение. $m/z = 551$ (M+1).

Стадия С. (S)-3-(4-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропановая кислота.

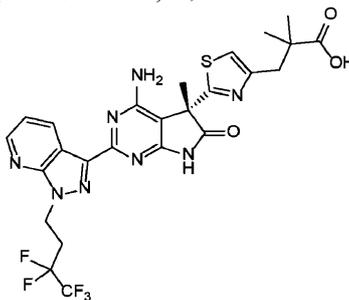
В колбу, содержащую (S)-метил 3-(4-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропаноат (80 мг, 0,145 ммоль) в MeOH (5 мл), добавляли LiOH (35 мг, 1,45 ммоль) в 1 мл воды. Получаемую смесь перемешивали в течение 16 ч при RT, прежде чем концентрировали *in vacuo*. Остаток разводили соляной кислотой (14,5 мл, 0,1н.), твердое вещество собирали посредством фильтрования, промывали водой и сушили *in vacuo*. Затем остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой (ACN/вода с модификатором 0,05% TFA), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение Ex-76B.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,63 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,57 (дд, $J=8,0, 7,6$ Гц, 1H), 7,45-7,28 (м, 6H), 7,22-7,11 (м, 3H), 5,92 (с, 2H), 2,93 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,61 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,95 (с, 3H);

$m/z = 537$ (M+1).

Пример 77B

(S)-3-(2-{4-Амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота



Стадия А. (S)-Этил 4-амино-5-метил-6-оксо-2-(1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксилат.

В смесь I-A2 (1,0 г, 3,2 ммоль) и I-40B (1,16 г, 4,88 ммоль) в THF (65 мл) при RT добавляли триэтиламин (1,3 мл, 9,76 ммоль). Получаемую смесь нагревали при 65°C в течение 16 ч. Реакцию охлаждали до RT и концентрировали *in vacuo* досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием MeOH:DCM (1-10%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

$m/z = 500$ (M+1).

Стадия В. (S)-4-Амино-5-метил-6-оксо-2-(1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид.

В запаянную пробирку, содержащую (S)-этил 4-амино-5-метил-6-оксо-2-(1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксилат (1,5 г, 3,00 ммоль), добавляли аммиак (30 мл, 3н. в MeOH). Получаемую смесь нагревали при 40°C в течение 16 ч. Реакцию охлаждали до RT и концентрировали *in vacuo* досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием MeOH:DCM (5%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

$m/z = 471$ (M+1).

Стадия С. (S)-4-Амино-5-метил-6-оксо-2-(1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карботиоамид.

В колбу помещали (S)-4-амино-5-метил-6-оксо-2-(1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид (1,1 г, 2,34 ммоль), реактив Лоуссона (1,1 г, 2,81 ммоль) и толуол (67 мл). Получаемую смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакцию гасили посредством добавления водн. насыщ. NaHCO_3 , экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводн. Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием MeOH:DCM (5%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

$m/z = 487$ (M+1).

Стадия D. (S)-Этил 3-(2-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-(1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропаноат.

Запаянную пробирку, содержащую (S)-4-амино-5-метил-6-оксо-2-(1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карботиоамид (60 мг, 0,123 ммоль) и этил 5-бром-2,2-диметил-4-оксопентаноат (48,9 мг, 0,185 ммоль) в EtOH (1,2 мл) нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакцию охлаждали до RT и концентрировали *in vacuo* досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием (EtOAc:EtOH 3:1):гексана, для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

$m/z = 639$ (M+1).

Стадия E. (S)-3-(2-(4-Амино-5-метил-6-оксо-2-(1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота.

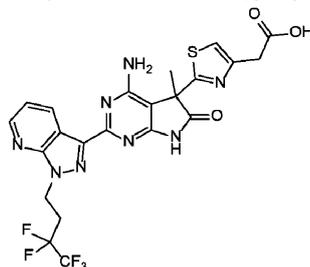
В колбу помещали (S)-этил 3-(2-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-(1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропаноат (130 мг, 0,12 ммоль), LiOH (29 мг, 1,22 ммоль), диоксан (2,2 мл) и воду (2,2 мл). Получаемую смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакцию охлаждали до RT, конц. *in vacuo* затем разводили в EtOAc и воде и добавляли уксусную кислоту (84 мкл, 1,46 ммоль). Получаемый раствор экстрагировали с использованием EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводн. MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием (EtOAc:EtOH 3:1):гексана, для того чтобы получить указанное в заголовке соединение Ex-77B.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,23 (с, 1H), 11,45 (с, 1H), 9,02 (дд, J=8,1, 1,7 Гц, 1H), 8,63 (дд, J=4,5, 1,6 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=8,1, 4,5 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,96 (с, 2H), 4,87 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,06-2,85 (м, 4H), 1,80 (с, 3H), 1,08 (с, 6H);

$m/z = 611$ (M+1).

Пример 78A.

(2-(4-Амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-1,3-тиазол-4-ил)уксусная кислота



(2-(4-Амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-1,3-тиазол-4-ил)уксусную кислоту получали, используя по существу те же процедуры, которые описаны в примере 77, используя рацемическое I-30 в качестве исходного материала, чтобы получить рацемический этил 4-амино-5-метил-6-оксо-2-(1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксилат.

Стадия A. Этил 4-амино-5-метил-6-оксо-2-(1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксилат.

В колбу помещали I-A2 (1,0 г, 3,2 ммоль), I-30 (0,85 г, 3,6 ммоль), бикарбонат калия (390 мг, 3,9 ммоль) и t-BuOH (100 мл). Получаемую смесь нагревали при 70°C в течение 8 ч. Реакцию охлаждали до RT и гасили посредством добавления воды. Получаемый раствор экстрагировали с использованием EtOAc (3×) и органические слои объединяли, сушили над безводн. Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием MeOH:DCM (1-10%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

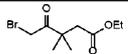
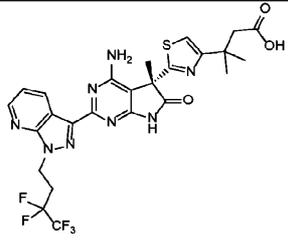
Рацемический метил 2-(2-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-(1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)тиазол-4-ил)ацетат получали, как описано на стадии В и С для Ex-77B, используя этил 4-амино-5-метил-6-оксо-2-(1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксилат в качестве исходного материала.

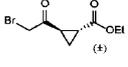
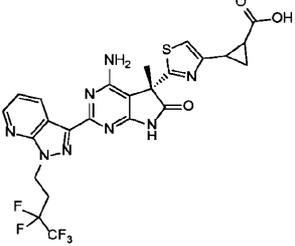
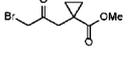
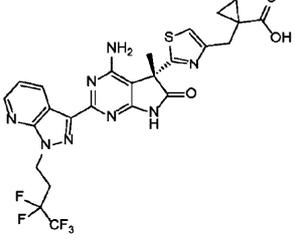
Стадия D. Рацемический метил 2-(2-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-(1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)тиазол-4-ил)ацетат разрабатывали с использованием хиральной SFC (CHIRALPAK® AD-H), для того чтобы получить изомеры А (более быстрое элюирование) и В (более медленное элюирование). Затем изомер А гидролизировали с использованием ранее описанных условий (стадия E для Ex-77B), для того чтобы получить Ex-78A.

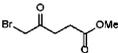
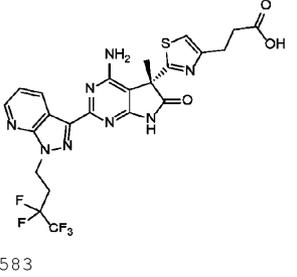
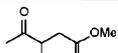
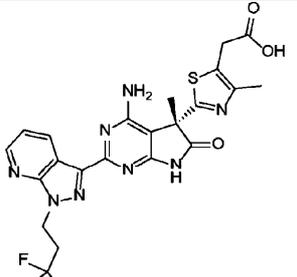
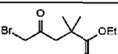
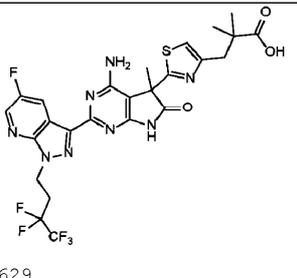
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ 10,45 (ушир. с, 1H), 11,43 (с, 1H), 9,04 (дд, $J=8,1, 1,5$ Гц, 1H), 8,64 (дд, $J=4,5, 1,5$ Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,38 (дд, $J=8,1, 4,5$ Гц, 1H), 6,94 (ушир. с, 2H), 4,88 (т, $J=6, 6$ Гц, 2H), 3,73 (с, 1H), 3,4-2,91 (м, 2H); 1,84 (с, 3H);
 $m/z = 569$ (M+1).

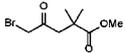
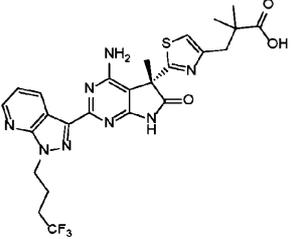
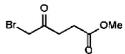
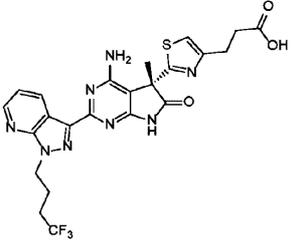
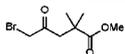
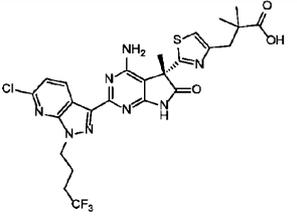
Используя по существу те же процедуры, которые описаны в примерах 77B и 78A, получали следующие соединения в табл. 10. Хиральность соединений в табл. 15 является результатом использования хирального промежуточного соединения и/или разделения изомеров, которое выполняли на стадии D или E.

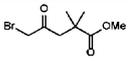
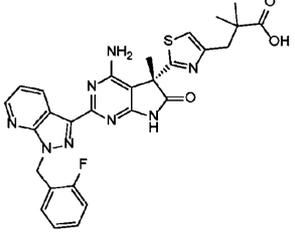
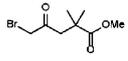
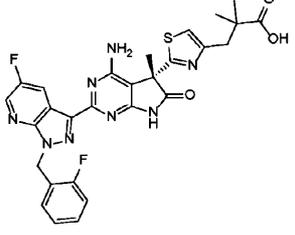
Таблица 15

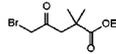
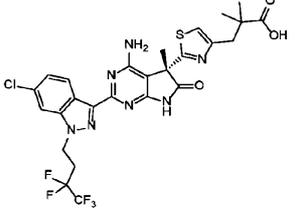
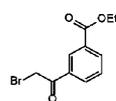
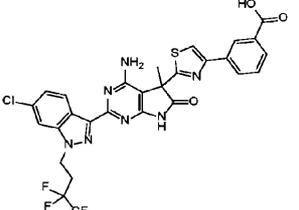
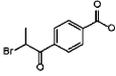
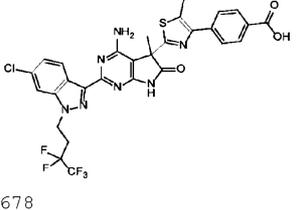
Эх.	Пром. соедин. SM/Стадия хирального разрешения /Колонка	Стадия D Бромкетон	Структура/ m/z (M+1)	Название
79B	I-40B/ хиральное пром. соедин.		 611	(S)-3-(2-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-1,3-тиазол-4-ил)-

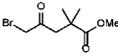
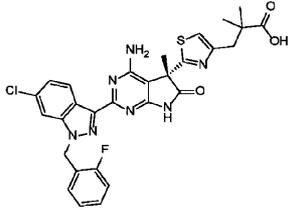
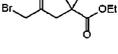
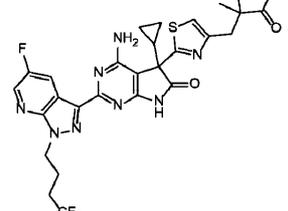
				3-метилбутановая кислота
80BA	I-40B/стадия D/AD		 595	(5S)-2-(2-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)]-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)циклопропан карбоновая кислота
81B	I-40B/хиральное пром. соед.		 609	(S)-1-[(2-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)]-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)метил]циклопропанкарбоновая кислота

82В	I-40В/ хиральное пром. соед.		 <p>583</p>	(S)-3-(2-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-1,3-тиазол-4-ил) пропановая кислота
83В	I-40В/ хиральное пром. соед.		 <p>583</p>	(S)-(2-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-4-метил-1,3-тиазол-5-ил) уксусная кислота
84А	I-30/стадия Е/AD		 <p>629</p>	3-(2-(4-амино-2-[5-фтор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-

87B	I-40B/ хиральное пром. соед.		 <p>575</p>	(S)-3-(2-((4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(4,4,4-трифторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота
88B	I-40B/ хиральное пром. соед.		 <p>547</p>	(S)-3-(2-((4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(4,4,4-трифторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)пропановая кислота
89B	I-40B/ хиральное пром. соед.		 <p>609</p>	(S)-3-(2-((4-амино-2-[6-хлор-1-(4,4,4-трифторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)пропановая кислота

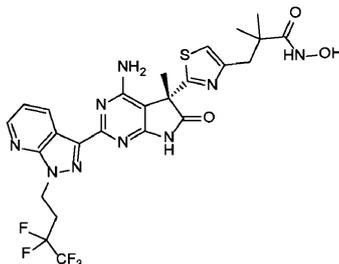
				дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота
90В	I-40В/ хиральное пром. соед.		 573	(S)-3-(2-(4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота
91В	I-40В/ хиральное пром. соед.		 591	(S)-3-(2-(4-амино-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота

92В	I-40В/ хиральное пром. соед.		 <p>644</p>	(S)-3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота
93А	I-30/стадия D/IA		 <p>664</p>	3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил) бензойная кислота
94В	I-30/стадия D/AS		 <p>678</p>	4-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-5-метил-1,3-тиазол-4-

95В	I-40В/ хиральное пром. соед.			ил) бензойная кислота (S)-3-(2-(2-(4- амино-2-[6- хлор-1-(2- фторбензил)- 1H-индазол-3- ил]-5-метил-6- оксо-6,7- дигидро-5H- пирроло[2,3- d]пиримидин-5- ил]-1,3- тиазол-4-ил)- 2,2- диметилпропано вая кислота
96В	I-41В/ хиральное пром. соед.			3-(2-(4-амино- 5-циклопропил- 2-[5-фтор-1- (4,4,4- трифторбутил)- 1H- пиразоло[3,4- b]пиридин-3- ил]-6-оксо- 6,7-дигидро- 5H- пирроло[2,3- d]пиримидин-5- ил)тиазол-4- ил)-2,2- диметилпропано вая кислота

Пример 97В.

(S)-3-(2-(2-(4-Амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-1,3-тиазол-4-ил)-N-гидрокси-2,2-диметилпропанамида

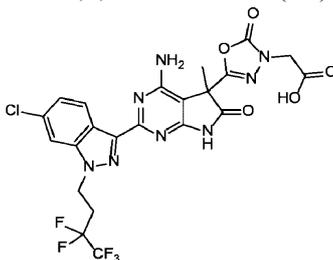


Колбу, содержащую пример 77В (80 мг, 0,13 ммоль), триэтиламин (53 мг, 0,52 ммоль), 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксидгексафторфосфат (100 мг, 0,26 ммоль) в DMF (5 мл), перемешивали в течение 10 мин при RT, прежде чем добавляли хлорид гидроксиламмония (18 мг, 0,26 ммоль). Получаемую смесь перемешивали в течение 1 ч при RT, затем концентрировали in vacuo досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием MeOH:DCM (2-4%), затем посредством HPLC с обращенной фазой (ACN/вода с модификатором 0,05% NH₄HCO₃), для того чтобы получить указанное в заголовке соединения Ex-97В.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 9,00 (дд, J=1,5, 8,1 Гц, 1H), 8,58 (дд, J=1,5, 4,5 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=4,5, 8,1 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 4,91 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,11-2,82 (м, 4H), 1,83 (с, 3H), 1,18 (с, 3H), 1,14 (с, 3H); m/z = 626 (M+1).

Пример 98А.

[5-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-оксо-1,3,4-оксадиазол-3(2Н)-ил]уксусная кислота



Стадия А. Этил 4-амино-2-(6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксилат получали с использованием условий, схожих с теми, которые описаны для синтеза этил 4-амино-5-метил-6-оксо-2-(1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пироло[3,4-b]пиримидин-3-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксилата, используя I-A1 и I-30 в качестве исходного материала.

Стадия В. 4-Амино-2-(6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбогидразид.

Колбу, содержащую этил 4-амино-2-(6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксилат (900 мг, 1,69 ммоль) и гидрат гидразина (863 мг, 16,89 ммоль) в MeOH (10 мл), перемешивали в течение 2 ч при 70°C. Твердое вещество собирали посредством фильтрования для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение, которое использовали на стадии С без очистки.

Стадия С. 5-(4-Амино-2-(6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он.

Колбу, содержащую 4-амино-2-(6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбогидразид (400 мг, 0,77 ммоль) и N,N'-карбонилдимидазол (375 мг, 2,31 ммоль) в DCM (25 мл), перемешивали в течение 2 ч при RT. Получаемую смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием MeOH:DCM (2-4%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

Стадия D. Этил 2-(5-(4-амино-2-(6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-2-оксо-1,3,4-оксадиазол-3(2Н)-ил)ацетат.

В колбу, содержащую 5-(4-амино-2-(6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он (150 мг, 0,28 ммоль) и карбонат калия (19 мг, 0,14 ммоль) в DMF (20 мл), при -20°C добавляли этил 2-бромацетат (41,5 мг, 0,25 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 ч при -20°C. Реакцию концентрировали *in vacuo* досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием MeOH:DCM (2-10%), для того чтобы получить указанный в заголовке рацемический продукт. Рацемический материал разрешали с использованием хиральной SFC (колонка CHIRALCEL® OD-H), для того чтобы получить изомер А (более быстрое элюирование) и изомер В (более медленное элюирование).

Стадия Е. [5-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-оксо-1,3,4-оксадиазол-3(2Н)-ил]уксусная кислота.

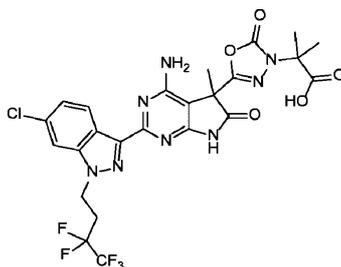
В колбу, содержащую изомер А этил 2-(5-(4-амино-2-(6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-2-оксо-1,3,4-оксадиазол-3(2Н)-ил)ацетата (25 мг, 0,04 ммоль), в THF (3 мл) добавляли LiOH (2,9 мг, 0,12 ммоль) в воде (1 мл). Получаемую смесь перемешивали в течение 2 ч при RT, прежде чем концентрировали *in vacuo*. Остаток разводили соляной кислотой (0,1н., 1,1 мл), твердое вещество собирали посредством фильтрования, промывали водой и сушили под вакуумом для того, чтобы получить указанный в заголовке продукт Ex-98А.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,64 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=1,8, 8,7 Гц, 1H), 4,80-4,74 (м, 2H), 4,27 (с, 2H), 3,06-2,83 (м, 2H), 1,82 (с, 3H);

m/z = 603 (M+1).

Пример 99В.

2-[5-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил}-2-оксо-1,3,4-оксадиазол-3(2Н)-ил]-2-метилпропановая кислота



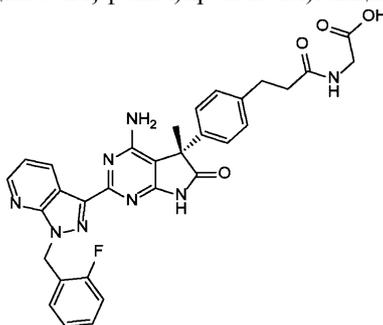
Указанное в заголовке соединение получали, используя по существу те же процедуры, которые описаны в примере 98А, используя метил 2-бром-2-метилпропанат в качестве исходного материала. Рацемический Ех-99 разрешали с использованием хиральной SFC (колонка Kromasil (R,R) WHELK-01 5/100), для того чтобы получать изомеры Ех-99А (более быстрое элюирование) и Ех-99В (более медленное элюирование) указанного в заголовке соединения.

¹Н ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,68 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 7,78 (д, J=1,5 Гц, 1Н), 7,29 (дд, J=1,5, 8,7 Гц, 1Н), 4,95-4,80 (м, 2Н), 3,11-2,86 (м, 2Н), 1,86 (с, 3Н), 1,75 (с, 3Н), 1,74 (с, 3Н);

m/z = 631 (M+1).

Пример 100В.

(S)-(3-(4-{4-Амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил}фенил)пропаноил)глицин



Стадия А. (S)-трет-Бутил (3-(4-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-3-ил}фенил)пропаноил)глицинат.

В колбу, содержащую Ех-21В (20 мг, 0,037 ммоль) и О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурион тетрафторборат (12,19 мг, 0,04 ммоль) в DMF (300 мкл), при RT добавляли триэтиламин (52 мкл, 0,37 ммоль). Затем добавляли гидрохлорид сложного трет-бутилового эфира глицина (18 мг, 0,112 ммоль). Получаемую смесь перемешивали 20 мин при RT. Летучие вещества удаляли in vacuo и затем добавляли воду, и твердое вещество собирали и сушили под вакуумом. Неочищенный материал использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия В. (S)-(3-(4-(4-Амино-2-(1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил)фенил)пропаноил)глицин.

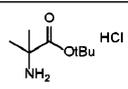
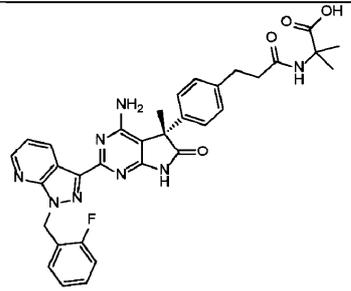
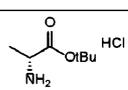
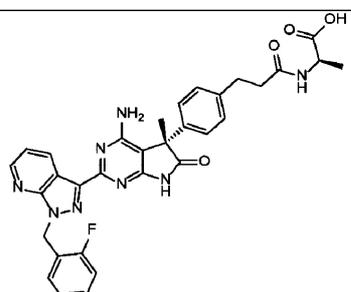
К неочищенному продукту со стадии А добавляли трифторуксусную кислоту (250 мкл, 3,24 ммоль) и DCM (0,7 мл) и реакцию перемешивали в течение 2 ч при RT. Затем реакционную смесь концентрировали in vacuo досуха. Смесь фильтровали и очищали с помощью HPLC, запускаемой по массе, с обращенной фазой (ACN/вода с модификатором 0,1% TFA), для того чтобы получать указанное в заголовке соединение Ех-100В в виде соли TFA.

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 9,06 (дд, J=8,0, 1,7 Гц, 1Н), 8,65 (дд, J=4,5, 1,7 Гц, 1Н), 8,15 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 7,43-7,31 (м, 2Н), 7,23-7,10 (м, 7Н), 6,55 (с, 2Н), 5,83 (с, 2Н), 3,71 (д, J=5, 8 Гц, 2Н), 2,79 (т, J=7,9 Гц, 2Н), 2,41 (т, J=8,0 Гц, 2Н), 1,77 (с, 3Н);

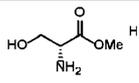
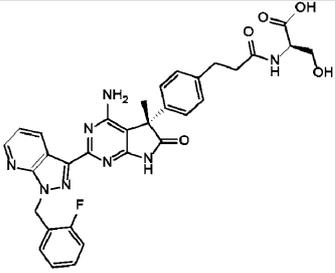
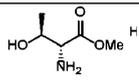
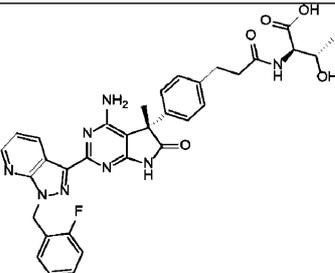
m/z = 595,3 (M+1).

Используя процедуру, схожую с той, которая описана в Ех-100В, следующие соединения в табл. 16 получали из коммерческих исходных реактивов или соединений, известных из литературы. Сложные метиловые эфиры гидролизуют с использованием условий с гидроксидом лития, которые описаны ранее.

Таблица 16

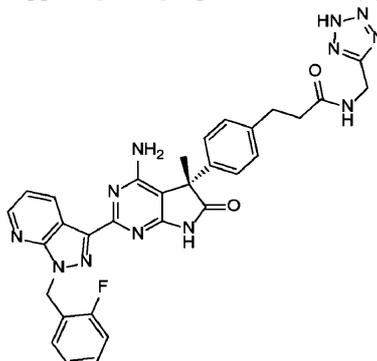
Ex.	Амин на стадии А	Структура	Название	m/z (M+1)
101 B			(S)-2-(3-(4-(4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-в]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил)фенил)пропанои- до)-2-метилпропановая кислота	623
102 B			(5S)-2-(3-(4-(4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-в]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил)фенил)пропаноил)-D-аланин	609

103 B			(5S)-(3-(4-(4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропаноил)-L-аланин	609
104 B			(5S,2R)-2-(3-(4-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропанамидо)бутановая кислота	623
105 B			(5S,2S)-2-(3-(4-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропанамидо)бутановая кислота	623

106 B			(5S)-(3-(4-(4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил}фенил)пропаноил)-D-серин	625
107 B			(5S)-(3-(4-(4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил}фенил)пропаноил)-D-треонин	639

Пример 108B.

(S)-N-((2H-Тетразол-5-ил)метил)-3-(4-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил}фенил)пропанамид



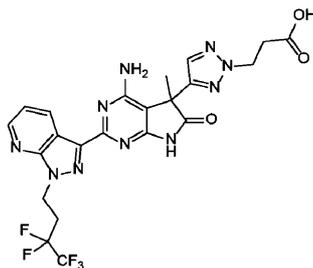
В колбу, содержащую Eх-21В (20 мг, 0,037 ммоль) и O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторборат (29,9 мг, 0,093 ммоль) в DMF (300 мкл), при RT добавляли триэтиламин (26 мкл, 0,186 ммоль). Затем добавляли (2-тритил-2H-тетразол-5-ил)метанамин (40 мг, 0,11 ммоль). Получаемую смесь перемешивали 20 мин при RT. Реакцию концентрировали in vacuo досуха, затем добавляли воду и твердое вещество собирали и сушили под вакуумом. Остаток обрабатывали с использованием HCl (1 мл, 4 М в диоксане) и получаемую смесь перемешивали при 80°C, затем концентрировали in vacuo досуха и остаток очищали с помощью HPLC, запускаемой по массе, с обращенной фазой (ACN/вода с модификатором 0,1% TFA), для того чтобы получать указанное в заголовке соединение Eх-108В в виде соли TFA.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 11,10 (с, 1H), 9,06 (дд, J=8,1, 1,6 Гц, 1H), 8,65 (дд, J=4,5, 1,6 Гц, 1H), 8,58 (т, J=5,7 Гц, 1H), 7,43-7,32 (м, 2H), 7,29-7,11 (м, 7H), 6,55 (с, 2H), 5,84 (с, 2H), 4,53 (д, J=5,6 Гц, 2H), 2,81 (т, J=8,0 Гц, 2H), 2,44 (т, J=8,0 Гц, 2H), 1,78 (с, 3H);

m/z = 619 (M+1).

Пример 109В.

3-(4-{4-Амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил}-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пропановая кислота



Стадия А. 4-Амино-5-этинил-5-метил-2-(1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил)-5,7-дигидро-6Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-6-он.

В колбу, содержащую I-A2 (400 мг, 1,30 ммоль) и I-10В (272 мг, 1,43 ммоль) в t-BuOH (10 мл), добавляли бикарбонат калия (130 мг, 1,30 ммоль). Получаемую смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч, затем гасили посредством добавления солевого раствора и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo, остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием MeOH:DCM для того, чтобы получать указанное в заголовке соединение.

Стадия В. 4-Амино-5-метил-2-(1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил)-5-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-5,7-дигидро-6Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-6-он.

В микроволновый флакон, содержащий 4-амино-5-этинил-5-метил-2-(1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил)-5,7-дигидро-6Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-6-он (500 мг, 1,11 ммоль) и бром-трис-(трифенилфосфин)медь(I) (103 мг, 0,11 ммоль) в DMSO (22 мл), добавляли азидотриметилсилан (770 мкл, 5,54 ммоль). Реакционную смесь обрабатывали микроволнами при 120°C в течение 1 ч. Получаемую смесь охлаждали до RT и разводили в EtOAc и солевом растворе. В органическую фазу добавляли водн. раствор гидроксида аммония и получаемую смесь перемешивали 16 ч. Водное экстрагировали с использованием EtOAc (3×), сушили над безводн. MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента (EtOAc:EtOH 3:1):гексан для того, чтобы получать указанное в заголовке соединение.

Стадия С. Этил 3-(4-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-(1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пропанат.

В колбу, содержащую 4-амино-5-метил-2-(1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил)-5-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-5,7-дигидро-6Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-6-он (160 мг, 0,29 ммоль) и K₂CO₃ (121 мг, 0,87 ммоль) в DMF (2,9 мл), добавляли этилакрилат (38 мкл, 0,35 ммоль). Получаемую смесь перемешивали 2 ч при RT, затем разводили в EtOAc и солевом растворе. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводн. MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo и остаток сначала очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием (EtOAc:EtOH 3:1):гексана, затем с помощью HPLC, запускаемой по массе, с обращенной фазой (ACN/вода с модификатором 0,1% TFA), для того чтобы получать указанное в заголовке соединение в виде соли TFA.

Стадия D. 3-(4-{4-Амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил}-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пропановая кислота.

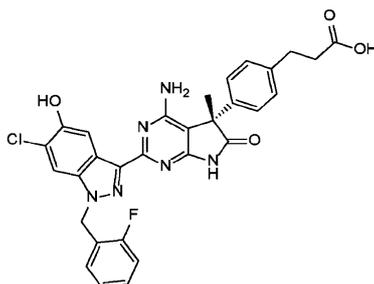
В колбу, содержащую этил 3-(4-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-(1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пропанат (22 мг, 0,037 ммоль) в MeCN (1,8 мл) и воде (1,8 мл), добавляли LiOH (5 мг, 0,18 ммоль). Получаемую смесь перемешивали 30 мин при RT, затем разводили в EtOAc и уксусной кислоте (13 мкл, 0,22 ммоль). Получаемый раствор экстрагировали с использованием EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводн. MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием (EtOAc:EtOH 3:1):гексана, для того чтобы получать указанное в заголовке соединение Ex-109В.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,24 (с, 1H), 9,02 (дд, J=8,1, 1,7 Гц, 1H), 8,63 (дд, J=4,5, 1,6 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,37 (дд, J=8,1, 4,5 Гц, 1H), 6,62 (с, 2H), 4,87 (т, J=6,7 Гц, 2H), 4,49 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,94 (дт, J=19,1, 6,8 Гц, 3H), 2,71 (т, J=7,1 Гц, 2H), 1,75 (с, 3H);

m/z = 567,1 (M+1).

Пример 110В.

(S)-3-(4-(4-Амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-5-гидрокси-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропановая кислота



Стадия А. (S)-Метил 3-(4-(4-амино-2-(6-хлор-1-(2-фторбензил)-5-метокси-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропаноат.

Колбу, содержащую I-A24 (100 мг, 0,30 ммоль), I-11В (99 мг, 0,30 ммоль) и бикарбонат калия (90 мг, 0,90 ммоль) в t-BuOH (10 мл), перемешивали в течение 16 ч при 70°C. Реакционную смесь концентрировали in vacuo досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием MeOH:DCM (0-5%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

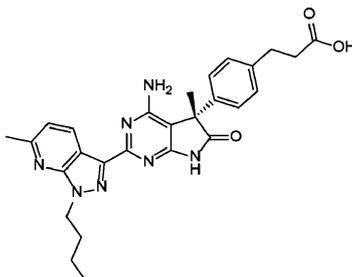
Стадия В. (S)-3-(4-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-5-гидрокси-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропановая кислота.

В колбу, содержащую (S)-метил 3-(4-(4-амино-2-(6-хлор-1-(2-фторбензил)-5-метокси-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропаноат (105 мг, 0,17 ммоль) в DCM (10 мл), при 0°C по каплям добавляли трибромборан (1,0 мл, 10,6 ммоль). Получаемую смесь перемешивали в течение 16 ч при RT. Реакцию гасили посредством добавления воды со льдом и значение pH смеси корректировали до pH 7-8 посредством добавления NaHCO₃. Получаемый раствор экстрагировали с использованием EtOAc (3×), органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием MeOH:DCM (1-6%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение

Ex-110В, ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,10 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,30-7,20 (м, 5H), 7,15-7,06 (м, 3H), 5,70 (с, 2H), 2,87 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,56 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,84 (с, 3H);
m/z = 587 (M+1).

Пример 111В.

(S)-3-(4-(4-Амино-2-(1-бутил-6-метил-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропановая кислота



Стадия А. (S)-Метил 3-(4-(4-амино-2-(1-бутил-6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропаноат.

Колбу, содержащую I-A36 (50 мг, 0,20 ммоль), 1-11В (65 мг, 0,20 ммоль) и бикарбонат калия (60 мг, 0,60 ммоль) в t-BuOH (5 мл), перемешивали в течение 16 ч при 75°C. Реакцию охлаждали до RT и гасили посредством добавления воды. Получаемый раствор экстрагировали с использованием DCM (3×), органические слои объединяли, сушили над безводн. Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали in vacuo досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием MeOH:DCM (0-3%), для того чтобы получить указанный в заголовке продукт.

Стадия В. (S)-Метил 3-(4-(4-амино-2-(1-бутил-6-метил-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропаноат.

В колбу в инертной атмосфере азота помещали (S)-метил 3-(4-(4-амино-2-(1-бутил-6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропаноат (140 мг, 0,26 ммоль), хлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (28 мг, 0,039 ммоль) и THF (10 мл). Получаемую смесь перемешивали в течение 30 мин, прежде чем добавляли диметилцинк (1,57 мл, 1,57 ммоль, 1 М в THF). Смесь перемешивали в течение 16 ч при RT. Реакцию гасили посредством добавления водн. насыщ. NH₄Cl, экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органический слой

промывали соевым раствором, сушили над безводн. Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток сначала очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием $\text{MeOH}:\text{DCM}$ (0-10%), затем посредством HPLC с обращенной фазой ($\text{ACN}/\text{вода}$ с модификатором 0,05% NH_4HCO_3), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

Стадия С. (S)-3-{4-[4-Амино-2-(1-бутил-6-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиримидин-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]фенил}пропановая кислота.

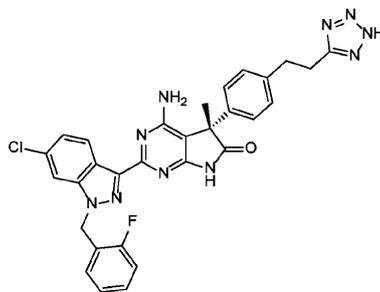
В колбу, содержащую (S)-метил 3-(4-(4-амино-2-(1-бутил-6-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиримидин-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропаноат (70 мг, 0,14 ммоль) в THF (8 мл), добавляли LiOH (16 мг, 0,68 ммоль) в воде (0,5 мл). Получаемую смесь перемешивали в течение 16 ч при RT, прежде чем концентрировали *in vacuo*. Остаток разводили водой (2 мл) и добавляли соляную кислоту (6,8 мл, 0,1н.). Твердое вещество собирали посредством фильтрования и сушили под вакуумом для того, чтобы получить указанный в заголовке продукт Ex-111B.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,88 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,30-7,20 (м, 5H), 4,59 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,90 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,58 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,02-1,95 (м, 2H), 1,87 (с, 3H), 1,40-1,34 (м, 2H), 0,97 (т, $J=7,6$ Гц, 3H);

$m/z = 500$ (M+1).

Пример 112B.

(S)-4-Амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-5-{4-[2-(2H-тетразол-5-ил)этил]фенил}-5,7-дигидро-6H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он



Стадия А. (S)-3-(4-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропанамид.

В колбу, содержащую Ex-47B (1,0 г, 1,58 ммоль) в DMF (10 мл), добавляли $\text{N,N}'$ -карбонилдиимидазол (1,28 г, 7,88 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин при RT и добавляли NH_4Cl (0,17 г, 3,15 ммоль). Получаемую смесь перемешивали в течение 16 ч при RT, затем выливали в воду и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, сушили над безводн. Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием $\text{MeOH}:\text{DCM}$ (0-5%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

Стадия В. (S)-3-(4-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропаннитрил.

В колбу, содержащую (S)-3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропанамид (800 мг, 1,40 ммоль) и пиридин (0,5 мл, 6,18 ммоль) в DCM (5 мл), при 0°C добавляли по каплям 2,2,2-трифторуксусный ангидрид (0,5 мл, 3,54 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при RT. Затем реакцию разводили в MeOH (20 мл) и концентрировали *in vacuo*. Остаток разводили водой, экстрагировали с использованием EtOAc (3×) и органические слои объединяли, сушили над безводн. Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием $\text{MeOH}:\text{DCM}$ (0-5%), для того чтобы получить указанный в заголовке продукт.

Стадия С. (S)-4-Амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-5-{4-[2-(2H-тетразол-5-ил)этил]фенил}-5,7-дигидро-6H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он.

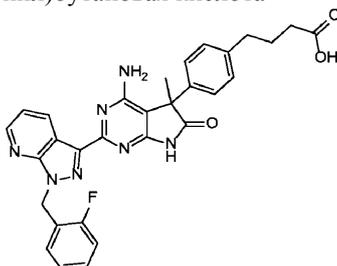
В колбу, содержащую (S)-3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропаннитрил (170 мг, 0,31 ммоль) и дибутилстаннанон (15,3 мг, 0,062 ммоль) в толуоле (10 мл), добавляли азидотриметилсилан (177 мг, 1,54 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч при 100°C, затем смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток сначала очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием $\text{MeOH}:\text{DCM}$ (0-5%), затем посредством HPLC с обращенной фазой ($\text{ACN}/\text{вода}$ с модификатором 0,05% NH_4HCO_3), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение Ex-112B.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 8,66 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,35-7,05 (м, 9H), 5,76 (с, 2H), 3,16-2,96 (м, 4H), 1,83 (с, 3H);

$m/z = 595$ (M+1).

Пример 113А.

4-(4-{4-Амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил} фенил)бутановая кислота



Стадия А. 4-Амино-5-(4-бромфенил)-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил]-5-метил-5,7-дигидро-6Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-6-он.

Колбу, содержащую I-A16 (250 мг, 0,82 ммоль), I-21A (263 мг, 0,82 ммоль) и бикарбонат калия (180 мг, 1,80 ммоль) в t-BuOH (10 мл), перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием MeOH:DCM (0-10%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

$m/z = 546 (M+1)$.

Стадия В. Этил 4-(4-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил} фенил)бутаноат.

В колбу, в инертной атмосфере азота содержащую 4-амино-5-(4-бромфенил)-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил]-5-метил-5,7-дигидро-6Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-6-он (150 мг, 0,28 ммоль) и предкатализатор Xphos второго поколения (43 мг, 0,055 ммоль) в THF (0,5 мл), добавляли бромид 4-этокси-4-оксобутилцинка (3,3 мл, 1,65 ммоль). Получаемую смесь перемешивали при 55°C в течение 16 ч. Реакцию гасили посредством добавления водн. насыщ. NH_4Cl , экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, сушили над безводн. Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием MeOH:DCM (0-10%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

Стадия С. 4-(4-{4-Амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил} фенил)бутановая кислота.

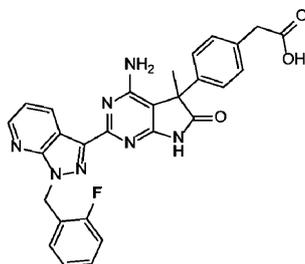
В колбу, содержащую этил 4-(4-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил} фенил)бутаноат (100 мг, 0,17 ммоль) в THF (4 мл), добавляли LiOH (72 мг, 1,72 ммоль) в воде (4 мл). Получаемую смесь перемешивали в течение 16 ч при RT, прежде чем концентрировали *in vacuo*. Остаток разводили соляной кислотой (0,1н., 17,2 мл), твердое вещество собирали посредством фильтрования, промывали водой и сушили под вакуумом для того, чтобы получить указанный в заголовке продукт Ex-113А.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 9,10 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,61 (дд, $J=4,5$ Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,40-7,06 (м, 9H), 5,92 (с, 2H), 2,65 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,28 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,98-1,85 (м, 5H);

$m/z = 552 (M+1)$.

Пример 114А.

(4-{4-Амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-3-ил} фенил)уксусная кислота



Стадия А. трет-Бутил 2-(4-(4-амино-2-{1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил}-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил)фенил)ацетат.

В микроволновый флакон помещали 4-амино-5-(4-бромфенил)-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил]-5-метил-5,7-дигидро-6Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-6-он (Ex-113А, стадия А, изомер А) (150 мг, 0,28 ммоль), бис-(добензилиденацетон)палладий (32 мг, 0,055 ммоль), три-трет-бутилфосфония тетрафторборат (32 мг, 0,11 ммоль) и бромид (2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)цинка(II) (1,07 г, 4,13 ммоль) в THF (15 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при RT и затем обрабатывали микроволнами в течение 1 ч при 120°C. Реакцию гасили посредством добавления водн. насыщ. NH_4Cl , экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводн. Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали

посредством HPLC с обращенной фазой (ACN/вода с модификатором 0,05% NH_4HCO_3), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

Стадия В. (4-{4-Амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)уксусная кислота.

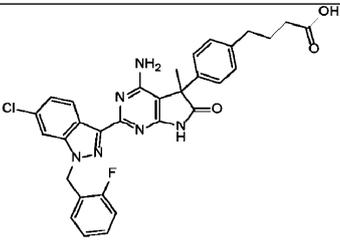
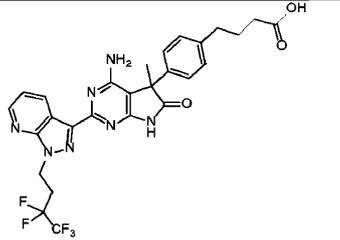
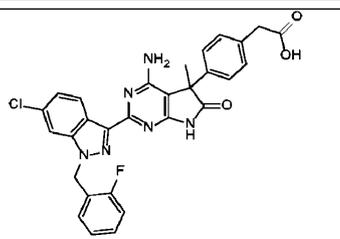
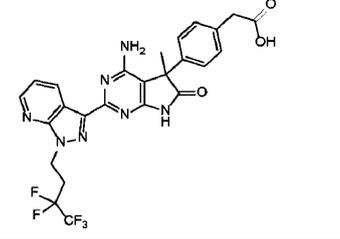
В колбу помещали трет-бутил 2-(4-(4-амино-2-{1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил}-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил) фенил)ацетат (65 мг, 0,11 ммоль), DCM (5 мл) и трифторуксусную кислоту (1 мл). Получаемую смесь перемешивали в течение 16 ч при RT. Реакцию концентрировали *in vacuo*, затем разводили водой. Значение pH корректировали до 10 посредством добавления гидроксида натрия (1н.) и затем значение pH корректировали до 6 с использованием соляной кислоты (1н.), твердое вещество собирали посредством фильтрования, промывали водой и сушили под вакуумом для того, чтобы получить указанный в заголовке продукт Ex-114A.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 9,04 (дд, $J=1,8$ Гц, 8,4 Гц, 1H), 8,60 (дд, $J=1,8$ Гц, 4,5 Гц, 1H), 7,39-7,24 (м, 6H), 7,13-7,01 (м, 3H), 5,90 (с, 2H), 3,57 (с, 2H), 1,86 (с, 3H);

$m/z = 524$ (M+1).

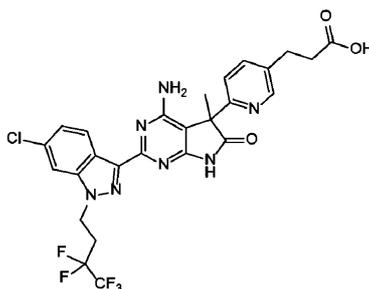
Используя по существу ту же процедуру, которая описана в примерах 113A и 114A, получали следующие соединения в табл. 17.

Таблица 17

Ex.	Структура	Название	m/z (M+1)
115A		4-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)бутановая кислота	585
116A		4-(4-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)бутановая кислота	590
117A		2-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)уксусная кислота	557
118A		2-(4-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)уксусная кислота	562

Пример 119В.

3-(6-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил} пиридин-3-ил)пропановая кислота



Стадия А. 4-амино-5-(5-бромпиридин-2-ил)-2-(6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-5,7-дигидро-6Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-6-он. Колбу, содержащую I-A1 (200 мг, 0,59 ммоль), I-19 (189 мг, 0,587 ммоль) и бикарбонат калия (88 мг, 0,88 ммоль) в t-BuOH (10 мл), перемешивали в течение 16 ч при 75°C. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием MeOH:DCM (0-10%), для того чтобы получать указанное в заголовке соединение.

Стадия В. Метил 3-(6-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил} пиридин-3-ил)акрилат.

В колбу в инертной атмосфере азота помещали 4-амино-5-(5-бромпиридин-2-ил)-2-(6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-5,7-дигидро-6Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-6-он (300 мг, 0,49 ммоль), ацетат палладия(II) (22 мг, 0,097 ммоль), три-трет-бутилфосфин (394 мг, 0,20 ммоль), триэтиламин (0,14 мл, 0,97 ммоль) и метилакрилат (126 мг, 1,46 ммоль) в DMF (8 мл). Получаемую смесь перемешивали в течение 16 ч при 100°C. Реакцию охлаждали до RT и гасили посредством добавления воды. Получаемый раствор экстрагировали с использованием EtOAc (3×) и органические слои объединяли, сушили над безводн. Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:петролейного эфира (20-100%), для того чтобы получать указанный в заголовке продукт.

Стадия В. Метил 3-(6-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил} пиридин-3-ил)пропаноат.

Колбу, содержащую метил-3-(6-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил} пиридин-3-ил)акрилат (300 мг, 0,48 ммоль), 4-метилбензолсульфонгидразид (269 мг, 1,45 ммоль), тригидрат ацетата натрия (328 мг, 2,41 ммоль) в смеси воды (1 мл) и диметоксиметана (10 мл), перемешивали в течение 16 ч при 80°C. Реакцию охлаждали до RT и гасили посредством добавления воды. Получаемый раствор экстрагировали с использованием EtOAc (3×) и органические слои объединяли, сушили над безводн. Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:петролейного эфира (30-70%), затем посредством HPLC с обращенной фазой (ACN/вода с модификатором 0,05% NH₄HCO₃), для того чтобы получать рацемическое указанное в заголовке соединение. Рацемический материал разрешали с использованием хиральной SFC (колонка CHIRALPAK® IC), для того чтобы получать изомер А (более быстрое элюирование) и изомер В (более медленное элюирование).

Стадия С. 3-(6-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил} пиридин-3-ил)пропановая кислота.

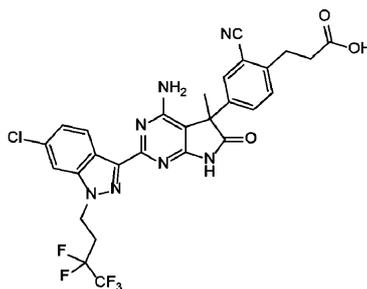
В колбу, содержащую изомер В метил 3-(6-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил} пиридин-3-ил)пропаноата (70 мг, 0,11 ммоль) в MeOH (2 мл), добавляли LiOH (13 мг, 0,56 ммоль) в воде (1 мл). Получаемую смесь перемешивали в течение 16 ч при RT, прежде чем концентрировали *in vacuo*. Остаток разводили соляной кислотой (0,1 Н, 5,6 мл), твердое вещество собирали посредством фильтрования, промывали водой и сушили под вакуумом для того, чтобы получать указанный в заголовке продукт Ex-119В.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,64 (д, J=8,7, 3,3 Гц, 1H), 8,50 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,79 (т, J=6, 6 Гц, 2H), 3,01-2,84 (м, 4H), 2,64 (т, J=7,5 Гц, 2H), 1,89 (с, 3H);

m/z = 610 (M+1).

Пример 120В.

3-(4-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил}-2-цианофенил)пропановая кислота



Стадия А. Метил 3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил}-2-бромфенил)пропаноат.

Колбу, содержащую I-A1 (550 мг, 1,61 ммоль), I-14 (657 мг, 1,61 ммоль) и бикарбонат калия (485 мг, 4,84 ммоль) в *t*-BuOH (25 мл), перемешивали в течение 16 ч при 70°C. Реакцию охлаждали до RT и гасили посредством добавления солевого раствора. Получаемый раствор экстрагировали с использованием EtOAc (3×) и органические слои объединяли, сушили над безводн. Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием MeOH:DCM (0-2%), для того чтобы получать указанный в заголовке рацемический продукт. Рацемический материал разрешали с использованием хиральной SFC (колонка Kromasil (R,R)WHELK-01 5/100), для того чтобы получать изомер А (более быстрое элюирование) и изомер В (более медленное элюирование);

$m/z = 703$ (M+1).

Стадия В. Метил 3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил}-2-цианофенил)пропаноат.

Колбу в инертной атмосфере азота, содержащую изомер В метил 3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил}-2-бромфенил)пропаноата (120 мг, 0,17 ммоль), цианид цинка (26 мг, 0,22 ммоль), аддукт трис-(дибензилиденацетон)дипалладия-хлороформа (17,7 мг, 0,017 ммоль), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен (19 мг, 0,034 ммоль) и цинк (11 мг, 0,17 ммоль) в DMF (10 мл), перемешивали в течение 1 ч при 120°C. Реакцию охлаждали до RT и гасили посредством добавления солевого раствора. Получаемый раствор экстрагировали с использованием EtOAc (3×) и органические слои объединяли, сушили над безводн. Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием MeOH:DCM (0-2%), для того чтобы получать указанный в заголовке продукт.

Стадия С. 3-(4-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил}-2-цианофенил)пропановая кислота.

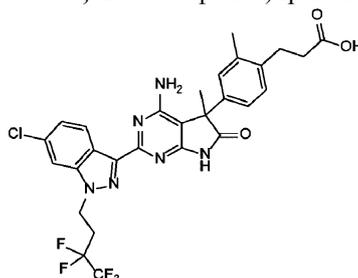
В колбу, содержащую метил 3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил}-2-цианофенил)пропаноат (58 мг, 0,090 ммоль) в THF (2 мл) добавляли LiOH (38 мг, 0,90 ммоль) в воде (2 мл). Получаемую смесь перемешивали в течение 1 ч при RT, прежде чем концентрировали *in vacuo*. Остаток разводили соляной кислотой (0,1 Н, 8,9 мл), твердое вещество посредством фильтрования, промывали водой и сушили под вакуумом для того, чтобы получать собирали указанный в заголовке продукт Ex-120В.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,64 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,52-7,42 (м, 2H), 7,24 (д, J=8,7 Гц, 1H), 4,82-4,76 (м, 2H), 3,10 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,00-2,82 (м, 2H), 2,70-2,60 (м, 2H), 1,87 (с, 3H);

$m/z = 634$ (M+1).

Пример 121В.

3-(4-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил}-2-метилфенил)пропановая кислота



Стадия А. Метил 3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-метилфенил)пропаноат.

В микроволновую пробирку в инертной атмосфере азота добавляли изомер В метил 3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-бромфенил)пропаноата (100 мг, 0,14 ммоль), 1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладий(II) (9,3 мг, 0,014 ммоль), карбонат калия (197 мг, 1,43 ммоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (322 мг, 1,28 ммоль) и диоксан (10 мл). Пробирку заполняли азотом в течение 4 мин, затем обрабатывали микроволнами в течение 2 ч при 70°C. Реакцию охлаждали до RT и гасили посредством добавления солевого раствора. Получаемый раствор экстрагировали с использованием EtOAc (3x) и органические слои объединяли, сушили над безводн. Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали in vacuo досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием MeOH:DCM (0-2%), для того чтобы получить указанный в заголовке продукт.

Стадия В. 3-(4-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-метилфенил)пропановая кислота.

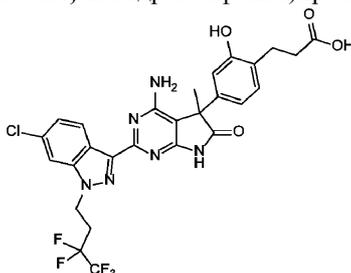
В колбу, содержащую метил 3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-метилфенил)пропаноат (55 мг, 0,086 ммоль) в THF (2 мл), добавляли LiOH (36 мг, 0,86 ммоль) в воде (2 мл). Получаемую смесь перемешивали в течение 1 ч при RT, прежде чем концентрировали in vacuo. Остаток разводили соляной кислотой (0,1н., 8,6 мл), твердое вещество собирали посредством фильтрования, промывали водой и сушили под вакуумом для того, чтобы получить указанный в заголовке продукт Ex-121B.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,64 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,24 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,17-7,07 (м, 3H), 4,80-4,76 (м, 2H), 3,00-2,82 (м, 4H), 2,51 (т, J=7,8 Гц, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,87 (с, 3H);

m/z = 623 (M+1).

Пример 122В.

3-(4-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-гидроксифенил)пропановая кислота



Стадия А. Метил 3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-метоксифенил)пропаноат.

Колбу, содержащую I-A1 (143 мг, 0,42 ммоль), I-17 (150 мг, 0,42 ммоль) и бикарбонат калия (51 мг, 0,51 ммоль) в t-BuOH (5 мл), перемешивали в течение 16 ч при 70°C. Реакционную смесь концентрировали in vacuo досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием MeOH:DCM (0-10%), для того чтобы получить рацемическое указанное в заголовке соединение. Рацемический материал разрешали с использованием хиральной SFC (Phenomenex Lux 5u Cellulose-4), для того чтобы получить изомер А (более быстрое элюирование) и изомер В (более медленное элюирование).

Стадия В. 4-Амино-2-(6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил)-5-метил-5-(2-оксохроман-7-ил)-5,7-дигидро-6H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он.

В колбу, содержащую изомер А метил 3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-метоксифенил)пропаноата (60 мг, 0,092 ммоль) в DCM (1 мл), при 0°C по каплям добавляли трибромборан (0,2 мл, 2,11 ммоль). Получаемую смесь перемешивали 1 ч при 0°C, затем 16 ч при RT. Затем реакцию гасили посредством добавления гидроксида натрия. Значение pH раствора корректировали до pH 6 посредством добавления соляной кислоты (2н.). Получаемый раствор экстрагировали с использованием EtOAc (3x) и органические слои объединяли, сушили над безводн. Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали in vacuo досуха для того, чтобы получить указанный в заголовке продукт.

Стадия С. Метил 3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-гидроксифенил)пропаноат.

Колбу, содержащую 4-амино-2-(6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил)-5-метил-5-(2-оксохроман-7-ил)-5,7-дигидро-6H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он (60 мг, 0,099 ммоль) в MeOH (4 мл), перемешивали в течение 3 ч при 110°C. Реакционную смесь концентрировали in vacuo досуха для того, чтобы получить указанный в заголовке продукт.

Стадия D. 3-(4-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-гидроксифенил)пропановая кислота.

В колбу, содержащую метил 3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-гидроксифенил)пропаноат (60 мг, 0,094 ммоль) в THF (4 мл), добавляли гидроксид натрия (19 мг, 0,47 ммоль) в воде (0,5 мл). Получаемую смесь перемешивали в течение 6 ч при RT, затем концентрировали *in vacuo* досуха. Остаток разводили водой и pH корректировали до pH 4 с использованием соляной кислоты (1н.). Получаемый раствор экстрагировали с использованием EtOAc (3×) и органические слои объединяли, сушили над безводн. Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* досуха. Остаток разводили в EtOAc:DCM:гексане (1:1:4) и твердое вещество собирали посредством фильтрования и сушили под вакуумом для того, чтобы получить указанный в заголовке продукт Ex-122B.

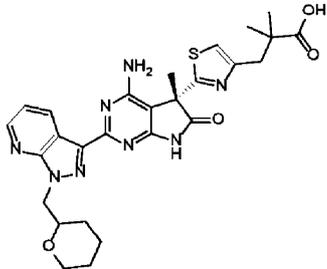
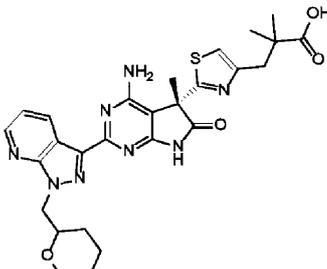
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,70 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,29 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,04 (дд, J=8,4 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,84 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,03-2,86 (м, 4H), 2,60 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,85 (с, 3H);

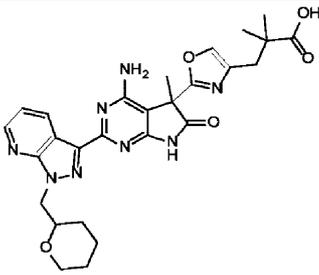
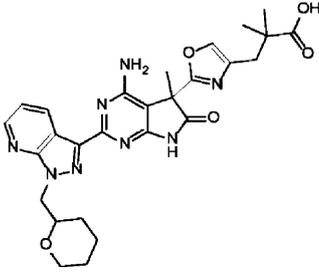
m/z = 625 (M+1).

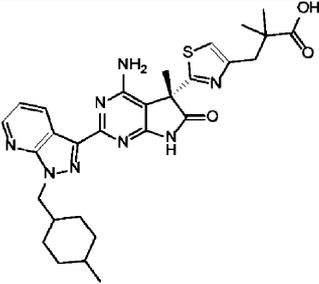
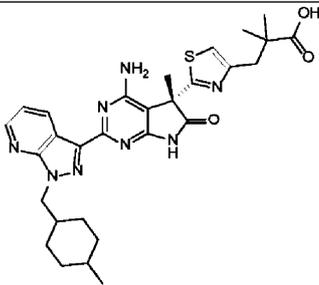
Примеры 123A-139B.

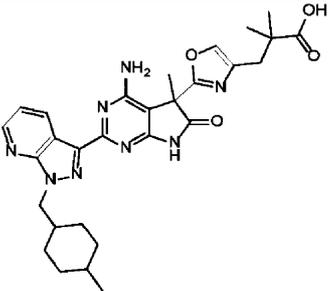
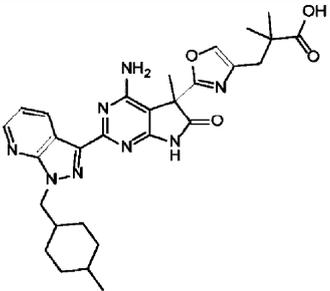
Используя по существу ту же процедуру, как описано в Ex-1A, получали следующие соединения в табл. 18.

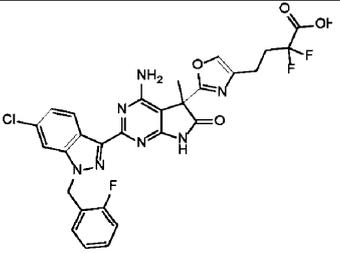
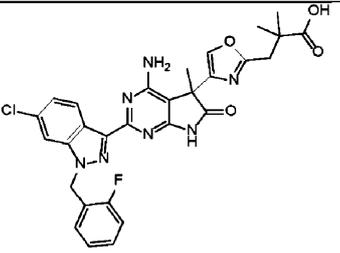
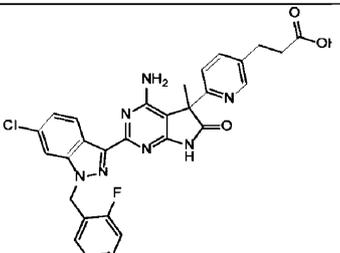
Таблица 18

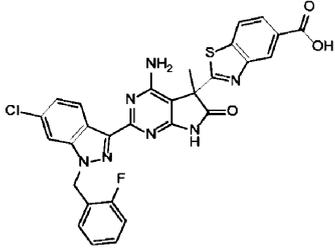
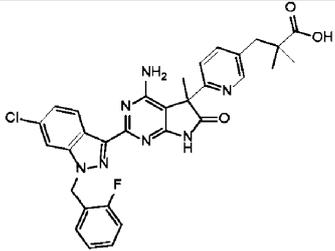
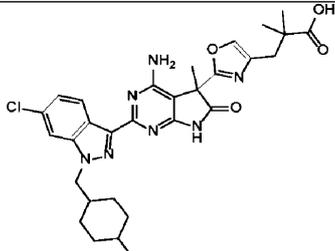
Эх.	Пром. соед. SM	Колонка для хирального разрешения	Структура	Название	m/z (M+1)
123AA	I-35A	Lux Cellulose-4		(5S)-3-{2-[4-амино-5-метил-6-оксо-2-{1-[тетрагидро-2H-пиран-2-илметил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил}-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-1,3-тиазол-4-ил}-2,2-диметилпропановая кислота	563
123AB	I-35A	Lux Cellulose-4		(5S)-3-{2-[4-амино-5-метил-6-оксо-2-{1-[тетрагидро-2H-пиран-2-илметил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил}-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-1,3-тиазол-4-ил}-2,2-	563

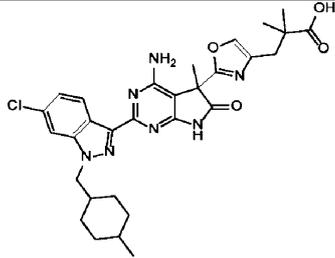
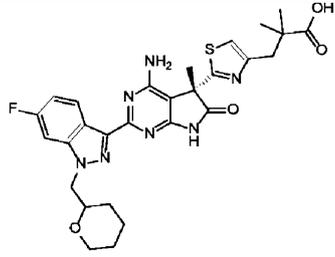
				диметилпропан овая кислота	
124AA	I-42A	IC		3-(2-[4- амино-5- метил-6-оксо- 2-(1- [тетрагидро- 2Н-пиран-2- илметил]-1Н- пиразоло[3,4- b]пиридин-3- ил]-6,7- дигидро-5Н- пирроло[2,3- d]пиримидин- 5-ил]-1,3- оксазол-4- ил)-2,2- диметилпропан овая кислота	547
124AB	I-42A	IC		3-(2-[4- амино-5- метил-6-оксо- 2-(1- [тетрагидро- 2Н-пиран-2- илметил]-1Н- пиразоло[3,4- b]пиридин-3- ил]-6,7- дигидро-5Н- пирроло[2,3- d]пиримидин- 5-ил]-1,3- оксазол-4- ил)-2,2- диметилпропан овая кислота	547

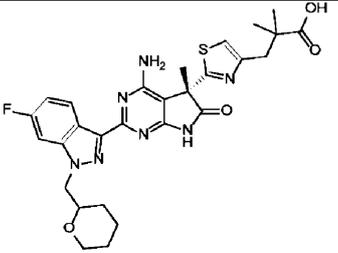
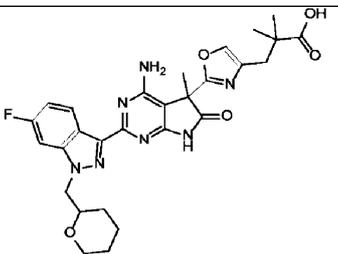
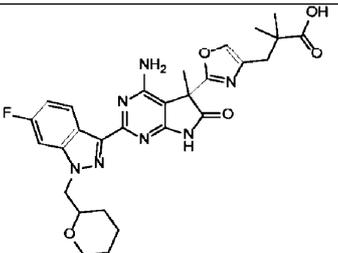
125AA	I-35A	AD-H		(5S)-3-{2-[4-амино-5-метил-2-(1-[4-метилциклогексилметил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-1,3-тиазол-4-ил}-2,2-диметилпропановая кислота	575
125AB	I-35A	AD-H		(5S)-3-{2-[4-амино-5-метил-2-(1-[4-метилциклогексилметил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-1,3-тиазол-4-ил}-2,2-диметилпропановая кислота	575

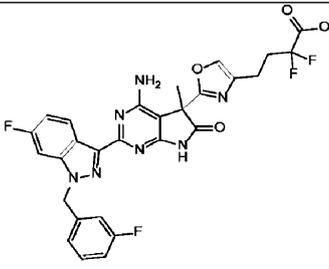
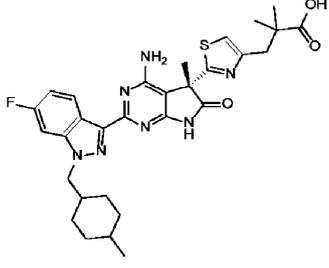
126AA	I-42A	AD		3-(2-[4-амино-5-метил-2-(1-[4-метилциклогексилметил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	559
126AB	I-42A	AD		3-(2-[4-амино-5-метил-2-(1-[4-метилциклогексилметил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	559

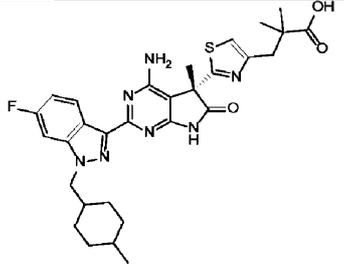
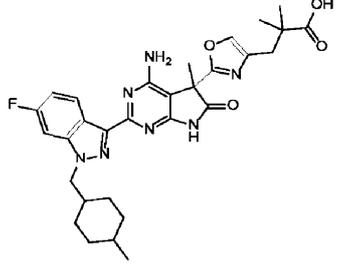
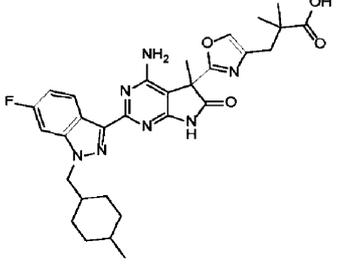
127A	I-54	IA		4-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-дифторбутановая кислота	612
128A	I-64	IA		3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-2-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	590
129A	I-62	Chiral Cellulose-SB		3-(6-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)пиридин-3-ил)пропановая кислота	572

				ил) пропановая кислота	
130A	I-67	ID		2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-бензотиазол-5-карбоновая кислота	600
131B	I-20	IC		3-(6-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)пиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	600
132AA	I-42A	Chiral Cellulose-SB		3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-[4-метилциклогексилметил]-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-	592

				ил)-2,2- диметилпропан овая кислота	
132AB	I-42A	Chiral Cellulose-SB		3-{2-[4- амино-2-(6- хлор-1-[4- метилциклогек силметил)-1H- индазол-3- ил]-5-метил- 6-оксо-6,7- дигидро-5H- пирроло[2,3- d]пиримидин- 5-ил]-1,3- оксазол-4- ил)-2,2- диметилпропан овая кислота	592
133AA	I-35A	IC		(5S)-3-{2-[4- амино-2-(6- фтор-1- [тетрагидро- 2H-пиран-2- илметил)-1H- индазол-3- ил]-5-метил- 6-оксо-6,7- дигидро-5H- пирроло[2,3- d]пиримидин- 5-ил]-1,3- тиазол-4-ил)- 2,2- диметилпропан овая кислота	580

133AB	I-35A	IC		(5S)-3-(2-[4-амино-2-(6-фтор-1-[тетрагидро-2H-пиран-2-илметил]-1H-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	580
134AA	I-42A	IC		3-(2-[4-амино-2-(6-фтор-1-[тетрагидро-2H-пиран-2-илметил]-1H-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	564
134AB	I-42A	IC		3-(2-[4-амино-2-(6-фтор-1-[тетрагидро-2H-пиран-2-илметил]-1H-индазол-3-ил)-5-метил-	564

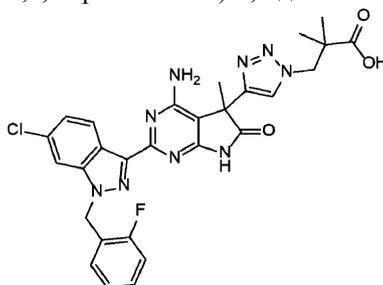
				6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	
135A	I-54	IA		4-(2-(4-амино-2-(6-фтор-1-(3-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-дифторбутановая кислота	596
136AA	I-35A	AD-H		(5S)-3-{2-[4-амино-2-(6-фтор-1-[4-метилциклогексилметил]-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	592

136AB	I-35A	AD-H		(5S)-3-(2-[4-амино-2-(6-фтор-1-[4-метилциклогексилметил]-1H-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	592
137AA	I-42A	Рацемическая C18		3-(2-[4-амино-2-(6-фтор-1-[4-метилциклогексилметил]-1H-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	576
137AB	I-42A	Рацемическая C18		3-(2-[4-амино-2-(6-фтор-1-[4-метилциклогексилметил]-1H-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-	576

				d] пиримидин-5-ил]-1,3-оксазол-4-ил]-2,2-диметилпропановая кислота	
138B	I-73	(R, R) W HELK-O 1		3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	616
139B	I-73	(R, R) W HELK-O 1		3-(2-(4-амино-5-циклопропил-2-[6-фтор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	600

Пример 140А.

3-(4-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2,2-диметилпропановая кислота



Стадия А. Этил 3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2,2-диметилпропаноат.

Смесь, содержащую I-60 (460 мг, 1,273 ммоль), I-A15 (432 мг, 1,273 ммоль) и бикарбонат калия (637 мг, 6,36 ммоль) в *t*-BuOH (10 мл), в колбе перемешивали при 70°C в течение 48 ч. Реакцию разводили водой и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием (EtOAc:EtOH 3:1):гексана, для того чтобы получать указанное в заголовке соединение.

$m/z = 418 (M+1)$.

Стадия В. 3-(4-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2,2-диметилпропановая кислота.

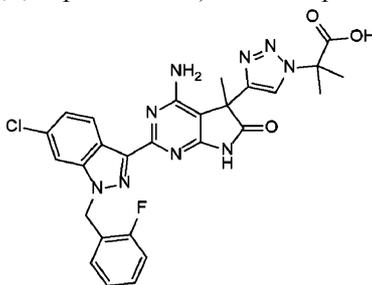
Колбу, содержащую этил 3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2,2-диметилпропаноат (470 мг, 0,760 ммоль) и LiOH (91 мг, 3,80 ммоль) в смеси MeCN (5 мл) и воде (5 мл) перемешивали при 40°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до RT, разводили в EtOAc и водн. насыщ. K₂HPO₄, экстрагировали с использованием EtOAc, органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo, для того чтобы получить рацемическое указанное в заголовке соединение Ex-140. Рацемический материал разрешали с использованием хиральной SFC (CHIRALPAK® AD), для того чтобы получить изомер Ex-140A (более быстрое элюирование) и изомер Ex-140B (более медленное элюирование).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,73 (с, 1H), 11,25 (с, 1H), 8,69 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,01 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,36 (т, J=7,0 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=8,7, 1,8 Гц, 1H), 7,27-7,20 (м, 1H), 7,19-7,10 (м, 2H), 6,73 (с, 2H), 5,81 (с, 2H), 4,48 (с, 2H), 1,24 (с, 3H), 1,07 (д, J=15,1 Гц, 6H);

m/z = 590 (M+1).

Пример 141A.

2-(4-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-метилпропановая кислота



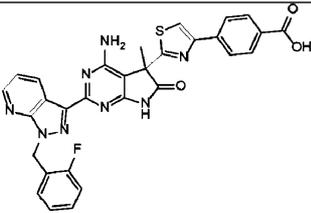
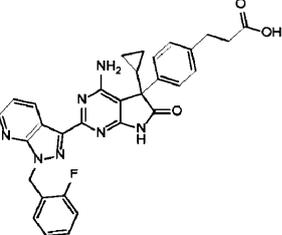
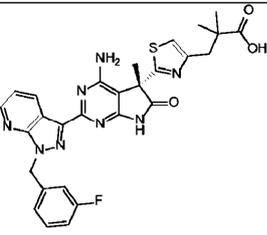
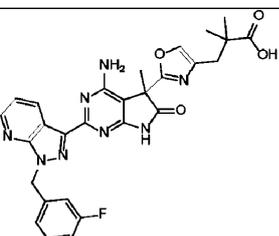
Ex-141A получали, следуя по существу той же процедуре, которая описана в Ex-140A, используя I-61 в качестве исходного материала. Рацемический материал разрешали с использованием хиральной SFC (CHIRALCEL® OZ), для того чтобы получить изомер Ex-141A (более быстрое элюирование) и изомер Ex-141B (более медленное элюирование).

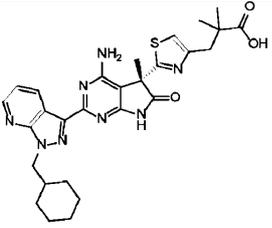
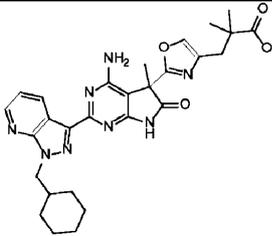
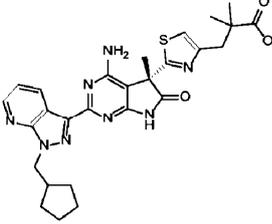
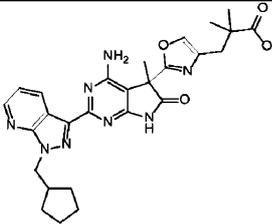
Примеры 142B-219A.

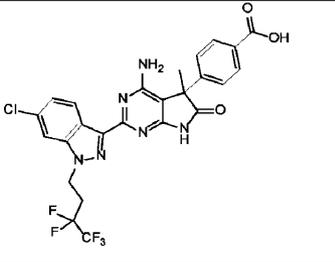
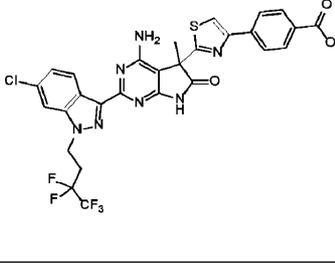
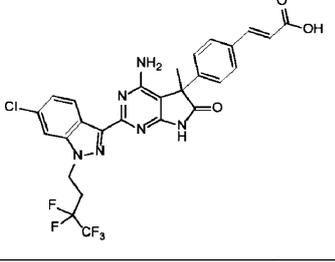
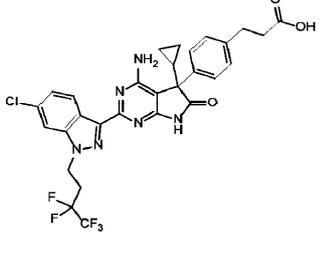
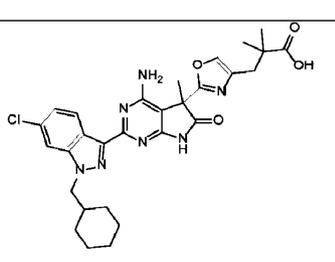
Используя по существу ту же процедуру, как описано в примере 9B, Ex-10B и Ex-11B, получали следующие соединения в табл. 19.

Таблица 19

Ех.	Пром.	Структура	Название	m/z
	соед. SM			(M+1)
142B	I-65B		3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-2-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	606
143B	I-74B		4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)пиридин-2-карбоновая кислота	544
144A	I-63A		3-(4-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	594
145A	I-63A		3-(4-(4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	556
146A	I-53A		4-(2-(4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-	577

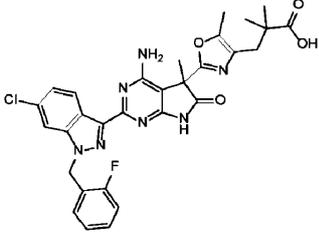
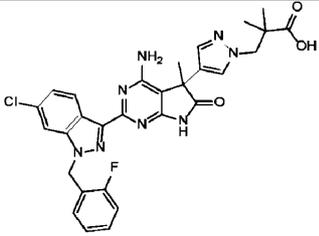
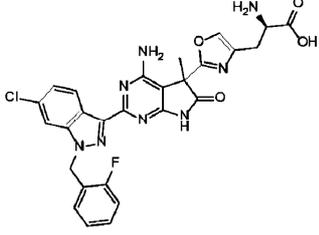
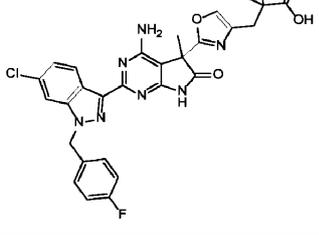
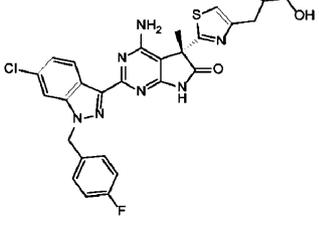
147A	I-58A		ил) бензойная кислота 4-(2-(4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил) бензойная кислота	593
148A	I-75A		3-(4-(4-амино-5-циклопропил-2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил) пропановая кислота	564
149A	I-35A		(S)-3-(2-(4-амино-2-[1-(3-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	573
150A	I-42A		3-(2-(4-амино-2-[1-(3-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	557

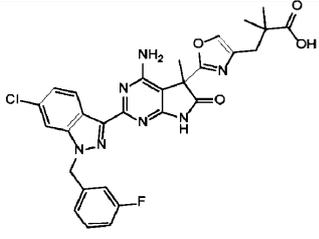
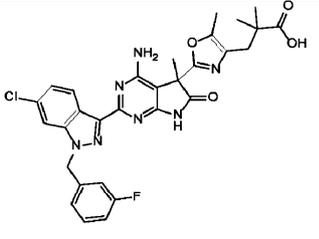
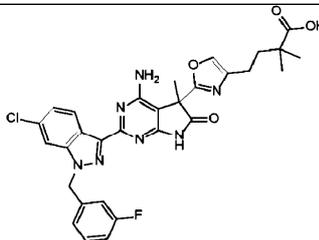
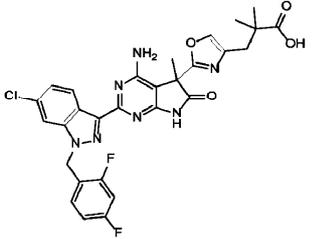
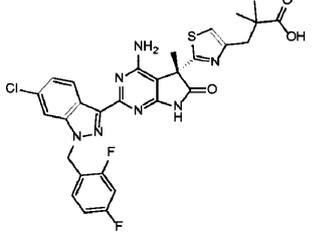
151A	I-35A		(S)-3-(2-((4-амино-2-((1-(циклогексилметил)-1Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	561
152A	I-42A		3-(2-((4-амино-2-((1-(циклогексилметил)-1Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	545
153A	I-35A		(S)-3-(2-((4-амино-2-((1-(циклопентилметил)-1Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	547
154A	I-42A		3-(2-((4-амино-2-((1-(циклопентилметил)-1Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	531

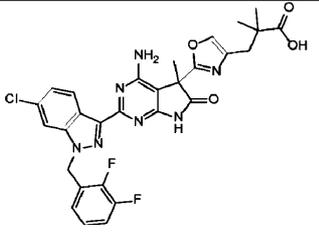
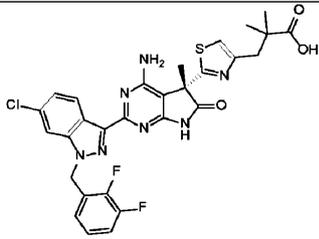
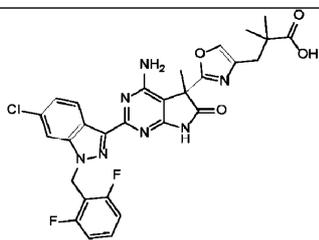
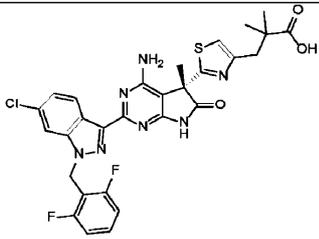
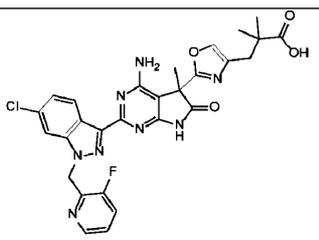
155B	I-48B		4-(4-амино-2-[[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензойная кислота	581
156A	I-58A		4-(2-(4-амино-2-[[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-1,3-тиазол-4-ил)бензойная кислота	664
157A	I-76A		(2E)-3-(4-(4-амино-2-[[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]фенил)проп-2-еновая кислота	607
158A	I-75A		3-(4-(4-амино-2-[[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-циклопропил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]фенил)пропановая кислота	635
159A	I-42A		3-(2-(4-амино-2-[[6-хлор-1-(циклогексилметил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	578

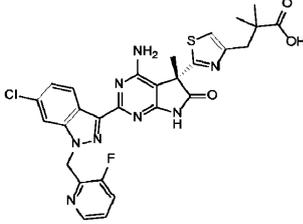
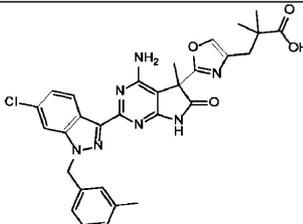
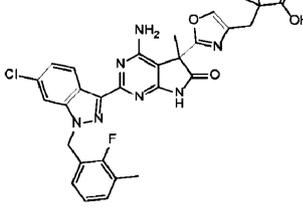
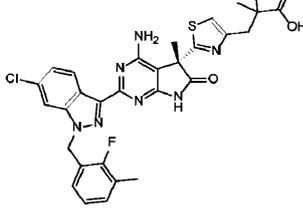
160B	I-11B		(S)-3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(циклопентилметил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановая кислота	545
161A	I-42A		3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(циклопентилметил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	564
162A	I-35A		(S)-3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(циклопентилметил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	580
163B	I-11B		(S)-3-(4-[4-амино-2-{6-хлор-1-[(3,3-дифторциклобутил)метил]-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановая кислота	567
164A	I-53A		4-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)бензойная кислота	610

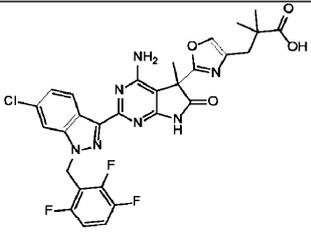
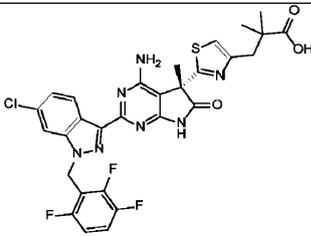
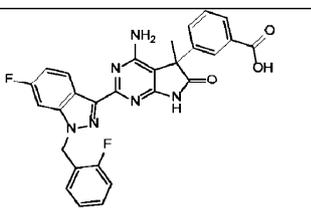
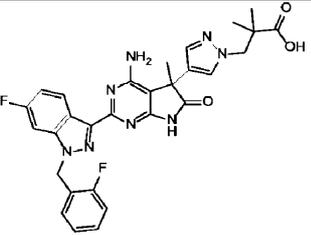
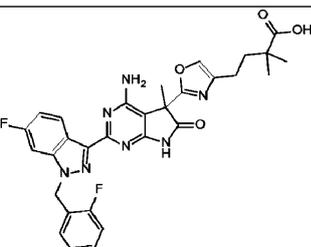
165A	I-58A		4-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)бензойная кислота	626
166A	I-59A		4-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилбутановая кислота	620
167B	I-55B		4-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилбутановая кислота	604
168B	I-66B		2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-бензоксазол-5-карбоновая кислота	584
169B	I-37B		3-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)бензойная кислота	543

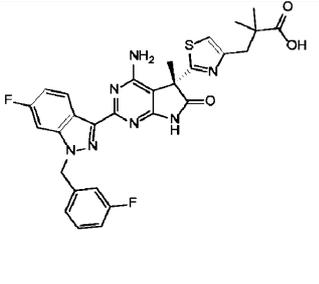
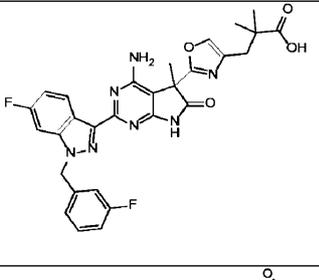
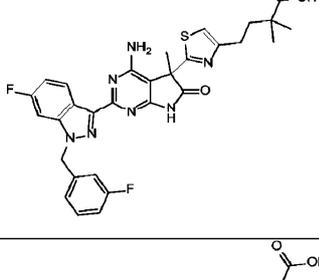
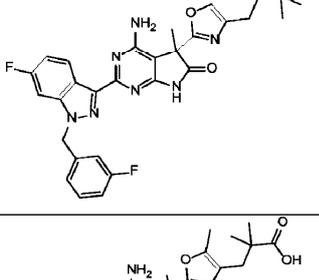
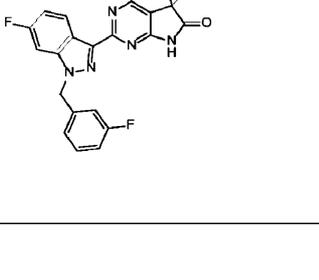
170B	I-56B		3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	604
171A	I-63A		3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	589
172A	I-57A		3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-D-аланин	577
173A	I-42A		3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(4-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	590
174A	I-35A		(S)-3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(4-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	606

175A	I-42A		3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	590
176B	I-56B		3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	604
177B	I-55B		4-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилбутановая кислота	604
178A	I-42A		3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2,4-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	608
179A	I-35A		(S)-3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2,4-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	624

180A	I-42A		3-(2-(4-амино-2-(6-хлор-1-(2,3-дифторбензил)-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	608
181A	I-35A		(S)-3-(2-(4-амино-2-(6-хлор-1-(2,3-дифторбензил)-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	624
182A	I-42A		3-(2-(4-амино-2-(6-хлор-1-(2,6-дифторбензил)-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	608
183A	I-35A		(S)-3-(2-(4-амино-2-(6-хлор-1-(2,6-дифторбензил)-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	624
184A	I-42A		3-(2-(4-амино-2-(6-хлор-1-(3-фторпиридин-2-ил)метил)-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая	591

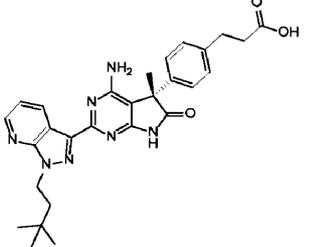
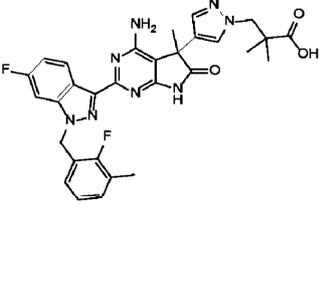
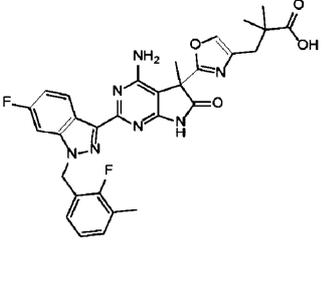
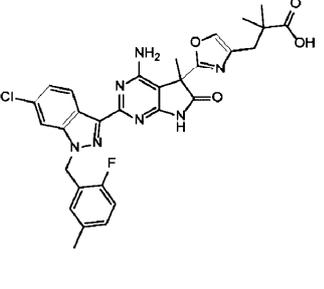
185A	I-35A		кислота (S)-3-{2-[4-амино-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил}-2,2-диметилпропановая кислота	607
186A	I-42A		3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3-метилбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	586
187A	I-42A		3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фтор-3-метилбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	604
188A	I-35A		(S)-3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фтор-3-метилбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	620

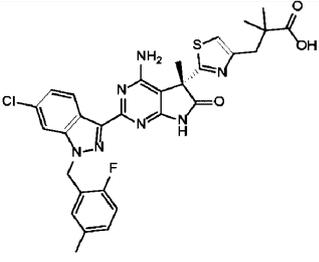
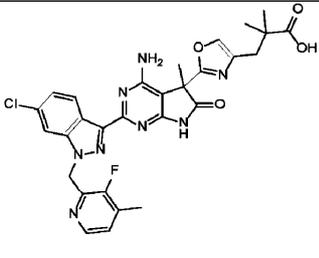
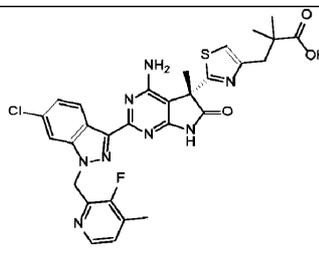
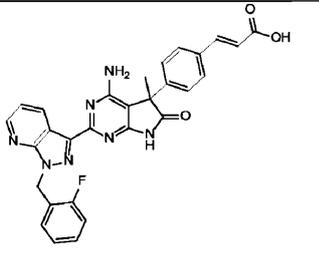
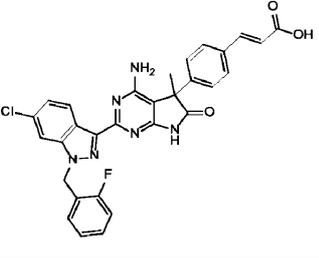
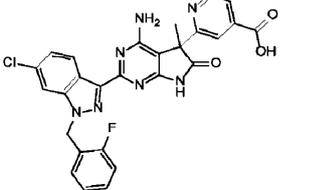
189A	I-42A		3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2,3,6-трифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	626
190A	I-35A		(S)-3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2,3,6-трифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	642
191B	I-37B		3-(4-(4-амино-2-[6-фтор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)бензойная кислота	527
192A	I-63A		3-(4-(4-амино-2-[6-фтор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	573
193B	I-55B		4-(2-(4-амино-2-[6-фтор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилбутановая кислота	588

194A	I-35A		(S)-3-(2-(4-амино-2-[6-фтор-1-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	590
195A	I-42A		3-(2-(4-амино-2-[6-фтор-1-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	574
196A	I-59A		4-(2-(4-амино-2-[6-фтор-1-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилбутановая кислота	604
197B	I-55B		4-(2-(4-амино-2-[6-фтор-1-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилбутановая кислота	588
198B	I-56B		3-(2-(4-амино-2-[6-фтор-1-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	588

199А	I-35А		(S)-3-(2-(4-амино-2-[1-(2,3-дифторбензил)-6-фтор-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	608
200А	I-42А		3-(2-(4-амино-2-[1-(2,3-дифторбензил)-6-фтор-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	592
201А	I-35А		(S)-3-(2-(4-амино-2-[1-(циклогексилметил)-6-фтор-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	578
202А	I-42А		3-(2-(4-амино-2-[1-(циклогексилметил)-6-фтор-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	562
203В	I-34В		(2-(4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)уксусная кислота	514

204A	I-59A		4-(2-(4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилбутановая кислота	586
206B	I-55B		4-(2-(4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилбутановая кислота	571
207B	I-55B		4-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилбутановая кислота	605
208A	I-42A		3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3-диметилбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	566
209B	I-48B		4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)бензойная кислота	543

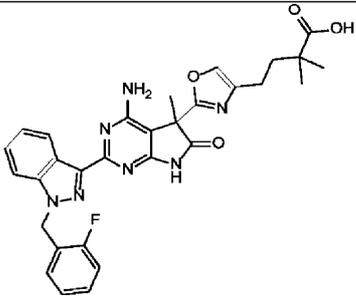
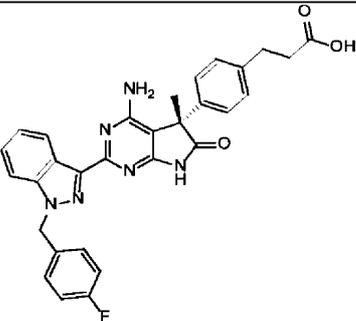
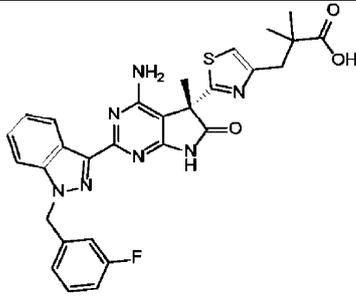
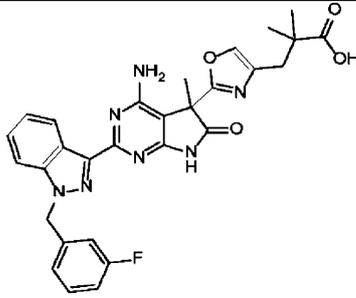
210B	I-11B		(S)-3-(4-(4-амино-2-[1-(3,3-диметилбутил)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]фенил)пропановая кислота	515
211A	I-63A		3-(4-(4-амино-2-[6-фтор-1-(2-фтор-3-метилбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	587
212A	I-42A		3-(2-(4-амино-2-[6-фтор-1-(2-фтор-3-метилбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	588
213A	I-42A		3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фтор-5-метилбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	604

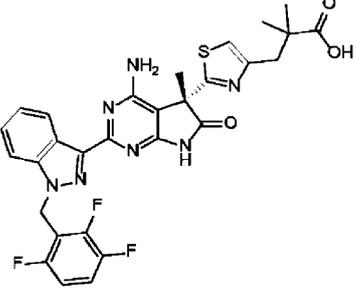
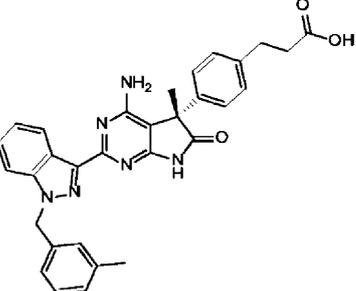
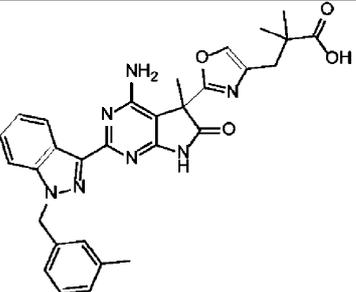
214A	I-35A		(S)-3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фтор-5-метилбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	620
215A	I-42A		3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3-фтор-4-метилпиридин-2-ил)метил]-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	605
216A	I-35A		(S)-3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(3-фтор-4-метилпиридин-2-ил)метил]-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	621
217A	I-76A		(2E)-3-(4-(4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)проп-2-еновая кислота	536
218A	I-76A		(2E)-3-(4-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)проп-2-еновая кислота	509
219A	I-51A		2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)пиридин-4-карбоновая кислота	544

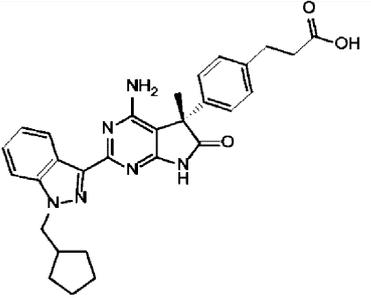
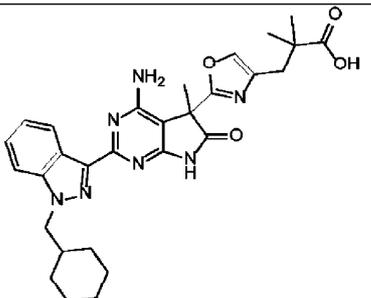
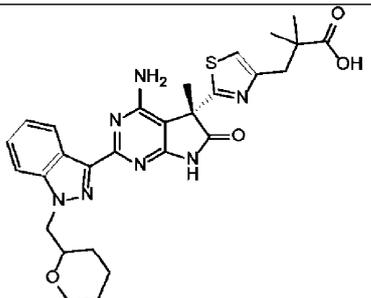
Примеры 220В-233А.

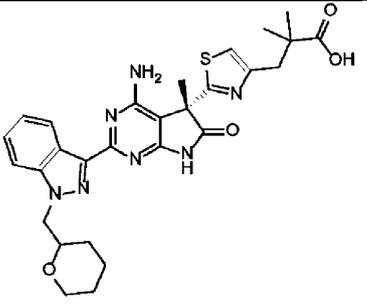
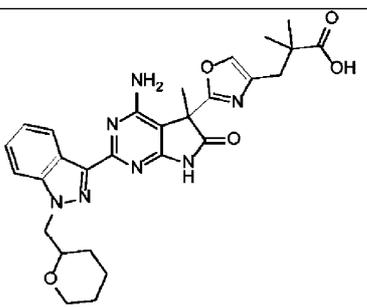
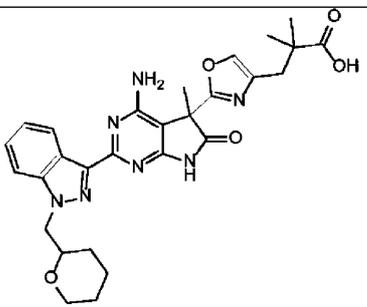
Используя по существу ту же процедуру, как описано в примере 76В, получали следующие соединения в табл. 20.

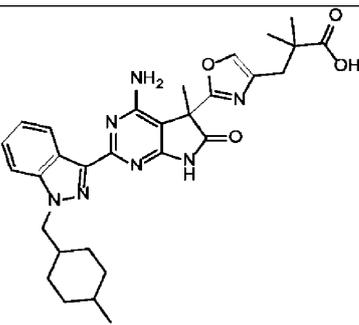
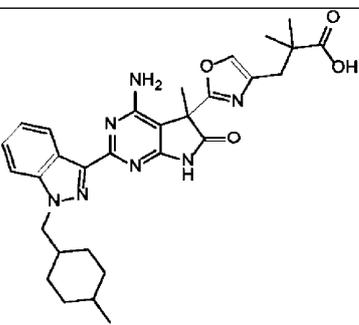
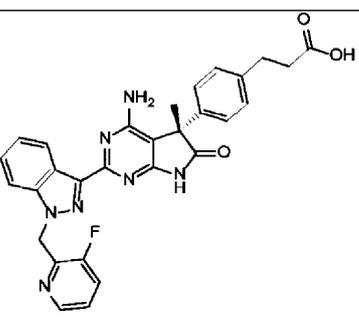
Таблица 20

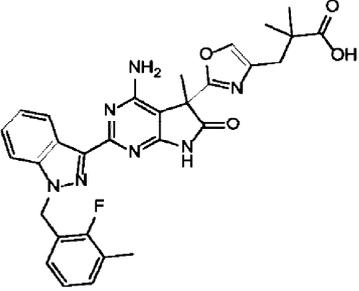
Ех.	Пром. соед. SM/стадия хирального разрешения /колонка	Структура	Название	m/z (M+1)
220B	I-55B/ -		4-(2-(4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилбутановая кислота	570
221B	I-11B/ -		(S)-3-(4-(4-амино-2-[1-(4-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановая кислота	537
222A	I-35A/ -		(S)-3-(2-(4-амино-2-[1-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	572
223A	I-42A/ -		3-(2-(4-амино-2-[1-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	556

224A	I-35A/ -		(S)-3-(2-(4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(2,3,6-трифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	608
225B	I-11B/ -		(S)-3-(4-(4-амино-5-метил-2-[1-(3-метилбензил)-1H-индазол-3-ил]-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановая кислота	533
226A	I-42A/ -		3-(2-(4-амино-5-метил-2-[1-(3-метилбензил)-1H-индазол-3-ил]-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	552

227B	I-11B/ -		(S)-3-(4-(4-амино-2-[1-(циклопентилметил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)пропановая кислота	511
228A	I-42A/ -		3-(2-(4-амино-2-[1-(циклогексилметил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	544
229A А	I-35A/ стадия В/ IC		(5S)-3-(2-[4-амино-5-метил-6-оксо-2-(1-[тетрагидро-2H-пиран-2-илметил]-1H-индазол-3-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	562

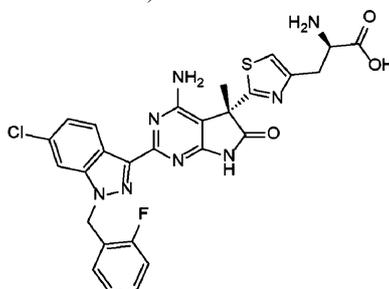
229A В	I-35A/ стадия В/ IC		(5S)-3-({2-([4-амино-5-метил-6-оксо-2-(1-[тетрагидро-2Н-пиран-2-илметил]-1Н-индазол-3-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	562
230A А	I-42A/ стадия В/ IC		3-({2-([4-амино-5-метил-6-оксо-2-(1-[тетрагидро-2Н-пиран-2-илметил]-1Н-индазол-3-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	546
230A В	I-42A/ стадия В/ IC		3-({2-([4-амино-5-метил-6-оксо-2-(1-[тетрагидро-2Н-пиран-2-илметил]-1Н-индазол-3-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	546

			диметилпропановая кислота	
231A А	I-42A/ стадия В/ Chiral Cellulose- SB		3-{{2-[4-амино-5-метил-2-{{1-{{4-метилциклогексилметил}}-1H-индазол-3-ил}}-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}}-1,3-оксазол-4-ил}}-2,2-диметилпропановая кислота	558
231A В	I-42A/ стадия В/ Chiral Cellulose- SB		3-{{2-[4-амино-5-метил-2-{{1-{{4-метилциклогексилметил}}-1H-индазол-3-ил}}-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}}-1,3-оксазол-4-ил}}-2,2-диметилпропановая кислота	558
232В	I-11В/ -		(S)-3-{{4-{{4-амино-2-{{1-{{(3-фторпиридин-2-ил)метил}}-1H-индазол-3-ил}}-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}}-фенил}}-пропановая кислота	538

			овая кислота	
233A	I-42A/-		3-(2-(4-амино-2-[1-(2-фтор-3-метилбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-D-аланин	570

Пример 234В.

(S)-3-(2-(4-Амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-D-аланин



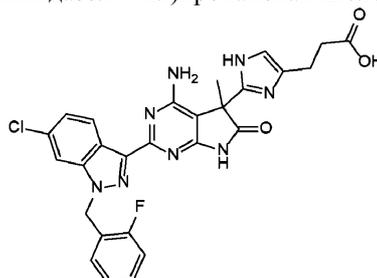
Пример 234В получали с использованием по существу тех же процедур, которые описаны в примере 77В, используя I-40В в качестве исходного материала и I-47 в качестве бромкетона.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,48 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,43-7,28 (м, 3H), 7,17-7,11 (м, 2H), 5,89 (с, 2H), 4,38 (дд, J=7,2, 5,4 Гц, 1H), 3,51-3,32 (м, 2H), 2,00 (с, 3H);

m/z = 593 (M+1).

Пример 235В.

3-(2-(4-Амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)пропановая кислота



Стадия А. трет-Бутил 3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазол-4-ил)пропанат.

Колбу, содержащую I-A15 (136 мг, 0,45 ммоль), 1-77 (180 мг, 0,38 ммоль) и бикарбонат калия (375 мг, 3,75 ммоль) в t-BuOH (15 мл), перемешивали в течение 16 ч при 80°C, затем концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием MeOH:DCM (0-10%), для того чтобы получать рацемическое указанное в заголовке соединение. Рацемический материал разрешали с использованием хиральной HPLC (CHIRALPAK® IC), для того чтобы получать изомер А (более быстрое элюирование) и изомер В (более медленное элюирование).

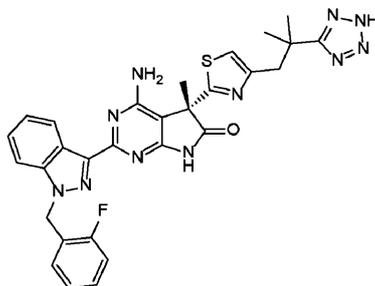
Стадия В. 3-(2-(4-Амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)пропановая кислота.

Колбу, содержащую изомер В трет-бутил 3-(2-(4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазол-4-ил)пропаната (70 мг, 0,095 ммоль) и трифторуксусную кислоту (3 мл), перемешивали в течение 16 ч при 100°C, затем концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой (ACN/вода с модификатором 0,05% TFA), для того чтобы получать указанное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,51 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,41-7,28 (м, 4H), 7,17-7,12 (м, 2H), 5,88 (с, 2H), 2,97 (т, J=6, 9 Гц, 2H), 2,71 (т, J=6, 9 Гц, 2H), 2,05 (с, 3H);
m/z = 561 (M+1).

Пример 236А.

(S)-4-Амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-5-{4-[2-метил-2-(2H-тетразол-5-ил)пропил]тиазол-2-ил}-5,7-дигидро-6H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он



Стадия А. (S)-Этил 3-(2-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропаноат.

Колбу, содержащую I-A40 (130 мг, 0,49 ммоль), I-35A (183 мг, 0,49 ммоль) и бикарбонат калия (97 мг, 0,97 ммоль) в t-BuOH (3 мл), перемешивали при 75°C в течение 16 ч, затем концентрировали in vacuo досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием MeOH:DCM (0-5%), для того чтобы получить указанный в заголовке продукт.

m/z = 600 (M+1)

Стадия В. (S)-3-(2-{4-Амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота.

В колбу, содержащую (S)-этил 3-(2{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропаноат (225 мг, 0,38 ммоль) в MeOH (5 мл) и воду (2,5 мл), при RT добавляли LiOH (180 мг, 7,50 ммоль). Смесь перемешивали при RT в течение 16 ч. В смесь добавляли HCl (7,5 мл, 1н.) и твердое вещество собирали посредством фильтрования, промывали водой (20 мл) и сушили в печи для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение.

m/z = 572 (M+1).

Стадия С. (S)-3-(2-{4-Амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропанамид.

В колбу, содержащую (S)-3-(2-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту (190 мг, 0,33 ммоль) и ди-трет-бутил дикарбонат (160 мг, 0,731 ммоль) в DCM (3 мл), при RT добавляли пиридин (58 мг, 0,73 ммоль) и получаемую смесь перемешивали при RT в течение 2 ч. Туда добавляли бикарбонат аммония (79 мг, 0,99 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 ч при RT. Реакцию разводили водой, экстрагировали с использованием EtOAc (3×) и органические слои объединяли, сушили над безводн. Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали in vacuo досуха. К остатку добавляли дихлорметан (4 мл) и TFA (2 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при RT, прежде чем добавляли воду (10 мл), и pH смеси корректировали до 7 с использованием NaHCO₃. Получаемую смесь экстрагировали с использованием DCM (3×), органические слои объединяли, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием MeOH:DCM (0-5%), для того чтобы получить указанный в заголовке продукт.

m/z = 571 (M+1).

Стадия D. (S)-3-(2-{4-Амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропаннитрил.

В колбу, содержащую (S)-3-(2-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропанамид (180 мг, 0,32 ммоль) и пиридин (0,5 мл, 6,18 ммоль) в DCM (5 мл), при 0°C добавляли по каплям TFAA (0,5 мл, 3,54 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при RT, прежде чем добавляли MeOH (20 мл), и смесь концентрировали in vacuo. Остаток разводили водой и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием MeOH:DCM (0-5%), для того чтобы получить указанный в заголовке продукт.

m/z = 553 (M+1).

Стадия E. (S)-4-Амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-5-{4-[2-метил-2-(2H-тетразол-5-ил)пропил]тиазол-2-ил}-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6(7H)-он.

Закупоренную пробирку, содержащую (S)-3-(2-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропаннитрил

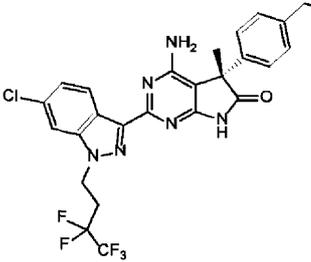
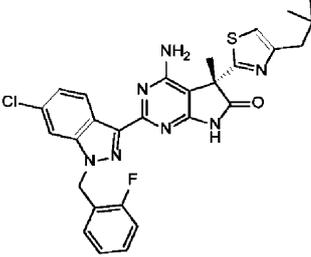
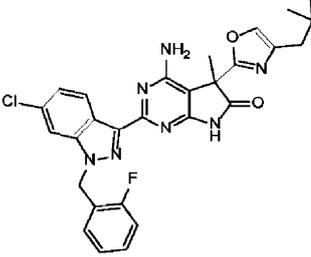
(100 мг, 0,181 ммоль), азид натрия (118 мг, 1,81 ммоль) и хлорид аммония (97 мг, 1,81 ммоль) в DMA (3 мл), перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Получаемую смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Затем остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой (ACN/вода с модификатором 0,05% NH₄HCO₃), для того чтобы получать указанное в заголовке соединение Ex-236A.

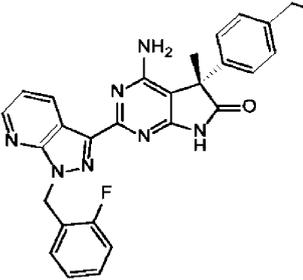
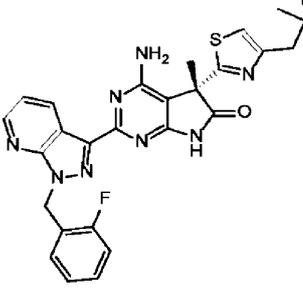
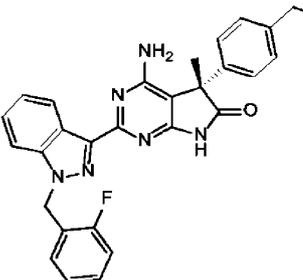
¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,69 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=7,5, 7,5 Гц, 1H), 7,31-7,26 (м, 2H), 7,16-7,04 (м, 4H), 5,81 (с, 2H), 3,22 (д, J=6,6 Гц, 2H), 1,76 (с, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,48 (с, 3H);

m/z = 596 (M+1).

Используя по существу ту же процедуру, как описано в Ex-112B и Ex-236A, получали следующие соединения в табл. 20.

Таблица 20

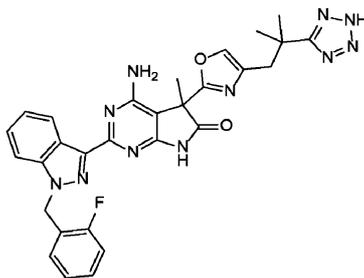
Ex.	Пром. соед. SM/стадия хирального разрешения/ колонка	Структура	Название	m/z (M+1)
237B	I-11B/ -		(S)-4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-5-{4-[2-(2H-тетразол-5-ил)этил]фенил}-5,7-дигидро-6H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он	633
238A	I-35A/ -		(S)-4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-5-{4-[2-(2H-тетразол-5-ил)пропил]-1,3-тиазол-2-ил}-5,7-дигидро-6H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он	630
239A	I-42A/ -		4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-5-{4-[2-(2H-тетразол-5-ил)пропил]-1,3-оксазол-2-ил}-5,7-дигидро-6H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он	614

240B	I-11B/ -		(S)-4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-метил-5-(4-[2-(2H-тетразол-5-ил)этил]фенил)-5,7-дигидро-6H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он	562
241A	I-35A/ -		(S)-4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-метил-5-(4-[2-метил-2-(2H-тетразол-5-ил)пропил]-1,3-тиазол-2-ил)-5,7-дигидро-6H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он	597
242B	I-11B/ -		(S)-4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-5-(4-[2-(2H-тетразол-5-ил)этил]фенил)-5,7-дигидро-6H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он	561

243A	I-51A/ -		5-[4-(2H-тетразол-5-ил) пиридин-2-ил]-4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-5,7-дигидро-6H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он	568
244A	I-78A/ -		5-[4-[(2H-тетразол-5-ил) метил] фенил]-4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-5,7-дигидро-6H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он	581
245B	I-11B/ -		(S)-5-[4-[2-(2H-тетразол-5-ил) этил] фенил]-4-амино-2-[1-[(3-фторпиридин-2-ил) метил]-1H-индазол-3-ил]-5-метил-5,7-дигидро-6H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он	562
246A	I-62/стадия D/IA		5-[5-[2-(2H-тетразол-5-ил) этил] пиридин-2-ил]-4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-5,7-дигидро-6H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он	562
247A	I-62/стадия D/IA		5-[5-[2-(2H-тетразол-5-ил) этил] пиридин-2-ил]-4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-5,7-дигидро-6H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он	596

Пример 248В.

4-Амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-5-{4-[2-метил-2-(2Н-тетразол-5-ил)пропил]оксазол-2-ил}-5,7-дигидро-6Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-он



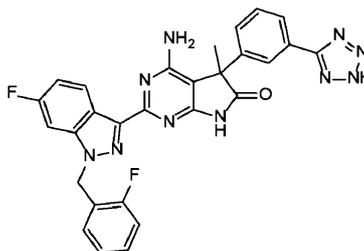
Колбу, содержащую Ex-239A (60 мг, 0,098 ммоль) и палладий на углероде (80 мг, 0,068 ммоль, 10 мас.%) в MeOH (2 мл), откачивали и заполняли (3×) азотом, после чего следовало заполнение водородом. Смесь перемешивали в течение 5 ч при RT в атмосфере водорода (1,5 атм). Палладий на углероде отфильтровывали и промывали в MeOH (3×), EtOAc (3×) и DCM (3×). Объединенный фильтрат концентрировали *in vacuo*. Затем остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой (ACN/вода с модификатором 0,05% NH₄HCO₃), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,68 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,54 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=7,2, 7,2 Гц, 1H), 7,32-7,23 (м, 2H), 7,14-7,00 (м, 4H), 5,78 (с, 2H), 2,91 (д, J=8,7 Гц, 2H), 1,83 (с, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,40 (с, 3H);

m/z = 580 (M+1).

Пример 249В.

4-Амино-2-[6-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-5-[3-(1Н-тетразол-5-ил)фенил]-5,7-дигидро-6Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-он



Стадия А. 3-{4-Амино-2-[6-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрил.

Колбу, содержащую I-A23 (126 мг, 0,44 ммоль), I-69В (98 мг, 0,37 ммоль) и бикарбонат калия (110 мг, 1,10 ммоль) в *t*-BuOH (1,8 мл), перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Затем смесь концентрировали *in vacuo* досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием (EtOAc:EtOH 3:1):гексана (0-30%), для того чтобы получить указанный в заголовке продукт.

Стадия В. 4-Амино-2-[6-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-5-[3-(1Н-тетразол-5-ил)фенил]-5,7-дигидро-6Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-он.

В колбу, содержащую 3-{4-амино-2-[6-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрил (120 мг, 0,24 ммоль) в толуоле (1 мл), добавляли дибутилоксид олова (6,0 мг, 0,02 ммоль) и TMS азид (0,06 мл, 0,47 ммоль). Получаемую смесь перемешивали при 130°C в течение 2 суток и затем концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой (ACN/вода с модификатором 0,05% муравьиной кислотой), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение Ex-249В.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 11,15 (с, 1H), 8,74 (дд, J=10 Гц, 5 Гц, 1H), 7,95-7,88 (м, 2H), 7,68 (дд, J=10 Гц, 5 Гц, 1H), 7,49-7,08 (м, 7H), 6,57 (ушир. с, 2H), 5,77 (с, 2H), 1,83 (с, 3H);

m/z = 551 (M+1).

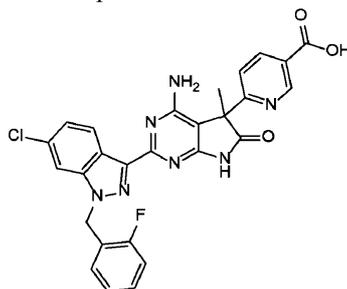
Используя по существу ту же процедуру, которая описана в примере 249В, получали следующие соединения в табл. 21.

Таблица 21

Ех.	Пром. соед. SM/стадия хирального Разрешения/ колонка	Структура	Название	m/z (M+1)
250B	I-70B/ -		4-амино-2-[6-фтор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-5-[4-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-5,7-дигидро-6H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он	551
251B	I-69/ стадия В/ AS		4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-5-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-5,7-дигидро-6H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он	605
252B	I-69/ стадия В/ AS		4-амино-5-метил-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-[3-(2H-тетразол-5-ил)фенил]-5,7-дигидро-6H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он	572
253A	I-72/ стадия А/IA		5-[6-(2H-тетразол-5-ил)пиридин-2-ил]-4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-5,7-дигидро-6H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он	568

Пример 254А.

6-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}пиридин-3-карбоновая кислота



Стадия А. 6-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}никотинитрил.

Колбу, содержащую I-71A (89 мг, 0,33 ммоль), I-A15 (100 мг, 0,33 ммоль) и бикарбонат калия (49 мг, 0,49 ммоль) в t-BuOH (5 мл), перемешивали в течение 16 ч при 70°C и затем концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием MeOH:DCM (0-10%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

Стадия В. Метил 6-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}никотинат.

В колбу, содержащую 6-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}никотинитрил (120 мг, 0,23 ммоль) в MeOH (10 мл), при RT добавляли по каплям тионилхлорид (3 мл). Получаемую смесь перемешивали в течение 16 ч при 80°C, затем концентрировали *in vacuo*. К остатку добавляли водн. насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием MeOH:DCM (0-10%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

Стадия С. 6-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}никотиновая кислота.

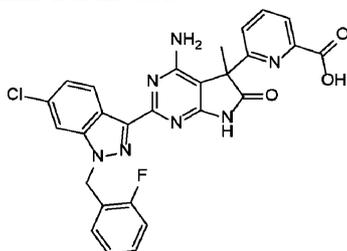
Колбу, содержащую метил 6-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}никотинат (90 мг, 0,16 ммоль), гидроксид лития (1,6 мл, 1 М в воде, 1,6 ммоль) в MeOH (5 мл), перемешивали в течение 16 ч при RT и затем концентрировали *in vacuo*. Добавляли воду (3 мл) и хлороводород (1 Н, 1,6 мл). Получаемое твердое вещество собирали посредством фильтрования и промывали в воде (3×). Остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой (ACN/вода с модификатором 0,05% TFA), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение Ex-254A.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 9,11 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,67 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,28 (дд, J=8,1, 2,1 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,49 (д, J=8, 1H, 1H), 7,37-7,29 (м, 1H), 7,25 (дд, J=8,7, 1,5 Гц, 1H), 7,18-7,07 (м, 3H), 5,77 (с, 2H), 1,92 (с, 3H);

m/z = 544 (M+1).

Пример 255А.

6-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}пиколиновая кислота



Стадия А. 6-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}пиколинитрил.

Колбу, содержащую I-72 (430 мг, 1,60 ммоль), I-A15 (510 мг, 1,68 ммоль) и бикарбонат калия (802 мг, 8,01 ммоль) в t-BuOH (10 мл), перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием MeOH:DCM (0-10%), для того чтобы получить указанное в заголовке рацемическое соединение. Рацемический материал разрешали с использованием хиральной HPLC (CHIRALPAK® IA), для того чтобы получить изомер А (более быстрое элюирование) и изомер В (более медленное элюирование).

Стадия В. Метил 6-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}пиколинат.

В колбу, содержащую изомер А 6-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}пиколинонитрила (40 мг, 0,076 ммоль) в MeOH (10 мл) при RT добавляли по каплям тионилхлорид (1 мл, 13,70 ммоль). Получаемую смесь перемешивали в течение 16 ч при 80°C и затем смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток разводили с использованием водн. насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием MeOH:DCM (0-10%), для того чтобы получать указанное в заголовке соединение.

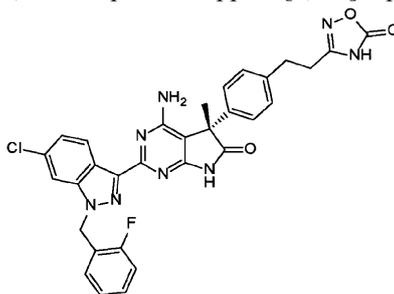
Стадия С. 6-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}пиколиновая кислота.

Колбу, содержащую метил 6-(4-амино-2-(6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)пиколинат (40 мг, 0,072 ммоль) и гидроксид лития (69 мг, 2,87 ммоль) в смеси воды (1,5 мл):THF (1,5 мл), перемешивали в течение 16 ч при RT. Туда добавляли соляную кислоту (28,7 мл, 0,1н.). Твердое вещество собирали посредством фильтрования, промывали водой (2×5 мл) и сушили в печи для того, чтобы получать указанное в заголовке соединение Ex-255A.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,65 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,08 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,99 (дд, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 7,71 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,36-7,22 (м, 2H), 7,17-7,06 (м, 3H), 5,76 (с, 2H), 1,91 (с, 3H);
m/z = 544 (M+1).

Пример 256В.

(S)-4-Амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-5-{4-[2-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил]фенил}-5,7-дигидро-6H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он



Стадия А. (S)-3-(4-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропанамид.

В колбу, содержащую Ex-47В (1,0 г, 1,58 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли ди (1H-имидазол-1-ил)метанон (1,28 г, 7,88 ммоль). Смесь перемешивали при RT в течение 30 мин, прежде чем добавляли хлорид аммония (0,17 г, 3,15 ммоль). Получаемую смесь перемешивали при RT в течение 16 ч, затем разводили водой и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, сушили над безводн. Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием MeOH:DCM (0-5%), для того чтобы получать указанный в заголовке продукт.

m/z = 570 (M+1).

Стадия В. (S)-3-(4-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропаннитрил.

В колбу, содержащую (S)-3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил) пропанамид (0,8 г, 1,40 ммоль) и пиридин (0,5 мл, 6,18 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C, добавляли по каплям TFAA (0,5 мл, 3,54 ммоль). Смесь перемешивали при RT в течение 1 ч. Смесь разводили в MeOH и концентрировали *in vacuo*. Остаток разводили водой, экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием MeOH:DCM (0-5%), для того чтобы получать указанное в заголовке соединение.

m/z = 552 (M+1).

Стадия С. (S)-3-(4-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)-N-гидроксипропанамид.

Колбу, содержащую (S)-3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)пропаннитрил (150 мг, 0,272 ммоль) и водный гидроксиламин (7,5 мл, 0,272 ммоль, 50%) в EtOH (7,5 мл), перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток лиофилизировали для того, чтобы получать указанное в заго-

ловке соединение $m/z = 585$ (M+1).

Стадия D. (S)-3-(4-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенэтил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он.

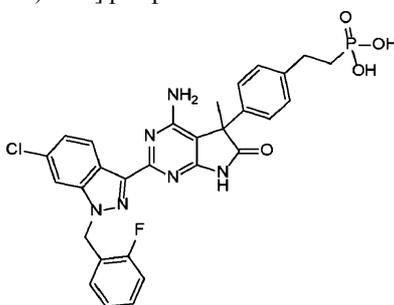
Колбу, содержащую (S)-3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)-N-гидроксипропанамид (120 мг, 0,21 ммоль), ди(1H-имидазол-1-ил)метанон (332 мг, 2,05 ммоль), в THF (12 мл), перемешивали при RT в течение 16 ч и при 50°C в течение 24 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и к остатку добавляли водн. насыщ. NaHCO_3 . Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием MeOH:DCM (0-10%), затем посредством HPLC с обращенной фазой (ACN/вода с модификатором 0,05% TFA), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение Ex-256B.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 8,65 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,33-7,21 (м, 6H), 7,15-7,04 (м, 3H), 4,84 (с, 2H), 2,94 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,78 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,98 (с, 3H);

$m/z = 611$ (M+1).

Пример 257A.

[2-(4-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)этил]фосфоновая кислота



Стадия A. 4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-[4-(диэтоксиметил)фенил]-5-метил-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6(7H)-он. Колбу, содержащую I-A15 (200 мг, 0,66 ммоль), I-49 (228 мг, 0,66 ммоль) и бикарбонат калия (79 мг, 0,79 ммоль) в *t*-BuOH (4 мл), перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* досуха для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение.

$m/z = 601$ (M+1).

Стадия B. 4-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}бензальдегид.

В колбу, содержащую 4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-[4-(диэтоксиметил)фенил]-5-метил-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6(7H)-он (250 мг, 0,25 ммоль) в DCM (10 мл), при RT по каплям добавляли TFA (1 мл). Получаемую смесь перемешивали в течение 16 ч при RT, затем концентрировали *in vacuo*, разводили в EtOAc, промывали с использованием водн. насыщ. NaHCO_3 , сушили над безводн. Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием MeOH:DCM (0-10%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

$m/z = 527$ (M+1).

Стадия C. Диэтил 4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}стирилфосфонат.

Колбу, содержащую 4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}бензальдегид (120 мг, 0,228 ммоль), диэтил(трифенилфосфоранилиден)метилфосфонат (470 мг, 1,139 ммоль) (получали согласно J. Org. Chem., 1996, 61(22), 7697) в смеси DMF (2 мл):толуол (10 мл), перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакцию разводили в EtOAc, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием MeOH:DCM (0-10%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

$m/z = 661$ (M+1).

Стадия D. Диэтил 4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенэтилфосфонат.

Колбу, содержащую диэтил 4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}стирилфосфонат (65 мг, 0,098 ммоль), ацетат натрия (40 мг, 0,492 ммоль) и 4-метилбензолсульфонгидразид (55 мг, 0,295 ммоль) в смеси 1,2-диметоксигтана (20 мл): воды (2 мл), перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакцию разводили водой, экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом

растворе, сушили над безводн. Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием $\text{MeOH}:\text{DCM}$ (0-10%), для того чтобы получить рацемический указанный в заголовке продукт. Рацемический материал разрешали с использованием хиральной HPLC (CHIRALPAK® IA), для того чтобы получить изомер А (более быстрое элюирование) и изомер В (более медленное элюирование);

$m/z = 663$ (M+1).

Стадия Е. 4-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенэтилфосфоновая кислота.

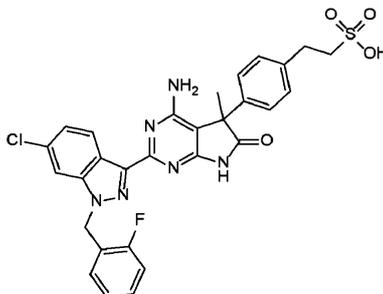
В колбу, содержащую изомер А диэтил 4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенэтилфосфоната (25 мг, 0,038 ммоль) в DCM (20 мл), при 0°C добавляли по каплям бромтриметилсилан (2 мл). Получаемую смесь перемешивали в течение 5 суток при RT . Смесь концентрировали *in vacuo* и разводили в MeOH (2 мл). Получаемую смесь перемешивали при RT в течение 30 мин. Затем смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой ($\text{ACN}/\text{вода}$ с модификатором 0,05% TFA), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение Ex-257A.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 8,56 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,43-7,21 (м, 6H), 7,19-7,08 (м, 3H), 5,82 (с, 2H), 2,91-2,82 (м, 2H), 1,99-1,88 (м, 2H), 1,81 (с, 3H);

$m/z = 607$ (M+1).

Пример 258В.

2-(4-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)этансульфоновая кислота



Стадия А. Этил 2-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)этансульфонат.

В колбу, в инертной атмосфере азота содержащую этил(диэтоксифосфорил)метансульфонат (3,46 г, 13,28 ммоль) в THF (70 мл), при -78°C добавляли по каплям *n*-бутиллитий (4,3 мл, 10,63 ммоль, 2,5 М в гексане). Получаемую смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C , прежде чем добавляли 4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}бензальдегид (700 мг, 1,33 ммоль), и получаемую смесь перемешивали в течение 16 ч при RT . Реакцию гасили посредством добавления водн. насыщ. NH_4Cl , экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием $\text{MeOH}:\text{DCM}$ (0-10%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

$m/z = 633$ (M+1).

Стадия В. 2-(4-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)этансульфоновая кислота.

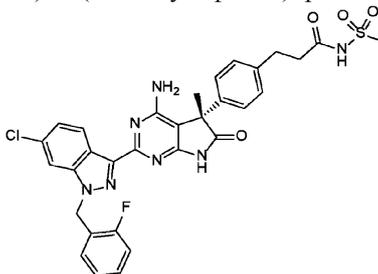
Колбу, содержащую этил 2-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)этансульфонат (750 мг, 1,19 ммоль), ацетат натрия (1,46 г, 17,77 ммоль), 4-метилбензолсульфонгидразид (2,20 мг, 11,85 ммоль) в смеси 1,2-диметоксиэтана (100 мл):воды (20 мл), перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Реакцию разводили водой, экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводн. Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой ($\text{ACN}/\text{вода}$), для того чтобы получить указанное в заголовке рацемическое соединение Ex-258. Рацемический материал разрешали с использованием хиральной SFC (CHIRALPAK® IC), для того чтобы получить изомер Ex-258A (более быстрое элюирование) и изомер Ex-258B (более медленное элюирование).

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 8,71 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,41-7,30 (м, 6H), 7,27-7,10 (м, 3H), 5,81 (с, 2H), 3,13-3,00 (м, 4H), 1,89 (с, 3H);

$m/z = 607$ (M+1).

Пример 259В.

(S)-3-(4-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенил)-N-(метилсульфонил)пропанамид

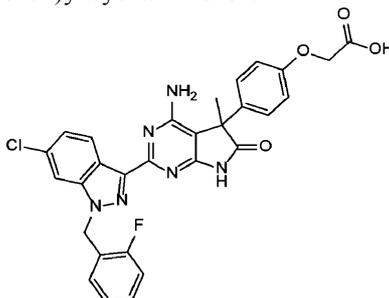


Колбу, содержащую Ex-47В (100 мг, 0,17 ммоль), 4-диметиламинопиридин (26 мг, 0,21 ммоль) и гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (47 мг, 0,24 ммоль) в DMF (16 мл), перемешивали при RT в течение 30 мин, прежде чем добавляли метансульфонамид (50 мг, 0,52 ммоль). Получаемую смесь перемешивали в течение 16 ч при RT. Реакцию гасили посредством добавления воды и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводн. Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием MeOH:DCM (0-8%). Остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой (ACN/вода с модификатором 0,05% NH₄HCO₃), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение Ex-259В.

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8,71 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,39-7,26 (м, 6H), 7,20-7,11 (м, 3H), 5,81 (с, 2H), 3,06 (с, 3H), 2,95 (т, J=7,2 Гц, 1H), 2,59 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,89 (с, 3H);
m/z = 648 (M+1).

Пример 260А.

(4-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенокси)уксусная кислота



Стадия А. 4-Амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-(4-метоксифенил)-5-метил-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6(7H).

Колбу, содержащую I-A15 (200 мг, 0,59 ммоль), I-50А (161 мг, 0,59 ммоль) и бикарбонат калия (177 мг, 1,77 ммоль) в t-BuOH (5 мл), перемешивали при 75°C в течение 16 ч. Реакцию гасили посредством добавления солевого раствора и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием MeOH:DCM (0-10%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

m/z = 529 (M+1).

Стадия В. 4-Амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-(4-гидроксифенил)-5-метил-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6(7H)-он.

В колбе, содержащей 4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-(4-метоксифенил)-5-метил-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6(7H) (255 мг, 0,48 ммоль) и трибромборан (1 мл) в DCM (5 мл) при 0°C. Получаемую смесь перемешивали при RT в течение 16 ч. Реакцию гасили посредством добавления воды со льдом. pH получаемой смеси корректировали до pH 8 с использованием NaHCO₃ и получаемую смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли с использованием бромистоводородной кислоты (40%, 8 мл) и перемешивали в течение 16 ч при 80°C. Реакцию выливали в воду со льдом. pH получаемого раствора корректировали до pH 8 с использованием NaHCO₃. экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием MeOH:DCM (0-10%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

m/z = 515 (M+1).

Стадия С. Этил 2-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенокси)ацетат.

В колбу, обернутую алюминиевой фольгой, помещали 4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-(4-гидроксифенил)-5-метил-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6(7H)-он (80 мг, 0,16 ммоль), карбонат серебра (880 мг, 3,20 ммоль) и этил 2-бромацетат (7 мл) в ацетонитриле (80 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Твердое вещество отфильтровывали и промывали в диметилсульфоксиде (3×). Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой (ACN/вода с модификатором 0,05% NH₄HCO₃), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

$m/z = 601 (M+1)$.

Стадия D. 2-(4-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенокси)уксусная кислота.

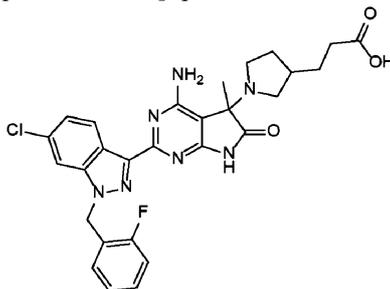
Колбу, содержащую этил 2-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенокси)ацетат (55 мг, 0,09 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (110 мг, 2,62 ммоль) в смеси THF (4 мл):воды (4 мл):MeOH (2 мл), перемешивали при RT в течение 16 ч. Получаемую смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой (ACN/вода с модификатором 0,05% NH₄HCO₃). Фракции объединяли и концентрировали *in vacuo*. pH получаемого раствора корректировали до 4 соляной кислотой (1н.). Твердое вещество собирали посредством фильтрования, промывали водой (2×) и сушили в печи для того, чтобы получить указанный в заголовке продукт EX-260A.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 13,01 (ушир. с, 1H), 11,07 (с, 1H), 8,71 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,01 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,40-7,30 (м, 1H), 7,28 (дд, J=8,8, 1,4 Гц, 2H), 7,18-7,14 (м, 4H), 7,87 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,60-6,50 (ушир., 2H), 5,81 (с, 2H), 4,63 (с, 2H), 1,75 (с, 3H);

$m/z = 573 (M+1)$.

Пример 261С

3-[1-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}пирролидин-3-ил]пропановая кислота



Стадия А. Этил 4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксилат.

Колбу, содержащую I-A15 (1 г, 2,95 ммоль), I-30 (0,84 г, 3,54 ммоль) и бикарбонат калия (1,47 г, 14,74 ммоль) в *t*-BuOH (15 мл), перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Получаемую смесь концентрировали *in vacuo*. К остатку добавляли DCM и MeOH и твердые вещества удаляли посредством фильтрования. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток перекристаллизовывали из EtOAc:петролейного эфира.

$m/z = 495 (M+1)$.

Стадия В. 4-Амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6(7H)-он.

В колбу, содержащую этил 4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксилат (1,3 г, 2,63 ммоль) в EtOH (50 мл), при 0°C по каплям добавляли гидроксид натрия (6,6 мл, 13,2 ммоль, 2 М). Получаемую смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°C, прежде чем реакцию гасили посредством добавления водн. насыщ. NH₄Cl, и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:петролейного эфира, для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

$m/z = 423 (M+1)$.

Стадия С. Этил 3-(1-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}пирролидин-3-ил)пропанат.

В колбу, содержащую 4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6(7H)-он (300 мг, 0,71 ммоль) в DCM (10 мл), добавляли бром (227 мг, 1,42 ммоль). Смесь перемешивали при RT в течение 3 ч, прежде чем добавляли этил 3-(пирролидин-3-

ил)пропаноат (1460 мг, 8,51 ммоль). Получаемую смесь перемешивали в течение 2 ч при RT, затем гасили посредством добавления воды и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием MeOH:DCM (0-10%), для того чтобы получить рацемическое указанное в заголовке соединение. Рацемический материал разрешали с использованием хиральной HPLC (CHIRALPAK® IA), для того чтобы получать 4 пика, изомер А (более быстрое элюирование), изомер В (второе элюирование), изомер С (третье элюирование) и изомер D (более медленное элюирование);

$m/z = 592 (M+1)$.

Стадия D. 3-(1-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}пирролидин-3-ил)пропановая кислота.

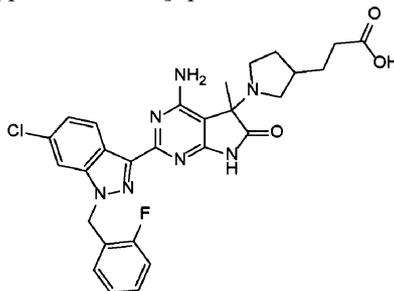
Колбу, содержащую изомер С этил 3-(1-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}пирролидин-3-ил)пропаноата (47 мг, 0,079 ммоль) и гидроксид лития (2 мл, 2 М в воде) в THF (6 мл), перемешивали в течение 16 ч при RT. Смесь концентрировали in vacuo, к остатку добавляли воду (3 мл) и хлороводород (2 мл, 2 М в воде). Твердые вещества собирали посредством фильтрования и промывали в водой (3×) и сушили для того, чтобы получить указанный в заголовке продукт Ex-261C.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,64 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,36-7,27 (м, 2H), 7,17-7,08 (м, 3H), 5,79 (с, 2H), 3,48-3,30 (м, 1H), 3,27-2,98 (м, 3H), 2,33-2,21 (м, 3H), 2,17-2,08 (м, 1H), 1,82 (с, 3H), 1,77-1,64 (м, 2H), 1,58-1,53 (м, 1H);

$m/z = 564 (M+1)$.

Пример 261D.

3-[1-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}пирролидин-3-ил]пропановая кислота

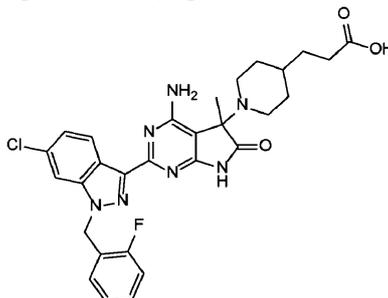


Пример 261D получали с использованием той же процедуры, как Ex-261C, используя изомер D этил 3-(1-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}пирролидин-3-ил)пропаноата в качестве промежуточного соединения.

$m/z = 564 (M+1)$.

Пример 262B.

3-(1-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил}пиперидин-4-ил)пропановая кислота

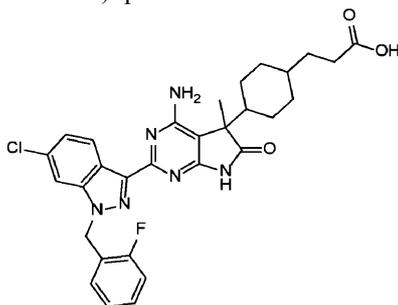


Ex-262B получали с использованием того же протокола, как Ex-261C, сочетая 4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6(7H)-он с этил 3-(пиперидин-4-ил)пропаноатом для того, чтобы получить рацемический этил 3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}циклогексил)пропаноат, который разрешали с использованием хиральной HPLC (CHIRALPAK® IC), для того чтобы получать изомер А (более быстрое элюирование), и изомер В (более медленное элюирование). Изомер В использовали для того, чтобы получить Ex-262B.

$m/z = 578 (M+1)$.

Пример 263АА.

3-(4-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(3-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}циклогексил)пропановая кислота



Стадия А. 4-Амино-5-(4-{{(трет-бутилдиметилсилил)окси}метил}циклогексил)-2-[6-хлор-1-(3-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6(7Н)-он.

Колбу, содержащую I-A27 (0,8 г, 2,64 ммоль), I-68 (1 г, 2,64 ммоль) и бикарбонат калия (0,4 г, 3,96 ммоль) в t-BuOH (20 мл), перемешивали в течение 16 ч при 70°C. Реакцию гасили посредством добавления воды и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием MeOH:DCM (0-10%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

$m/z = 649$ (M+1).

Стадия В. 4-Амино-2-[6-хлор-1-(3-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-5-метил-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6(7Н)-он.

Колбу, содержащую 4-амино-5-(4-{{(трет-бутилдиметилсилил)окси}метил}циклогексил)-2-[6-хлор-1-(3-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6(7Н)-он (0,61 г, 0,940 ммоль), фторид тетра-н-бутиламмония (1,3 г, 4,97 ммоль) в THF (20 мл), перемешивали в течение 16 ч при RT. Реакцию гасили посредством добавления солевого раствора и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:петролейного эфира (60-100%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение. $m/z = 535$ (M+1).

Стадия С. 4-(4-Амино-2-(6-хлор-1-(3-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)циклогексанкарбальдегид.

В колбу, в инертной атмосфере азота содержащую DMSO (0,14 мл, 1,97 ммоль) и DCM (20 мл), при -78°C по каплям добавляли оксалилхлорид (0,14 мл, 1,65 ммоль) в DCM (2 мл). Получаемую смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, прежде чем добавляли раствор 4-амино-2-[6-хлор-1-(3-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-5-метил-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6(7Н)-она (440 мг, 0,82 ммоль) в DCM (2 мл) и DMSO (0,5 мл) по каплям при -78°C. Получаемую смесь перемешивали в течение 2 ч при -78°C, затем добавляли раствор триэтиламина (0,57 мл, 4,11 ммоль) в DCM (2 мл). Получаемую смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C, затем нагревали до RT в течение 30 мин. Реакцию гасили посредством добавления воды и экстрагировали с использованием DCM (3×). Органические слои объединяли, промывали в солевом растворе, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:петролейного эфира (60-100%), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

$m/z = 533$ (M+1).

Стадия D. Этил 3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}циклогексил)акрилат.

В колбу, содержащую этил 2-(диэтоксифосфорил)ацетат (1,75 г, 7,81 ммоль) в Et₂O (40 мл), при 0°C добавляли гидрид натрия (311 мг, 7,79 ммоль). Получаемую смесь перемешивали в течение 15 мин при RT, прежде чем добавляли раствор 4-(4-амино-2-(6-хлор-1-(3-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)циклогексанкарбальдегида (415 мг, 0,779 ммоль) в THF (6 мл). Получаемую смесь перемешивали в течение 2 ч при RT, прежде чем ее гасили посредством добавления водн. насыщ. NH₄Cl, экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводн. Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой (ACN/вода с модификатором 0,1% TFA), для того чтобы получить указанное в заголовке соединение.

$m/z = 603$ (M+1).

Стадия Е. Этил 3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}циклогексил)пропаноат.

Колбу, содержащую этил 3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}циклогексил)акрилат (370 мг, 0,61 ммоль), 4-метилбензолсульфоногидразид (472 мг, 2,53 ммоль), ацетат натрия (347 мг, 4,23 ммоль) в простом диэтиленгликольдиметиловом эфире (10 мл) и воде (1 мл), перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакцию гасили посредством добавления воды, экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводн. Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc:петролейного эфира (0-10%). Остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой (ACN/вода с модификатором 0,05% TFA), для того чтобы получать изомер А (более быстрое элюирование) и изомер В (более медленное элюирование). Рацемический изомер А разрешали с использованием хиральной SFC (CHIRALPAK® IC), для того чтобы получать изомер АА (более быстрое элюирование), изомер АВ (более медленное элюирование);

$m/z = 605 (M+1)$.

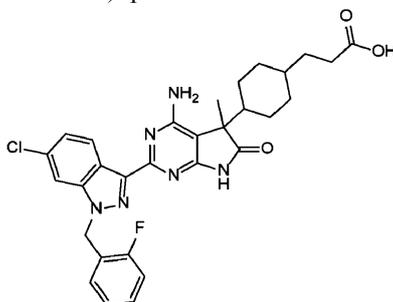
Стадия F. 3-(4-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}циклогексил)пропановая кислота.

Колбу, содержащую изомер АА этил 3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}циклогексил)пропаноата (34 мг, 0,056 ммоль), гидрат гидроксида лития (34 мг, 0,81 ммоль) в смеси THF (4 мл): воды (3 мл), перемешивали при RT в течение 16 ч. Реакцию гасили посредством добавления соляной кислоты (8,1 мл, 0,1н.) экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводн. Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* для того, чтобы получать указанное в заголовке соединение Ex-263AA.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,46 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,40-7,37 (м, 2H), 7,19-7,02 (м, 3H), 5,87 (с, 2H), 2,27 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,07-1,84 (м, 3H), 1,76-1,59 (м, 6H), 1,49-1,47 (м, 2H), 1,26-0,89 (м, 4H); $m/z = 577 (M+1)$.

Пример 263BA.

3-(4-{4-Амино-2-[6-хлор-1-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}циклогексил)пропановая кислота



Изомер В этил 3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}циклогексил)пропаноата, который получали как в Ex-263AA, разрешали с использованием хиральной SFC (CHIRALPAK IB), для того чтобы получать изомер ВА (более быстрое элюирование) и изомер ВВ (более медленное элюирование). Этил 3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}циклогексил)пропаноат ВА гидролизуют для того, чтобы получать указанное в заголовке соединение Ex -263BA.

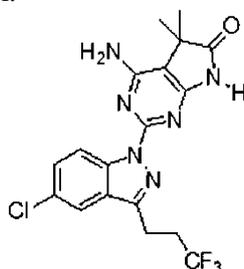
Биологические анализы

Функциональный анализ sGC на основе клеток (анализ циклического GMP для активатора sGC: анализ CASA).

Растворимая гуанилатциклаза (sGC) представляет собой гем-содержащий фермент, который превращает GTP во вторичный мессенджер cGMP. Увеличение уровня cGMP влияет на некоторые физиологические процессы, включая вазорелаксацию, через несколько нисходящих путей. Скорость, с которой sGC катализирует образование cGMP, значительно возрастает под действием NO и обнаруженных в последнее время NO-независимых активаторов и стимуляторов. Гем-зависимые активаторы (HDA) предпочтительно активируют sGC, содержащую группу тема, содержащую железо. Для того чтобы определить эффект активаторов sGC, оказываемый на активность фермента, разработан анализ CASA для мониторинга образования cGMP в клеточной линии, которая стабильно экспрессирует гетеродимерный белок sGC.

Способы: создавали клеточную линию CHO-K1, стабильно экспрессирующую гетеродимер sGC α_1/β_1 , с использованием стандартного протокола трансфекции. Клетки CHO-K1 одновременно трансфи-

цировали плазмидами pIRESyghsGC α_1 и pIRESneo-hsGC β_1 с использованием реактива FUGENE. Клоны, которые стабильно экспрессируют обе субъединицы, отбирали с использованием гигромицина и неомицина в течение ~2 недель. Для анализа выбирали клон №7, который обозначали CHO-K1/sGC. Клетки CHO-K1/sGC поддерживали в среде F-K12, содержащей 10% термоинактивированную эмбриональную телячью сыворотку (FBS), 100 мкг/мл пенициллина/стрептомицина, 0,5 мг/мл гигромицина и 0,25 мг/мл G418. Затем клетки криосохраняли в LN2. В сутки анализа клетки оттаивали и ресуспендировали в буфере для анализа EBSS (Sigma, E3024) с добавлением 5 мМ MgCl₂, 10 мМ HEPES (4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-этансульфоновая кислота) и 0,05% BSA (бычий сывороточный альбумин) (EAB) и затем корректировали плотность клеток для 2,25×10⁵/мл с использованием EAB. IBMX (3-изобутил-1-метилксантин, 0,5 мМ) добавляли для того, чтобы ингибировать разрушение cGMP. Соединения разводили из DMSO стоковых растворов и добавляли в анализ при конечной концентрации DMSO 2,5%. Клетки предварительно инкубировали в присутствии и отсутствии 1 мкМ аддукта диэтилентриамина/оксида азота (II) (DETA-NO; Sigma, 17018) в течение 30 мин при 25°C. Впоследствии добавляли соединения и инкубировали в течение 1 ч при 37°C. В конце периода инкубации реакцию прерывали и клетки лизировали с использованием реактивов для обнаружения из Cisbio Kit. Уровень внутриклеточного cGMP определяли с использованием набора для анализа на основе HTRF (CisBio, 62GM2PEC), в котором обнаруживают вытеснение флуоресцентно меченного cGMP из антитела со специфичностью к нему. cGMP, продуцируемый с помощью тестируемых соединений, непосредственно сравнивали с максимальным продуцированием cGMP (это значение принимали равным 100% активации) опубликованного sGC-HDA соединения А:



(Пример 1 в WO 2010/065275, опубликованной 10 июня 2010 г.). Затем активность тестируемых соединений выражали в виде процентной доли от соединения А, стандарта в каждом эксперименте. Этот % активации вычисляли в присутствии или в отсутствии DETA-NO и его затем наносили на график. Точки перегиба (IP) и максимальную кратность индукции определяли с использованием аналитического программного обеспечения Abase для аппроксимации 4Р.

Наиболее предпочтительные соединения имели IP меньше чем или равную приблизительно 1500 нМ. Данные для соединений из примеров предоставлены в табл. 22.

Таблица 22

EX.	IP (нМ)	% активации		EX.	IP (нМ)	% активации
1A	409	120		64B	302	101
2A	1058	111		65B	1101	136
3A	183	126		66B	238	107
4B	294	126		67B	384	115
5BA	132	76		68B	568	109
5BB	330	107		69B	289	139

036445

6A	1263	85		70B	649	120
7A	1026	98		71B	73	78
8B	1363	129		72A	42	80
9B	1371	118		73B	85	87
10B	456	117		74A	62	94
11B	537	99		75A	238	155
12B	2877	81		76B	99	101
13B	152	86		77B	489	105
14B	525	90		78A	1741	93
15B	1315	95		79B	843	124
16B	1473	96		80A	733	98
17AB	3781	77		81B	504	110
18B	2497	95		82B	1367	107
19B	1042	89		83B	1421	80
20B	2209	88		84A	130	113
21B	362	93		85A	700	130
22A	423	91		86A	247	102
23B	203	109		87B	547	97
24A	210	106		88B	1247	88
25B	201	147		89B	442	108
26B	1922	102		90B	129	112
27B	331	120		91B	132	123
28B	2173	105		92B	219	111
29B	686	82		93A	575	63
30B	176	93		94B	178	108
31B	8333	130		95B	157	118
32B	445	79		96B	311	54
33B	804	100		97B	1146	122
34AA	437	81		98A	254	83
34AB	771	115		99B	186	110
35B	2794	102		100B	1803	109
36B	916	105		101B	2338	111
37B	762	96		102B	573	100
38B	220	98		103B	2946	104

036445

39B	1091	82		104B	1372	106
40B	2561	94		105B	2159	97
41B	779	85		106B	1499	70
42B	1052	84		107B	397	113
43B	142	105		108B	842	122
44B	245	127		109B	1663	78
45B	210	95		110B	1127	78
46B	647	95		111B	9254	86
47B	218	88		112B	2516	130
48A	257	102		113B	568	89
49A	119	91		114A	1340	108
50A	407	98		115A	122	79
51B	485	116		116A	608	78
52B	504	109		117A	302	69
53A	124	102		118A	3510	86
54A	490	106		119B	839	103
55A	432	105		120B	1933	127
56A	134	116		121B	238	118
57B	1083	104		122B	895	115
58B	1130	65		123AA	880	79,0
59B	858	116		123AB	1957	95,8
60B	167	128		124AA	1600	76,5
61A	299	109		125AB	56	138,4
62A	141	148		126AA	74	89,0
63A	104	72		126AB	199	109,2
127A	52	117,1		194A	73	128,3
128A	137	116,8		195A	194	103,1
129A	51	98,5		196A	54	90,3
130A	1228	115,7		197B	125	106,2
131B	1061	119,9		198B	1071	134,2
132AA	125	108,6		199A	66	108,5
132AB	89	109,2		200A	220	120,4
133AA	657	103,8		201A	39	91,2
133AB	714	111,4		202A	212	122,5

036445

134AA	807	103,5		203A	330	122,2
135A	254	92,9		204A	47	97,8
136AA	11	78,2		206B	549	113,4
136AB	23	71,4		207B	1761	100,1
137AA	121	92,1		208A	453	101,4
137AB	38	98,4		209B	2475	94,4
138B	375	114,5		210B	2019	103,0
139B	3455	134,8		211A	1176	96,2
140A	798	99,0		212A	119	134,9
141A	193	98,7		213A	839	94,9
142B	264	108,8		214A	320	116,1
143B	3379	76,1		215A	3701	118,8
144A	1219	93,1		216A	678	132,2
145A	391	82,9		217A	1424	123,6
146A	94	82,1		218A	301	102,8
147A	61	73,4		220B	82	112,8
148A	238	87,8		221B	150	92,1
149A	111	103,3		222A	71	104,7
150A	294	102,2		223A	210	118,8
151A	194	130,6		224A	14	111,3
152A	120	118,1		225B	460	139,8
153A	145	118,9		226A	355	112,5
154A	577	103,9		227B	74	63,5
156A	161	93,5		228A	64	95,0
157A	185	143,4		229AA	770	114,6
158A	353	88,8		229AB	179	72,9
159A	221	112,7		230AA	821	99,1
160B	111	107,8		231AA	113	148,2
161A	291	120,9		231AB	529	127,9
162A	69	76,5		232B	4154	89,1
163B	408	90,8		233A	204	141,1
164A	439	127,2		234B	265	135,2
165A	48	110,1		235B	626	86,8
166A	40	86,4		236A	478	109,8

167B	93	107,3		237B	5871	93,3
168B	207	141,2		238A	609	99,5
169B	159	90,3		239A	350	62,3
170B	655	129,9		240B	749	104,0
171A	1218	135,1		241A	403	94,8
172A	1034	92,7		242B	3097	107,3
173A	557	83,4		243A	3601	101,1
174A	682	120,9		244A	2726	93,3
175A	96	139,1		246A	7124	95,3
176B	1465	117,9		247A	4018	86,9
177B	351	125,7		248B	116	106,1
178A	429	123,8		249B	2618	98,5
179A	262	117,8		250B	1704	102,5
180A	228	121,4		252B	2460	87,6
181A	278	111,9		253A	3629	96,7
182A	238	92,0		254A	1013	123,3
183A	88	111,3		255A	1481	108,4
184A	230	97,7		256B	2048	104,4
185A	426	109,5		257A	106	84,7
186A	205	83,3		258B	1732	98,2
187A	244	97,1		259B	560	116,2
188A	109	123,7		260A	125	135,6
189A	51	115,6		261C	293	112,9
190A	49	119,6		261D	444	103,8
191B	133	113,7		262B	27	82,4
192A	1042	102,8		263AA	110	82,1
193B	69	89,2				

Анализ связывания: связывающие активности для sGC соединений с рекомбинантным ферментом sGC человека определяли в конкурентном анализе связывания (SEC) посредством эксклюзионной хроматографии с использованием [³H] Ex-77B в качестве радиоактивного лиганда.

[³H] Ex-77B получали с использованием стандартизированной процедуры тритиевого обмена. Сначала исходную (не меченную) молекулу йодировали, затем посредством Pd-катализируемого обмена йода на тритий получали меченное соединение.

Способ: связывающий буфер состоял из 50 мМ триэтаноламина, pH 7,4, 3 мМ MgCl₂, 0,025% BSA, 2 мМ дитиотреитол (DTT), 300 мкМ DETA/NO и 400 мкМ GTP. Анализы проводили в 96-луночных планшетах в общем объеме 200 мкл. Рекомбинантный белок sGC человека (40 нг) инкубировали с 1,6 нМ [³H] Ex-77B в течение 24 ч при 37°C в присутствии и в отсутствии различных концентраций sGC тестируемых соединений, которые доставляли в виде DMSO растворов, чтобы достигать общего содержания органического растворителя 1%. Неспецифическое связывание определяли посредством конкуренции с 1 мкМ Ex-77B. После периода инкубации, связывающие смеси загружали на гель-фильтрационный планшет (ThermoFischer, № по каталогу 89808), предварительно уравновешенный с использованием связывающего буфера и центрифугированный на 1000×g в течение 3 мин при 4°C на настольной центрифуге. Собранные элюаты в White Frame Clear Well Isoplate (Perkin Elmer, № по каталогу 6005040) получали 100 мкл сцинтилляционного коктейля UltimaGold. Запечатанные планшеты энергично встряхивали и перекрывали, и считали после 6 ч с использованием Wallac Microbeta TriLux 1450 LSC & Luminescence Counter (Perkin Elmer). Данные из конкурентных экспериментов анализировали для того, чтобы определить значения K_i с использованием уравнения One Site - Fit K_i.

Наиболее предпочтительные соединения имели K_i меньше чем или равную приблизительно 1 нМ. Данные для соединений из примеров приведены в табл. 23.

Таблица 23

ПРИМЕР	K_i (гМ)		ПРИМЕР	K_i (гМ)
1A	47		61A	66
2A	322		62A	22
3A	67		64B	75
4B	391		66B	495
5BA	162		67B	154
5BB	182		68B	3100
6A	130		69B	101
7A	154		76B	87
9B	374		77B	232
10B	150		78A	944
11B	304		79B	420
12B	2045		80A	755
13B	112		82B	223
14B	210		83B	1737
15B	455		84A	166
16B	1135		85A	1497
17AB	936		86A	323
18B	920		87B	785
19B	286		88B	848
20B	4491		89B	343
21B	64		90B	63
22A	78		91B	180
23B	99		92B	175
25B	262		93A	602
26B	266		95B	60
27B	221		96B	12150
28B	536		97B	799
29B	564		98A	395
30B	560		100B	39
31B	1412		101B	26
32B	1700		103B	45
33B	594		105B	42
34AA	138		106B	58
34AB	231		108B	56
35B	1119		109B	1998
36B	908		110B	361
37B	484		111B	1113
38B	145		112B	66
39B	3652		113B	64
40B	4379		114A	92
41B	717		116A	296

036445

42B	951		118A	166
43B	96		119B	292
44B	123		120B	410
45B	182		121B	234
46B	216		122B	326
47B	114		123AA	1231
52B	413		123AB	874
57B	96		124AA	506
58B	493		124AB	617
59B	293		125AA	783
60B	102		125AB	336
126AA	100		194A	41
126AB	77		195A	92
127A	57		196A	468
128A	111		197B	162
129A	117		198B	107
130A	184		199A	70
131B	125		200A	52
132AA	105		201A	151
132AB	74		202A	186
133AA	513		203A	71
133AB	359		204A	269
134AA	320		206B	798
134AB	461		207B	95
135A	275		208A	253
136AA	252		209B	1642
136AB	218		210B	341
137AA	128		211A	258
137AB	204		212A	72
138B	58		213A	123
139B	114		214A	267
140A	227		215A	189
141A	665		216A	110
142B	183		217A	67

036445

143B	174		218A	57
144A	594		219A	183
145A	299		220B	87
146A	62		221B	163
147A	75		222A	112
148A	123		223A	50
149A	167		224A	67
150A	96		225B	342
151A	124		226A	176
152A	31		227B	146
153A	118		228A	79
154A	91		229AA	496
155B	420		229AB	238
156A	170		230AA	185
157A	258		230AB	280
158A	864		231AA	92
159A	125		231AB	87
160B	62		232B	85
161A	81		233A	83
162A	150		234B	947
163B	1852		235B	404
164A	99		236A	158
165A	81		237B	193
166A	144		238A	95
167B	70		239A	68
168B	164		240B	75
169B	104		241A	121
170B	118		242B	1111
171A	94		243A	62
172A	98		244A	63
173A	252		245B	333
174A	173		246A	220
175A	151		247A	242
176B	130		248B	48

177B	118		249B	68
178A	116		250B	108
179A	144		251B	182
180A	31		252B	292
181A	94		253A	146
182A	124		254A	199
183A	76		255A	73
184A	92		256B	74
185A	165		257A	105
186A	120		258B	80
187A	29		259B	111
188A	100		260A	58
189A	49		261C	74
190A	31		261D	187
191B	109		262B	97
192A	116		263AA	235
193B	52		263BA	127

Быстрый эффект у крыс со спонтанной гипертензией (SHR).

Крысам со спонтанной гипертензией (SHR, самцы, Charles River) имплантировали телеметрическое устройство DSI TA11PA-C40 (Data Sciences, Inc., St. Paul, MN) под анестезией изофлураном или кетамин/метомидином. Катетер телеметрического блока вводили в нисходящую аорту через бедренную артерию и телеметрическое устройство имплантировали подкожно в область левого бока. Животным позволяли восстанавливаться после хирургического вмешательства в течение 14 суток перед началом каких-либо исследований. Сигналы кровяного давления, частоты сердечных сокращений и активности от бодрствующих свободно перемещающихся крыс непрерывно регистрировали в течение 30 с каждые 10 мин. В сутки перед введением соединения одну оральную дозу носителя (10% Transcutol/20% Cremophor/70% вода) вводили всем животным, чтобы устанавливать контрольные данные базового уровня. Эффект снижения кровяного давления, оказываемый соединением (ПО) или носителем, оценивали после одного перорального зондового введения. Данные собирали в виде часовых усредненных значений, а изменения кровяного давления вычисляли посредством вычитания данных контрольного базового уровня на часовой основе. Животных содержали на нормальной диете с 12-часовым циклом света-темноты.

Предоставлены максимальные пиковые снижения систолического кровяного давления (SBP) у SHR при конкретной Р.О. дозе (мрк, миллиграммы на килограмм) для следующих соединений из примеров.

Категория А = снижение SBP у SHR 5-25 мм рт. ст.;

Категория В = снижение SBP у SHR 25-40 мм рт. ст.;

Категория С = снижение SBP у SHR >40 мм рт. ст.

Таблица 24

ПРИМЕР	Доза (P.O., мрк)	Категория
2A	3	A
5BA	3	B
7A	3	A
9B	3	A
10B	3	A
13B	3	A
14B	3	A
21B	3	A
22A	3	A
27B	1	A
33B	3	B
34AA	3	A
34AB	1	A
38B	3	A
44B	3	C
45B	3	B
46B	3	A
52B	3	A
58B	3	A
59B	3	A
70B	3	A
76B	3	B
77B	1	C
79B	3	A
82B	3	A
84A	1	C
86A	1	A
89B	3	B
90B	1	B
92B	0, 3	A
121B	3	A

Быстрый эффект при индуцированной гипоксией легочной гипертензии у крыс после интратрахеального введения.

Самцам крыс Charles River Sprague-Dawley (CD) массой приблизительно 350 г имплантировали HD-S21 двойные телеметрические манометрические передатчики (Data Sciences International (DSI)) в легочную артерию и бедренную артерию. Этот передатчик делает возможным одновременное измерение как легочных, так и системных параметров гемодинамики у одного и того же животного. После 7-10 суток периода послеоперационного восстановления животных подвергали воздействию нормобарической гипоксической (10% кислород) среды с использованием Higher Peak Mountain Air Generator (MAG 10), соединенного с модифицированной клеткой для грызунов через подогнанный впускной порт. Кислород (10%), температуру, влажность и CO₂ контролировали в пределах нормального диапазона, и животных содержали в 12-часовом цикле света-темноты при свободном доступе к пище и воде. После двух недель воздействия гипоксической среды с 10% O₂ показания систолического легочного артериального давления возрастали от ~25 мм рт. ст. до больше чем 50 мм рт. ст. Используя усредненный 48-часовой базовый уровень, животных с показаниями между 50 и 110 мм рт. ст. (стандартное отклонение меньше 10 мм рт. ст) и минимальными изменениями в систолическом системном кровяном давлении вводили в исследование. Животных использовали не более чем в двух исследованиях в неделю в течение 4 недель с минимальным вымыванием в течение 2 суток между дозами тестового средства.

Соединение или носитель вводили интратрахеально под легкой анестезией изофлураном (5% в кислороде; скорость потока 2,0 л/мин в течение 3 мин). В состоянии анестезии крыс помещали на наклон-

ный интубационный столик в положении лежа на спине и визуализировали трахею с использованием небольшого ларингоскопа. Затем животные получали 0,5 мл/кг носителя или 0,5 мл/кг носителя, содержащего соединение, которые интратрахеально доставляли через микрораспылитель с использованием Penn-Century Microsprayer® с иглой 3" (модель IA-1B-GP), прикрепленной к 1 мл шприцу высокого давления (Penn Century, модель B-SYR-PL1000) (Penn-Century, Philadelphia, PA). Наконечник Microsprayer® вставляли в трахею вплоть до точки, в которой изгиб иглы находился близко к кончику морды, что располагает кончик Microsprayer® перед килем (бифуркацией трахеи на бронхи). После доставки дозы животное помещали на спину в домашней клетке для восстановления.

Непрерывно регистрировали гемодинамические измерения и показания консолидировали в часовые скользящие средние. Каждое животное получало носитель в сутки 1, после чего следовал носитель или тестовое средство в сутки 2. Изменение относительно базового уровня носителя вычисляли посредством вычитания часового ответа на носитель в сутки 1 из часового ответа в сутки 2 и данные группы лечения выражали в виде среднего \pm SEM.

Снижение систолического кровяного давления (SBP) и систолического легочного артериального давления (PAP) измеряли при конкретной ИТ дозе (мрк, миллиграммы на килограмм) для следующих соединений из примеров. Соединения в табл. 25 достигали минимального снижения PAP ≥ 15 мм рт. ст. для соответствующего снижения в перечисленном SBP.

Категория А = снижение SBP 0-5 мм рт. ст.;

Категория В = снижение SBP 5-10 мм рт. ст.;

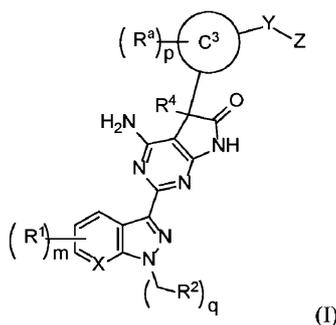
Категория С = снижение SBP >10 мм рт. ст..

Таблица 25

ПРИМЕР	Доза (ИТ, мрк)	Категория
2А	0,03 мрк	А
3А	0,01 мрк	А
7А	0,1 мрк	В
10В	0,01 мрк	А
11В	0,03 мрк	В
12В	0,1 мрк	В
21В	0,03 мрк	А
46В	0,03 мрк	А
47В	0,03 мрк	А
51В	0,01 мрк	А
63А	0,01 мрк	А
77В	0,03 мрк	А
80ВА	0,1 мрк	В
81В	0,03 мрк	В
84А	0,03 мрк	А
92В	0,03 мрк	А
95В	0,03 мрк	А
112В	0,01 мрк	А
119В	0,03 мрк	А
127А	0,03 мрк	А
160В	0,01 мрк	В
163В	0,03 мрк	С
185А	0,01 мрк	А
195А	0,01 мрк	В
202А	0,01 мрк	А
220В	0,01 мрк	В
222А	0,01 мрк	В
235В	0,01 мрк	А
239А	0,01 мрк	А

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где
X представляет собой C(H) или N;
каждый R¹ независимо представляет собой галогено, гидроксид, C₁-C₃-алкил, C₃-C₆-циклоалкил или -O-C₁-C₃-алкил;

R² представляет собой:

(a) C₁-C₆-алкил, где указанный C₁-C₆-алкил в R² является незамещенным или замещенным с помощью от 1 до 6 заместителей, независимо выбранных из фтора или -O-C₁-C₃-алкила;

(b) кольцо C², где кольцо C² представляет собой:

(i) C₃-C₁₂-циклоалкил;

(ii) фенил;

(iii) 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, который содержит от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O или S; или

(iv) 5- или 6-членный моноциклический гетероцикл, который содержит от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O или S;

где кольцо C² является незамещенным или замещенным с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из галогено, циано, C₁-C₃-алкила, -O-C₁-C₃-алкила или оксо;

R⁴ представляет собой C₁-C₆-алкил, CF₃ или C₃-C₆-циклоалкил;

кольцо C³ представляет собой:

(a) фенил;

(b) 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 9-10-членный бициклический гетероарил, который содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O или S;

(c) 5- или 6-членный моноциклический гетероцикл, который содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O или S; или

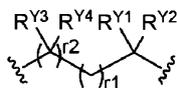
(d) C₃-C₆-циклоалкил;

каждый R^a независимо выбирают из галогено, циано, C₁-C₃-алкила, -O-C₁-C₃-алкила, оксо или гидроксид;

Y представляет собой:

(a) связь;

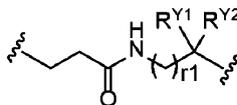
(b) группу формулы



где R^{Y1} и R^{Y2} независимо представляют собой H, C₁-C₃-алкил, гидроксид, фтор, C₁-C₃-гидроксиалкил или амино или, альтернативно, R^{Y1} и R^{Y2} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃-C₆-циклоалкил;

R^{Y3} и R^{Y4} независимо представляют собой H, C₁-C₃-алкил, гидроксид, фтор или C₁-C₃-гидроксиалкил или, альтернативно, R^{Y3} и R^{Y4} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃-C₆-циклоалкил;

(c) группу формулы



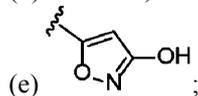
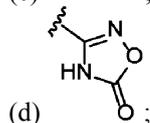
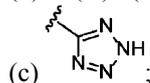
(d) кольцо A^H, где кольцо A^H представляет собой C₃-C₆-циклоалкил или фенил, где кольцо A^H является незамещенным или замещенным с помощью от 1 до 3 фрагментов, независимо выбранных из галогено или C₁-C₃-алкила;

(e) группу -CH=CH- или

(f) группу

Z представляет собой:

- (a) $-\text{CO}_2\text{H}$;
 (b) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{OH}$;



- (f) $-\text{SO}_3\text{H}$;

(g) $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ или

(h) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$;

m представляет собой 0, 1 или 2;

p представляет собой 0, 1, 2 или 3;

q представляет собой 0 или 1;

r1 представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

r2 представляет собой 0 или 1.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо C^3 представляет собой:

(a) фенил;

(b) 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, который содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O или S;

(c) 5- или 6-членный моноциклический гетероцикл, который содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O или S; или

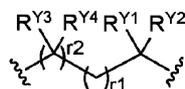
(d) C_3 - C_6 -циклоалкил;

каждый R^a независимо выбирают из галогено, циано, C_1 - C_3 -алкила, $-\text{O}-\text{C}_1$ - C_3 -алкила или оксо;

Y представляет собой:

(a) связь;

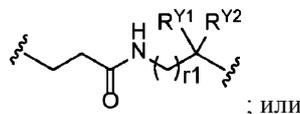
(b) группу формулы



где $\text{R}^{\text{Y}1}$ и $\text{R}^{\text{Y}2}$ независимо представляют собой H, C_1 - C_3 -алкил, гидрокси, фтор или C_1 - C_3 -гидроксиалкил или, альтернативно, $\text{R}^{\text{Y}1}$ и $\text{R}^{\text{Y}2}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 -циклоалкил;

$\text{R}^{\text{Y}3}$ и $\text{R}^{\text{Y}4}$ независимо представляют собой H, C_1 - C_3 -алкил, гидрокси, фтор или C_1 - C_3 -гидроксиалкил или, альтернативно, $\text{R}^{\text{Y}3}$ и $\text{R}^{\text{Y}4}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 -циклоалкил;

(c) группу формулы



(d) кольцо A^{H} , где кольцо A^{H} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил или фенил, где кольцо A^{H} является незамещенным или замещенным с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из галогено или C_1 - C_3 -алкила.

3. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, где q представляет собой 1 и R^2 представляет собой C_2 - C_3 -алкил который является незамещенным или замещенным с помощью от 1 до 5 фторов.

4. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, где

q представляет собой 1;

R^2 представляет собой кольцо C^2 ;

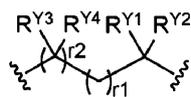
кольцо C^2 представляет собой фенил, циклогексил, адамантил, пиридил или тетрагидропиридил;

где кольцо C^2 является незамещенным или независимо замещенным с помощью от 1 до 3 фторов или метилов.

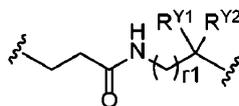
5. Соединение по любому одному из пп.1-4 его или фармацевтически приемлемая соль, где кольцо C^3 представляет собой фенил, тиазолил, оксазолил, оксадиазолил, триазолил или пиридил.

6. Соединение по любому одному из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y пред-

ставляет собой группу формулы



7. Соединение по любому одному из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой группу формулы



8. Соединение по п.6 или его фармацевтически приемлемая соль, где

r1 представляет собой 1;

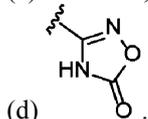
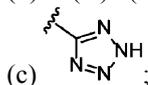
r2 представляет собой 0;

R^{Y1} и R^{Y2} независимо представляют собой H или C₁-C₃-алкил.

9. Соединение по любому одному из пп.с 1 до 8 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой:

(a) CO₂H;

(b) -C(O)N(H)OH;



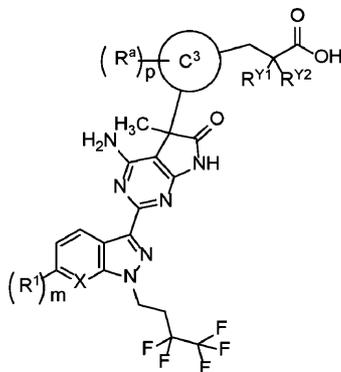
10. Соединение по п.9 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой -CO₂H.

11. Соединение по любому одному из пп.1-10, в котором X представляет собой C(H).

12. Соединение по любому одному из пп.1-10, в котором X представляет собой N.

13. Соединение по любому одному из пп.1-12, в котором R⁴ представляет собой метил или циклопропил.

14. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы (I) имеет формулу (IA)



IA

в которой X представляет собой C(H) или N;

R¹ представляет собой метил или галогено;

C³ представляет собой фенил или тиазолил;

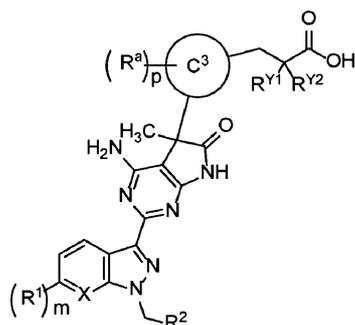
R^a представляет собой метил, циано или галогено;

R^{Y1} и R^{Y2} независимо представляют собой H или метил;

m представляет собой 0 или 1;

r представляет собой 0 или 1.

15. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы (I) имеет формулу (IB)



IV

в которой X представляет собой C(H) или N;

R¹ представляет собой метил или галогено;

R² представляет собой кольцо C², где кольцо C² представляет собой:

(i) C₃-C₁₂-циклоалкил;

(ii) фенил;

(iii) 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, который содержит от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O или S; или

(iv) 5- или 6-членный моноциклический гетероцикл, который содержит от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O или S;

где кольцо C² является незамещенным или замещенным с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из галогено, циано, C₁-C₃-алкила, -O-C₁-C₃-алкила или оксо;

кольцо C³ представляет собой фенил, тиазолил или оксазолил;

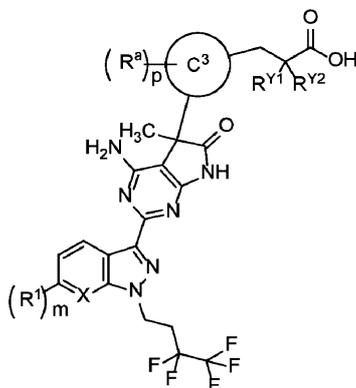
R^a представляет собой метил, циано или галогено;

R^{Y1} и R^{Y2} независимо представляют собой H или метил;

m представляет собой 0 или 1;

p представляет собой 0 или 1.

16. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы (I) имеет формулу (IA)



IA

в которой X представляет собой C(H) или N;

R¹ представляет собой галогено;

кольцо C³ представляет собой фенил, тиазолил, оксазолил или бензотиазолил;

R^a представляет собой метил, циано или галогено;

R^{Y1} и R^{Y2} независимо представляют собой H, метил или амино;

m представляет собой 0 или 1;

p представляет собой 0 или 1.

17. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой:

3-(2-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту;

3-(2-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту;

3-(2-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту;

3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-бромфенил)пропановую кислоту;

3-{4-[4-амино-2-{6-хлор-1-[(4-метилциклогексил)метил]-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} фенил} пропановую кислоту;

3-{4-[4-амино-2-{6-хлор-1-[тетрагидро-2H-пиран-2-илметил]-1H-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-

2-[5-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-оксо-1,3,4-оксадиазол-3(2Н)-ил]-2-метилпропановую кислоту;

(3-(4-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} фенил)пропаноил)глицин;

2-(3-(4-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} фенил)пропанамидо)-2-метилпропановую кислоту;

(3-(4-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} фенил)пропаноил)-D-аланин;

(3-(4-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} фенил)пропаноил)-L-аланин;

(2R)-2-(3-(4-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} фенил)пропанамидо)бутановую кислоту;

(2S)-2-(3-(4-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} фенил)пропанамидо)бутановую кислоту;

(3-(4-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} фенил)пропаноил)-D-серин;

(3-(4-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} фенил)пропаноил)-D-треонин;

N-(2(Н-тетразол-5-ил)метил)-3-(4-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} фенил)пропанамид;

3-(4-{4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пропановую кислоту;

3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-5-гидрокси-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} фенил)пропановую кислоту;

3-{4-[4-амино-2-(1-бутил-6-метил-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} фенил} пропановую кислоту;

4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-5-{4-[2-(2Н-тетразол-5-ил)этил]фенил}-5,7-дигидро-6Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он;

4-(4-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} фенил)бутановую кислоту;

(4-{4-амино-2-[1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} фенил)уксусную кислоту;

4-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} фенил)бутановую кислоту;

4-(4-{4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} фенил)уксусную кислоту;

2-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} фенил)уксусную кислоту;

2-(4-{4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} фенил)уксусную кислоту;

3-(6-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} пиридин-3-ил)пропановую кислоту;

3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-цианофенил)пропановую кислоту;

3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-метилфенил)пропановую кислоту или

3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-гидроксифенил)пропановую кислоту.

18. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой:

3-(2-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту;

3-(4-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} фенил)пропановую кислоту;

3-(3-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} фенил)-2,2-диметилпропановую кислоту;

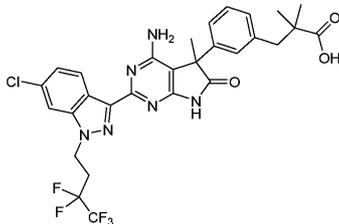
3-(2-{4-амино-2-[6-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту;

3-(2-{4-амино-5-метил-6-оксо-2-[1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту;

3-{2-[4-амино-2-{6-хлор-1-{3-фторпиридин-2-ил}метил}-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-

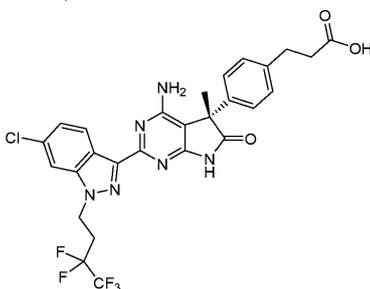
дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-1,3-оксазол-4-ил}-2,2-диметилпропановую кислоту;
 3-(2-{4-амино-2-[6-хлор-1-(3-фторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-5-метил-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту;
 3-(2-{4-амино-2-[1-(2,3-дифторбензил)-6-фтор-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту или
 3-(2-{4-амино-2-[1-(циклогексилметил)-6-фтор-1Н-индазол-3-ил]-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-1,3-оксазол-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота.

19. Соединение по п. 1, представляющее собой



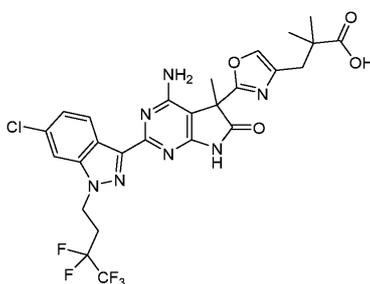
или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Соединение по п. 1, представляющее собой



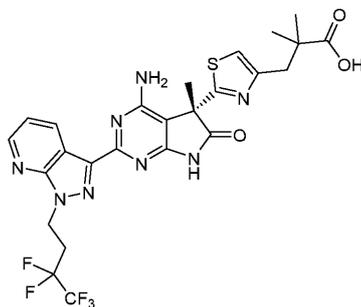
или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Соединение по п. 1, представляющее собой



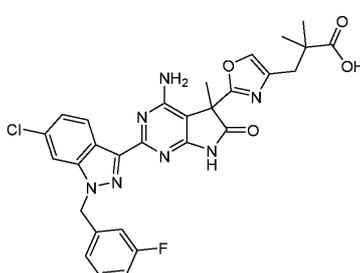
или его фармацевтически приемлемая соль.

22. Соединение по п. 1, представляющее собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Соединение по п. 1, представляющее собой



щемся в этом пациенту.

34. Способ по п.33, где легочная гипертензия представляет собой легочную артериальную гипертензию.

35. Способ лечения сердечной недостаточности, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-27 или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом пациенту.

36. Применение соединения по любому из пп.1-27 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения состояния, выбранного из сердечно-сосудистого заболевания, фиброза, нарушения эректильной функции, астмы, острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS), хронической почечной недостаточности, серповидноклеточной анемии, склеродермии, синдрома Рейно, диабета, диабетической ретинопатии, цирроза печени, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), острого повреждения легких или интерстициального заболевания легких.

37. Применение по п.36, где сердечно-сосудистое заболевание представляет собой нарушение эндотелиальной функции, нарушение диастолической функции, атеросклероз, гипертензию, сердечную недостаточность, легочную гипертензию группы I-IV по ВОЗ, стабильную и нестабильную стенокардию, тромбоз, рестеноз, инфаркт миокарда, инсульт, сердечную декомпенсацию.

38. Применение по п.36, где фиброз представляет собой кистозный фиброз, фиброз легких.

39. Применение соединения по любому из пп.1-27 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения легочной гипертензии.

40. Применение по п.39, где состояние представляет собой легочную артериальную гипертензию.

41. Применение по п.39, где состояние представляет собой легочную гипертензию группы III по ВОЗ.

42. Применение по п.39, где состояние представляет собой легочную гипертензию группы IV по ВОЗ.

