

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201991600** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.03.10

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

(22) Дата подачи заявки
2018.02.01

(54) **СОЕДИНЕНИЯ, МОДУЛИРУЮЩИЕ АРИЛУГЛЕВОДОРОДНЫЙ РЕЦЕПТОР (AhR)**

(31) **17000157.2**

(72) Изобретатель:

(32) **2017.02.01**

**Штенек Кристоф, Дойшле Ульрих,
Альберс Михаэль, Хоффманн Томас
(DE)**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2018/052538**

(87) **WO 2018/141855 2018.08.09**

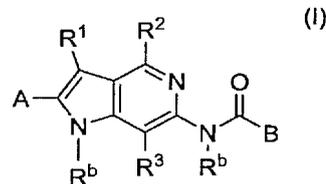
(74) Представитель:

(71) Заявитель:

**ФЕНЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ АГ
(DE)**

Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям, которые могут действовать как модуляторы арилугледородного рецептора (AhR), в частности как антагонисты AhR. Кроме того, настоящее изобретение относится к применению указанных соединений для лечения и/или предотвращения заболеваний и/или состояний посредством связывания указанного арилугледородного рецептора указанными соединениями.



201991600
A1

201991600
A1

СОЕДИНЕНИЯ, МОДУЛИРУЮЩИЕ АРИЛУГЛЕВОДОРОДНЫЙ РЕЦЕПТОР (AHR)

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые могут действовать как модуляторы арилуглеводородного рецептора (AhR) и, в частности, как антагонисты AhR.

- 5 Кроме того, настоящее изобретение относится к применению указанных соединений для лечения и/или предотвращения заболеваний и/или состояний посредством связывания указанного арилуглеводородного рецептора указанными соединениями.

Арилуглеводородный рецептор (AhR) представляет собой лиганд-модулируемый транскрипционный фактор, принадлежащий к основному семейству «спираль-петля-спираль» PAS (гомологичный домен Per-Arnt-Sim), который экспрессируется в
10 большинстве тканей у мышей и людей, и про который известно, что он опосредует ряд токсических воздействий, оказываемых 2,3,7,8-тетрахлордибензо-п-диоксином (TCDD), у мышей. Белок AhR локализован в цитоплазме эукариотических клеток в комплексах с HSP90 и другими белками. Связывание агонистических лигандов, например, TCDD,
15 приводит к диссоциации AhR из указанного комплекса с HSP90, транспортировке к ядру и ассоциации с его гетеродимерным партнером ARNT. Этот гетеродимерный комплекс может связываться с элементами ответа AhR, расположенными в промоторных областях генов, например, CYP1A1, CYP1B1, ALDH3A1, NQO1, UGT1A1 и т. д., и индуцирует транскрипцию таких генов в случае очень сильных и эффективных агонистов AhR, таких
20 как TCDD.

Регулируя экспрессию генов, участвующих в трансформации ксенобиотических веществ (например, CYP1A1), AhR играет важную роль в устранении токсического действия ксенобиотических веществ в печени и кишечнике, которые являются важными местами экспрессии AhR. Такая активность может лежать в основе некоторых описанных
25 эффектов химиопрофилактики и подавления опухолей, оказываемых AhR. С другой стороны, известно, что CYP1A1 метаболизирует некоторые проканцерогены, такие как бензо(а)пирен, до ДНК-реактивных интермедиатов, приводящих к мутагенезу и образованию опухолей (Murray et al. Nat Rev Cancer. 2014 Dec;14(12):801-14; Safe et al Toxicol Sci. 2013 Sep;135(1):1-16).

- 30 В моделях рака у мышей нокаунт AhR обычно приводит к снижению пролиферации и/или инвазии и миграции линий раковых клеток, а сверхэкспрессия конститутивно активного AhR in vivo приводит к усилению рака желудка и печени (Safe et al Toxicol Sci. 2013 Sep;135(1):1-16).

AhR относительно сильно экспрессируется в эпителиальных тканях кишечника, легочном эпителии и коже. В этих тканях экспрессия AhR особенно высока в клетках лимфоидного происхождения, таких как Т-клетки, дендритные клетки, клетки Лангерганса, макрофаги, тучные клетки и т.д. Одна из возможных функций в этих компартментах заключается в интеграции сигналов от комменсальных микробиомов кишечника, легких и кожи, которые, как известно, производят разнообразные смеси индольных модуляторов AhR, которые, как считается, уравнивают ответы иммунной системы на микробиом (Bessede et al., *Nature*. 2014 Jul 10; 511(7508):184-90, Zelante et al. *Immunity*. 2013 Aug 22;39(2):372-85, Romani et al., *Eur J Immunol*. 2014 Nov;44(11):3192-200).

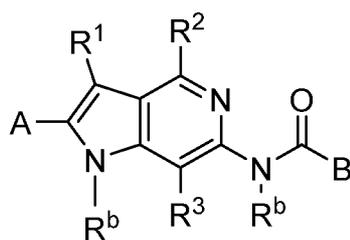
Было обнаружено, что экспрессия AhR является конститутивно активной при раке предстательной железы человека на поздних стадиях (Richmond et al., 2014, *PLoS ONE* 9(4): e95058), AhR сверхэкспрессируется при раке молочной железы (Li et al., *Int J Clin Exp Pathol*. 2014 Oct 15;7(11):7931) и раке поджелудочной железы (Koliopoulos et al., *Oncogene*. 2002 Sep 5;21(39):6059-70). Модуляция активности пути AhR низкомолекулярными модуляторами может быть полезна для лечения некоторых из этих разрушительных заболеваний, варианты лечения которых очень ограничены.

В недавно опубликованной заявке на патент США 2016/01752278 на имя попечителей Бостонского университета (Trustees of Boston University) описаны новые низкомолекулярные агенты, характеризующиеся как модуляторы AhR, для ингибирования пролиферации раковых клеток, инвазии опухолевых клеток и метастазирования.

Модуляторы AhR и, в частности, модуляторы с преимущественно антагонистической активностью могут быть полезны в качестве лекарственных средств для лечения солидных опухолей (например, рака поджелудочной железы, рака простаты, рака молочной железы, рака толстой кишки).

Задача настоящего изобретения заключается в обеспечении соединений, обладающих AhR-антагонистической активностью, которые можно применять для лечения и/или предотвращения заболеваний, опосредованных AhR.

Указанная задача решена с помощью соединения формулы (I), энантиомера, диастереомера, таутомера, сольвата, пролекарства или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения:



(I)

где:

А и В независимо выбраны из 6-10-членного моно- или бициклического арила и 5-10-членного моно- или бициклического гетероарила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где арил и гетероарил являются незамещенными или замещены 1-7 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C₁₋₆-алкила, O-C₁₋₆-алкила, C(O)OR^a, OC(O)R^a, S(O)-C₁₋₆-алкила, S(O)₂-C₁₋₆-алкила, N(R^a)₂, C(O)N(R^a)₂, NR^aC(O)-C₁₋₆-алкила, S(O)₂N(R^a)₂, NR^aS(O)₂-C₁₋₆-алкила и C₃₋₆-циклоалкила, где указанные алкил и циклоалкил являются незамещенными или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃-алкила, OH, CN и оксо; или

где два заместителя в указанной арильной или гетероарильной группе совместно с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать 5-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, где указанное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещено 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆-алкила и галоген-C₁₋₆-алкила;

каждый из R¹, R² и R³ независимо выбран из водорода, галогена, C₁₋₃-алкила, галоген-C₁₋₃-алкила, OH, O-C₁₋₃-алкила и CN;

R^a представляет собой водород или C₁₋₆-алкил, и

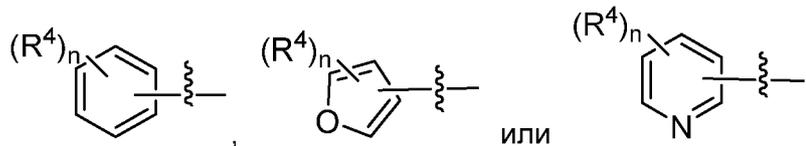
R^b представляет собой водород или C₁₋₆-алкил.

В другом варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации R^b в соединении формулы (I) представляет собой водород.

В другом варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше и ниже вариантов реализации А в соединении формулы (I) замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-

галогеналкила, CN, SO₂CH₃, C(O)OR^a, C(O)N(R^a)₂ и C₃₋₆-циклоалкила, который является незамещенным или замещен C₁₋₃-алкилом или галоген-C₁₋₃-алкилом.

В другом варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации А в соединении формулы (I) 5 представляет собой



где:

R⁴ независимо представляет собой галоген, OH, CN, C₁₋₆-алкил, O-C₁₋₆-алкил, C(O)OR^a, OC(O)R^a, S(O)-C₁₋₆-алкил, S(O)₂-C₁₋₆-алкил, N(R^a)₂, C(O)N(R^a)₂, S(O)₂N(R^a)₂ и C₃₋₆- 10 циклоалкил,

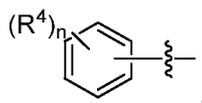
где указанные алкил и циклоалкил являются незамещенными или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃-алкила, галоген-C₁₋₃-алкила, OH, CN и оксо;

R^a представляет собой водород или C₁₋₆-алкил; и

15 n равно от 0 до 5.

В более предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше и ниже вариантов реализации n равно от 1 до 5 и R⁴ независимо выбран из галогена, C₁₋₆-алкила, галоген-C₁₋₆-алкила и C₃₋₆-циклоалкила, который является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо 20 выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃-алкила или галоген-C₁₋₃-алкила.

В другом варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации А в соединении формулы (I) представляет собой



25 где:

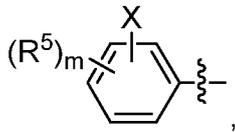
R⁴ независимо представляет собой галоген, OH, CN, C₁₋₆-алкил, O-C₁₋₆-алкил, C(O)OR^a, OC(O)R^a, S(O)-C₁₋₆-алкил, S(O)₂-C₁₋₆-алкил, N(R^a)₂, C(O)N(R^a)₂, S(O)₂N(R^a)₂ и C₃₋₆-циклоалкил, где указанные алкил и циклоалкил являются незамещенными или замещены

1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃-алкила, галоген-C₁₋₃-алкила, OH, CN и оксо;

R^a представляет собой водород или C₁₋₆-алкил, и

n равно от 0 до 5.

- 5 В другом варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации А в соединении формулы (I) представляет собой



где:

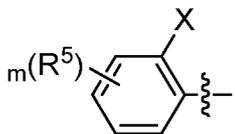
- 10 X представляет собой галоген, C₁₋₆-алкил или циклопропил,

где указанные алкил и циклоалкил являются незамещенными или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃-алкила и галоген-C₁₋₃-алкила;

R⁵ независимо представляет собой галоген или CN; и

- 15 m равно от 0 до 4.

В другом варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации А в соединении формулы (I) представляет собой



- 20 где X представляет собой CH₃, CH₂CH₃, CHF₂ или CF₃;

R⁵ независимо представляет собой галоген или CN; и

m равно от 0 до 4.

В другом варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации В в соединении формулы (I)

- 25 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, который является незамещенным или замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C₁₋

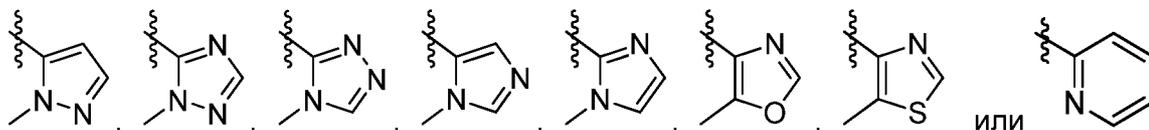
6-алкила, O-C₁₋₆-алкила, C(O)OR^a, OC(O)R^a, S(O)-C₁₋₆-алкила, S(O)₂-C₁₋₆-алкила, N(R^a)₂, C(O)N(R^a)₂, NR^aC(O)-C₁₋₆-алкила, S(O)₂N(R^a)₂, NR^aS(O)₂-C₁₋₆-алкила или C₃₋₆-циклоалкила, где указанные алкил и циклоалкил являются незамещенными или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃-алкила, галоген-C₁₋₃-алкила, OH, CN и оксо; и

R^a представляет собой водород или C₁₋₆-алкил.

В другом варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше и ниже вариантов реализации В в соединении формулы (I) представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, который является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, галоген-C₁₋₆-алкила и C₃₋₆-циклоалкила.

В другом варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше и ниже вариантов реализации В в соединении формулы (I) представляет собой 9- или 10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, который является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, галоген-C₁₋₆-алкила и C₃₋₆-циклоалкила, или В представляет собой 6- или 10-членный арил, который является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и C₁₋₆-алкила.

В другом варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации В в соединении формулы (I) представляет собой

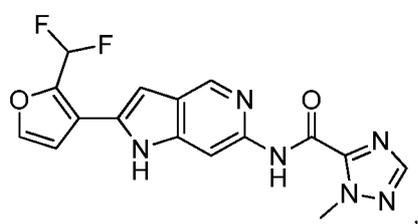
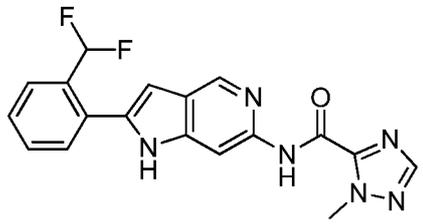
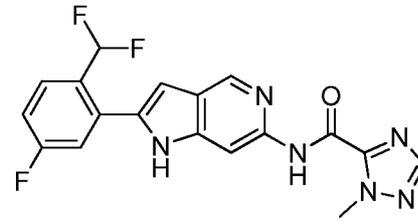
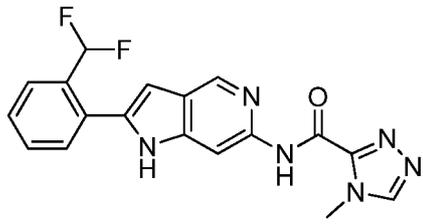
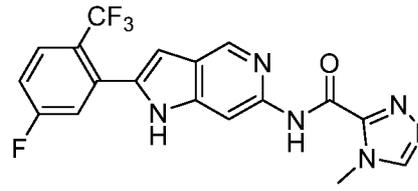
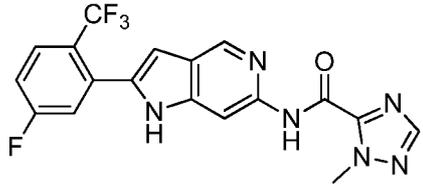
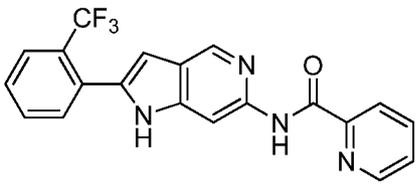
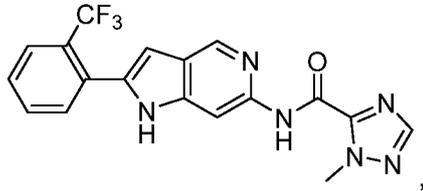
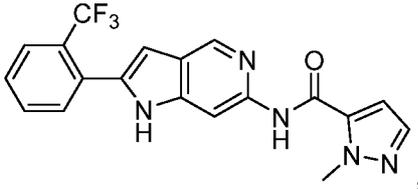
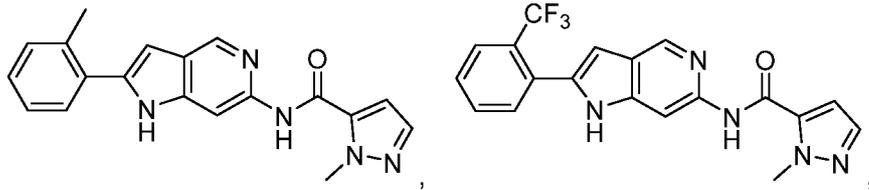


25

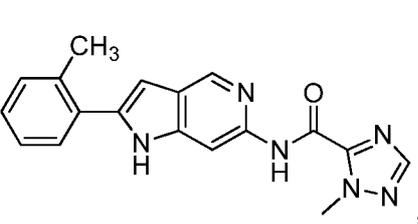
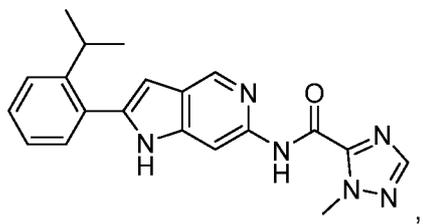
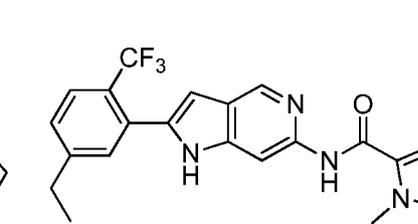
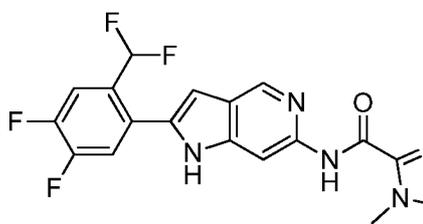
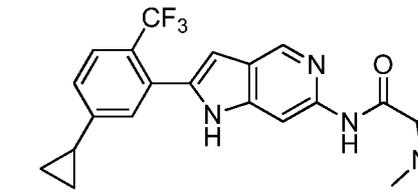
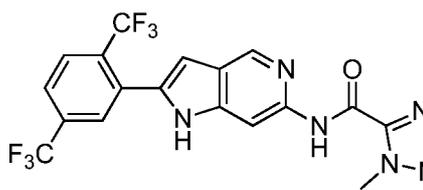
В другом варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации каждый из R¹, R² и R³ в соединении формулы (I) представляет собой водород.

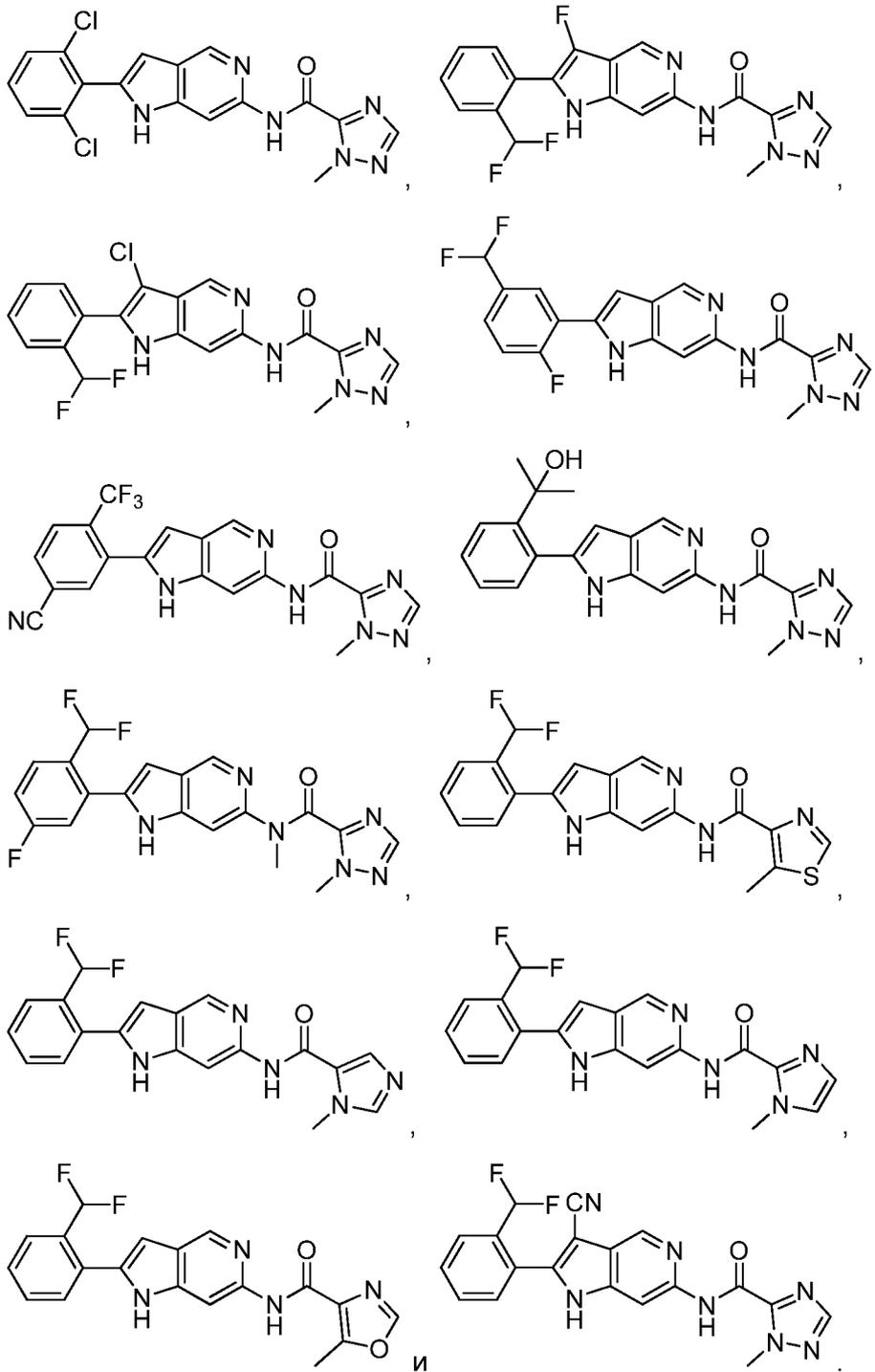
В другом варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше и ниже вариантов реализации соединение формулы (I) выбрано из

30

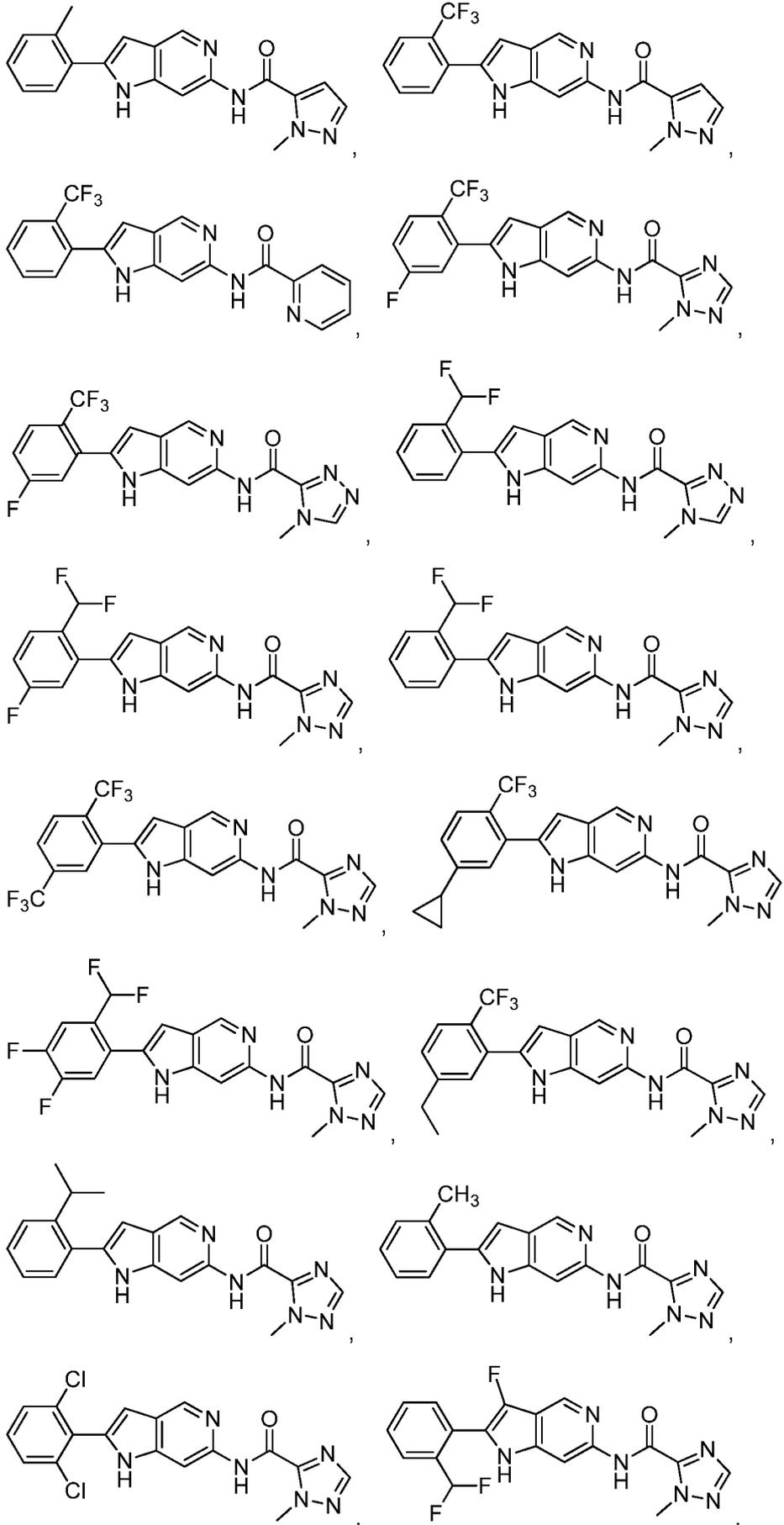


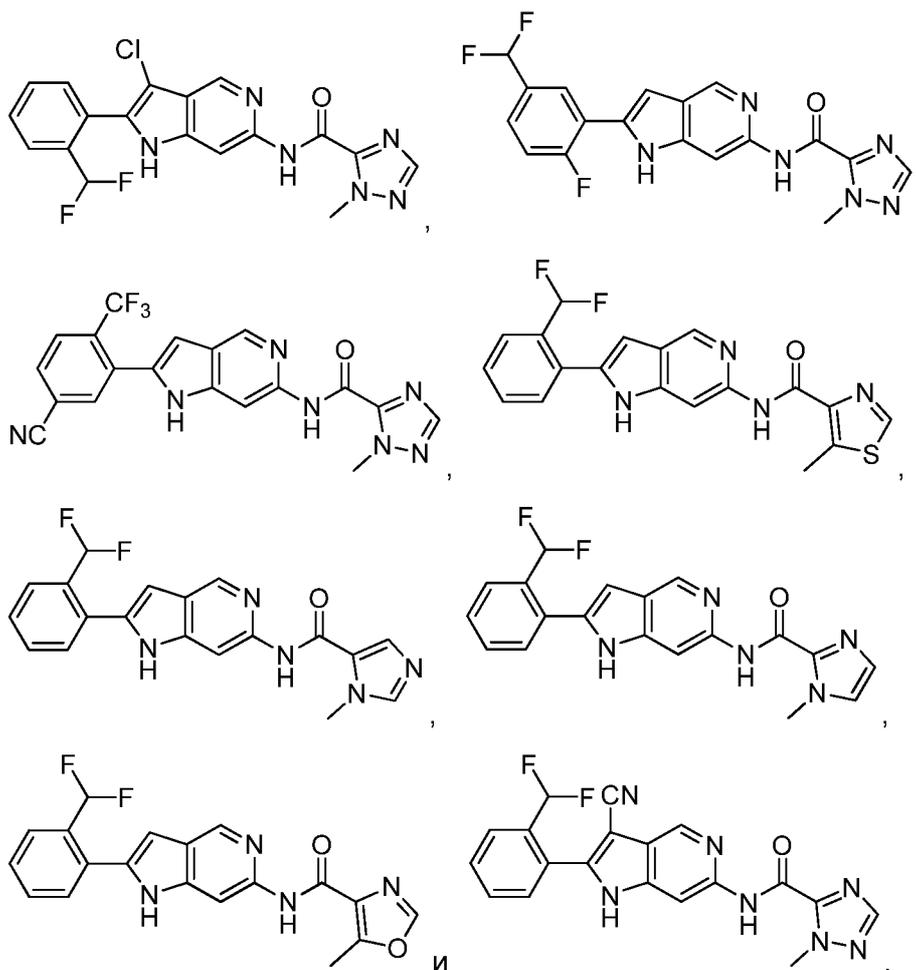
5





В другом варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше и ниже вариантов реализации соединение формулы (I) выбрано из





5

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) и физиологически приемлемое вспомогательное вещество.

10 В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) для применения в качестве лекарственного средства.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение и физиологически приемлемое вспомогательное вещество, для применения для предотвращения и/или лечения заболевания или состояния, опосредованного арилуглеводородным рецептором (AhR).

15

В другом варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше и ниже вариантов реализации указанное заболевание или состояние, опосредованное арилуглеводородным рецептором (AhR), представляет собой рак.

В другом варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше и ниже вариантов реализации соединения формулы (I) вводится совместно с одним или более терапевтическими агентами для лечения рака, выбранными из группы, состоящей из агента PD-1, агента PD-L1, агента CTLA-4, ингибитора IDO1, химиотерапевтического агента, противораковой вакцины и цитокиновой терапии, или указанное соединение вводят под действием излучения.

Соединения согласно настоящему изобретению имеют общую химическую структуру в соответствии с формулой (I) по п. 1.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше и ниже вариантов реализации настоящее изобретение относится к энантиомеру, диастереомеру или фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I).

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации A в соединении формулы (I) представляет собой 6-членный арил или 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где арил и гетероарил являются незамещенными или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, галогена, C₁₋₆-алкила и C₃₋₆-циклоалкила, где указанные алкил и циклоалкил являются незамещенными или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁₋₆-алкила.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации A в соединении формулы (I) представляет собой 6-членный арил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, галогена, C₁₋₆-алкила и C₂₋₆-циклоалкила, где указанные алкил и циклоалкил являются незамещенными или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁₋₆-алкила.

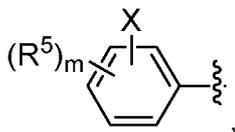
В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации A в соединении формулы (I) представляет собой 6-членный арил или 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где указанные арил и гетероарил являются незамещенными или замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆-алкила и галоген-C₁₋₆-алкила.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации A в соединении формулы

(I) представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий от 1 до 3 атомов азота, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, галогена, C₁₋₆-алкила, O-C₁₋₆-алкила и C₃₋₆-циклоалкила, где указанные алкил и циклоалкил являются незамещенными или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁₋₆-алкила.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации A в соединении формулы (I) представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, галогена, C₁₋₆-алкила и C₃₋₆-циклоалкила, где указанные алкил и циклоалкил являются незамещенными или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁₋₆-алкила.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации A в соединении формулы (I) представляет собой



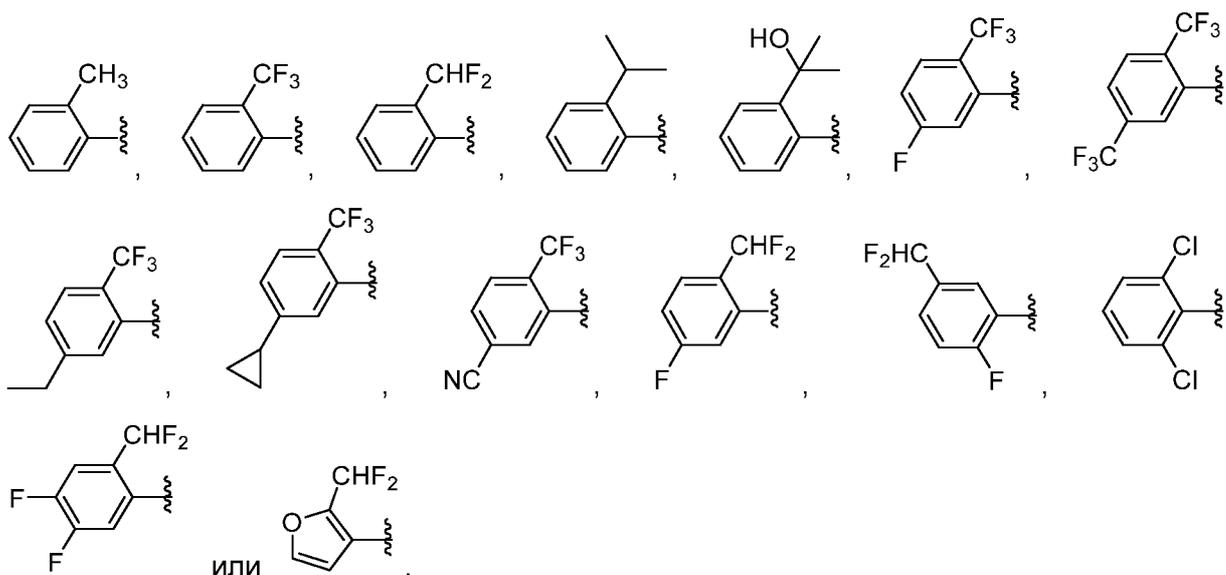
где:

X представляет собой CH₃, CH₂CH₃, CHF₂ или CF₃;

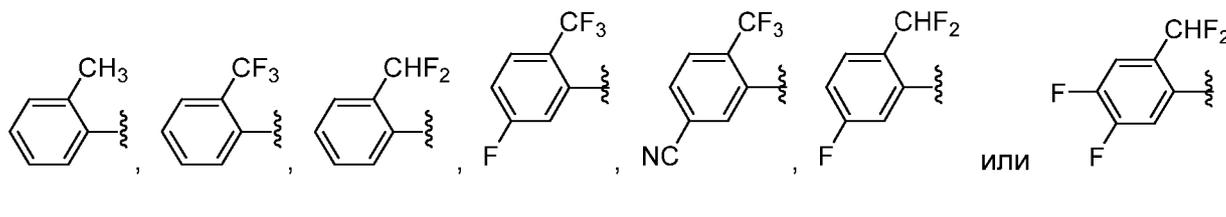
R⁵ независимо представляет собой галоген или CN; и

m равно от 0 до 4.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации A в соединении формулы (I) представляет собой



5 В более предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше и ниже вариантов реализации А в соединении формулы (I) представляет собой



10 В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации В в соединении формулы (I) представляет собой 5-10-членный моно- или бициклический гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, который является незамещенным или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, галогена, C₁₋₆-алкила и C₃₋₆-циклоалкила, где указанные алкил и циклоалкил являются незамещенными или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁₋₆-алкила.

20 В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации В в соединении формулы (I) представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, который является незамещенным или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, галогена, C₁₋₆-алкила

и C_{3-6} -циклоалкила, где указанные алкил и циклоалкил являются незамещенными или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} -алкила.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации В в соединении формулы (I) представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил, который является незамещенным или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, галогена, C_{1-6} -алкила и C_{3-6} -циклоалкила, при этом указанный гетероарил содержит от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, предпочтительно N и O, наиболее предпочтительно N.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации В в соединении формулы (I) представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил, который является незамещенным или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, галогена, C_{1-6} -алкила и C_{3-6} -циклоалкила, при этом указанные алкил и циклоалкил являются незамещенными или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} -алкила, при этом указанный гетероарил содержит от 1 до 3 атомов азота, предпочтительно 2 или 3 атома азота.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации В в соединении формулы (I) представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, который является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} -алкила, галоген- C_{1-6} -алкила и C_{3-6} -циклоалкила.

В более предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше и ниже вариантов реализации В в соединении формулы (I) представляет собой



В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации каждый из R^1 , R^2 и R^3 в соединении формулы (I) независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-3} -алкил, OH и CN.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации один из R^1 , R^2 и R^3 в соединении формулы (I) представляет собой C_{1-3} -алкил, галоген или CN, и два оставшихся представляют собой водород.

- 5 В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации каждый из R^1 , R^2 и R^3 в соединении формулы (I) представляет собой водород.

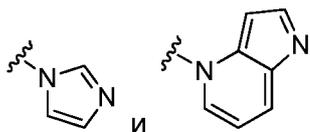
10 В контексте настоящего изобретения термин « C_{1-6} -алкил» относится к насыщенной алкильной цепи, содержащей от 1 до 6 атомов углерода, которая может быть неразветвленной или разветвленной. Примеры включают метил, этил, пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *tert*-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил и гексил.

Термин «O- C_{1-6} -алкил» означает, что алкильная цепь связана с остатком молекулы через атом кислорода.

15 Термин «галоген- C_{1-10} -алкил» означает, что один или более атомов водорода в алкильной цепи заменены атомом галогена. Предпочтительным примером является CF_3 .

Термин « C_{3-6} -циклоалкильная группа» обозначает насыщенную или частично ненасыщенную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую от 3 до 6 атомов углерода. Примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

20 5-10-членная моно- или бициклическая гетероароматическая кольцевая система (в настоящем документе также называемая гетероариллом), содержащая до 4 гетероатомов, обозначает моноциклическое гетероароматическое кольцо, такое как пирролил, имидазолил, фуранил, тиофенил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, оксадиазолил и тиадиазолил. Этот термин также
 25 обозначает бициклическую кольцевую систему, в которой гетероатом(гетероатомы) может(могут) присутствовать в одном или обоих кольцах, включая атомы в голове моста. Примеры включают хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, бензимидазолил, бензизоксазолил, бензодиоксанил, бензофуранил, бензоксазолил, индолил, индолизинил, пиразоло[1,5-а]пиримидинил и дибензо[b,d]фуранил. Атом азота или серы
 30 в указанной гетероарильной системе также может быть необязательно окислен до соответствующего N-оксида, S-оксида или S,S-диоксида. Если не указано иное, указанная гетероарильная система может быть связана через атом углерода или азота. Примерами N-связанных гетероциклов являются



Более того, если явным образом не указано иное, гетероарил содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S.

6-10-членная моно- или бициклическая ароматическая кольцевая система (в настоящем документе также называемая арилом) обозначает ароматический углеродный цикл, такой как фенил или нафтил.

Термин «галоген» включает определенные атомы галогена фтор, бром, хлор и йод.

Любая формула или структура, приведенная в настоящем документе, также предназначена для того, чтобы обозначать немеченные формы соединений, а также изотопно-меченные формы указанных соединений. Изотопно-меченные соединения имеют структуры, изображенные приведенными в настоящем документе формулами, за исключением того, что один или более атомов заменены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фтора и хлора, такие как, но не ограничиваясь этим, ^2H (дейтерий, D), ^3H (тритий), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl и ^{125}I . Настоящее изобретение относится к различным изотопно-меченым соединениям по настоящему изобретению, например, к таким, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H , ^{13}C и ^{14}C . Такие изотопно-меченные соединения можно применять для исследований метаболизма, исследований кинетики реакций, методов обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включая анализы распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или при радиационной терапии пациентов. Изотопно-меченные соединения по настоящему изобретению и их пролекарства, как правило, можно получить путем проведения процедур, описанных в схемах или в примерах, приведенных ниже, за счет использования легкодоступного изотопно-меченного реагента вместо изотопно-немеченого реагента.

Настоящее изобретение также относится к «дейтерированным аналогам» соединений формулы (I), в которых от 1 до n атомов водорода, присоединенных к атому углерода, заменены дейтерием, при этом n представляет собой количество атомов водорода в молекуле. Такие соединения могут проявлять повышенную устойчивость к метаболизму и, таким образом, могут быть пригодны для увеличения периода полувыведения любого соединения формулы (I) при введении млекопитающему, например, человеку. См.,

например: Foster, Trends Pharmacol. Sci. 1984:5;524. Такие соединения можно синтезировать способами, хорошо известными в данной области техники, например, с использованием исходных материалов, в которых один или несколько атомов водорода заменены дейтерием.

- 5 Меченные дейтерием или замещенные дейтерием терапевтические соединения по настоящему изобретению могут обладать улучшенными свойствами метаболизма и фармакокинетика лекарственного средства (DMPK), связанными с всасыванием, распределением, метаболизмом и выведением (ADME). Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может обеспечивать определенные терапевтические
- 10 преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличением периода полувыведения *in vivo*, сниженными требованиями к дозировке и/или улучшением терапевтического индекса. ¹⁸F-меченное соединение может быть полезно для исследований ПЭТ или ОФЭКТ.

Концентрацию такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, можно определять

15 при помощи коэффициента изотопного обогащения. В соединениях по настоящему изобретению любой атом, специально не обозначенный как определенный изотоп, представляет собой любой стабильный изотоп этого атома. Если не указано иное, когда положение конкретно обозначено как «H» или «водород», подразумевается, что в данном

20 положении находится водород с нормальным изотопным составом. Соответственно, в соединениях по настоящему изобретению любой атом, специально обозначенный как дейтерий (D), обозначает собой дейтерий.

Соединения по настоящему изобретению могут быть в форме пролекарственного соединения. Термин «пролекарственное соединение» обозначает производное, которое превращается в соединение по настоящему изобретению за счет реакции с ферментом,

25 желудочной кислотой или тому подобным в физиологических условиях в живом организме, например, в результате окисления, восстановления, гидролиза или тому подобного, каждое из указанных взаимодействий проводится ферментативно. Примерами пролекарств являются соединения, в которых аминогруппа в соединении по настоящему изобретению ацилирована, алкилирована или фосфорилирована с

30 образованием, например, эйкозаноиламино, аланиламино, пивалоилоксиметиламино, или в которых гидроксильная группа ацилирована, алкилирована, фосфорилирована или превращена в борат, например, ацетилокси, пальмитоилокси, пивалоилокси, сукцинилокси, фумарилокси, аланилокси, или в которых карбоксильная группа этерифицирована или амидирована. Эти соединения можно получить из соединений по

35 настоящему изобретению в соответствии с методами, хорошо известными в данной

области техники. Другими примерами пролекарства являются соединения, в которых карбоксилат в соединении по настоящему изобретению, например, превращен в алкил-, арил-, холин-, амино-, ацилоксиметилловый сложный эфир, линоленоилловый сложный эфир.

- 5 Метаболиты соединений по настоящему изобретению также входят в объем настоящего изобретения.

Когда может возникать таутомерия, такая как, например, кето-енольная таутомерия, соединений по настоящему изобретению или их пролекарств, каждая индивидуальная форма, такая как, например, кето- и енольная форма, каждая находится в пределах
10 объема настоящего изобретения, а также их смеси в любом соотношении. То же самое относится к стереоизомерам, таким как, например, энантиомеры, цис/транс изомеры, конформеры и тому подобное.

Если это необходимо, изомеры можно разделять способами, хорошо известными в данной области техники, например, жидкостной хроматографией. То же самое относится
15 к энантиомерам: с использованием, например, хиральных стационарных фаз. Кроме того, энантиомеры можно выделять путем превращения их в диастереомеры, то есть, сочетания с энантиомерно чистым вспомогательным соединением, последующего разделения полученных диастереомеров и отщепления вспомогательного остатка. Альтернативно, любой энантиомер соединения по настоящему изобретению можно
20 получить путем стереоселективного синтеза с использованием оптически чистых исходных материалов. Другой способ получения чистых энантиомеров из рацемических смесей заключается в использовании энантиоселективной кристаллизации с хиральными противоионами.

Соединения по настоящему изобретению могут находиться в форме фармацевтически
25 приемлемой соли или сольвата. Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот, включая неорганические основания или кислоты и органические основания или кислоты. В случае, когда соединения по настоящему изобретению содержат одну или более кислотных или основных групп, настоящее изобретение также
30 включает их соответствующие фармацевтически или токсикологически приемлемые соли, в частности, фармацевтически используемые соли указанных соединений. Таким образом, соединения по настоящему изобретению, которые содержат кислотные группы, могут находиться на этих группах и их можно применять согласно настоящему изобретению, например, в виде солей щелочных металлов, солей щелочноземельных
35 металлов или солей аммония. Более точные примеры таких солей включают соли натрия,

соли калия, соли кальция, соли магния или соли с аммиаком или органическими аминами, такими как, например, этиламин, этаноламин, триэтаноламин или аминокислоты. Могут присутствовать соединения по настоящему изобретению, которые содержат одну или более основных групп, то есть групп, которые могут быть протонированы, и указанные соединения можно применять согласно настоящему изобретению в форме их солей присоединения неорганических или органических кислот. Примеры подходящих кислот включают хлористый водород, бромистый водород, фосфорную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, метансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, нафталиндисульфоновые кислоты, щавелевую кислоту, уксусную кислоту, винную кислоту, молочную кислоту, салициловую кислоту, бензойную кислоту, муравьиную кислоту, пропионовую кислоту, пивалевую кислоту, диэтилуксусную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, пимелиновую кислоту, фумаровую кислоту, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, сульфаминовую кислоту, фенилпропионовую кислоту, глюконовую кислоту, аскорбиновую кислоту, изоникотиновую кислоту, лимонную кислоту, адипиновую кислоту и другие кислоты, известные специалисту в данной области техники. Если соединения по настоящему изобретению одновременно содержат кислотные и основные группы в молекуле, настоящее изобретение также включает, помимо упомянутых солевых форм, внутренние соли или бетаины (цвиттерионы). Соответствующие соли можно получать обычными способами, которые известны специалисту в данной области техники, например, путем приведения их в контакт с органической или неорганической кислотой или основанием в растворителе или диспергаторе или путем анионного обмена или катионного обмена с другими соли. Настоящее изобретение также включает все соли соединений по настоящему изобретению, которые вследствие своей низкой физиологической совместимости не являются непосредственно подходящими для применения в фармацевтических препаратах, но которые можно применять, например, в качестве промежуточных соединений для химических взаимодействий или для приготовления фармацевтически приемлемых солей.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут находиться в форме сольватов, таких как те, которые содержат воду, или фармацевтически приемлемые сольваты, такие как содержащие спирты, в частности, этанол.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение по настоящему изобретению, или его пролекарственное соединение, или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, в качестве активного ингредиента вместе с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

Термин «фармацевтическая композиция» обозначает один или более активных ингредиентов и один или более инертных ингредиентов, которые составляют носитель, а также любой продукт, который прямо или косвенно возникает в результате комбинации, комплексообразования или агрегации любых двух или более указанных ингредиентов, или при диссоциации одного или более указанных ингредиентов, или от других типов реакций или взаимодействий одного или более указанных ингредиентов. Соответственно, фармацевтические композиции по настоящему изобретению охватывают любую композицию, полученную смешением по меньшей мере одного соединения по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемого носителя.

10 Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может дополнительно содержать одно или более других соединений в качестве активных ингредиентов, таких как пролекарственное соединение или другие модуляторы ядерных рецепторов.

При практическом применении соединения согласно настоящему изобретению можно объединять в качестве активного ингредиента в тесной смеси с фармацевтическим носителем в соответствии с традиционными методиками приготовления фармацевтических смесей. Носитель может принимать самые разнообразные формы в зависимости от формы препарата, желаемой для введения, например, для перорального или парентерального введения (включая внутривенное). При приготовлении композиций для лекарственной формы для перорального введения можно применять любую обычную фармацевтическую среду, такую как, например, вода, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и тому подобное в случае жидких составов для перорального применения, таких как, например, суспензии, эликсиры и растворы; или носители, такие как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие вещества, дезинтегрирующие агенты и тому подобное, в случае твердых составов для перорального введения, таких как, например, порошки, твердые и мягкие капсулы и таблетки, при этом твердые составы для перорального введения более предпочтительны, чем жидкие составы.

Из-за легкости введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее выгодную стандартную лекарственную форму для перорального введения, в которой, очевидно, применяются твердые фармацевтические носители. При желании таблетки могут быть покрыты стандартными водными или неводными методами. Такие композиции и составы должны содержать по меньшей мере 0,1 % активного соединения. Процентное содержание активного соединения в этих композициях, конечно, может варьироваться и обычно может составлять от примерно 2 до примерно 60 процентов от массы композиции.

Количество активного соединения в таких терапевтически полезных композициях такое, что позволяет получить эффективную дозировку. Активные соединения также можно вводить интраназально, например, в виде жидких капель или спрея.

5 Таблетки, пилюли, капсулы и тому подобное также могут содержать связующее, такое как трагакантовая камедь, аравийская камедь, кукурузный крахмал или желатин; наполнители, такие как дикальцийфосфат; дезинтегрирующий агент, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота; смазывающее
10 вещество, такое как стеарат магния; и подсластитель, такой как сахароза, лактоза или сахарин. Когда единичная дозированная форма представляет собой капсулу, в дополнение к материалам указанных выше типов она может содержать жидкий носитель, такой как растительное масло.

Различные другие материалы могут присутствовать в виде покрытий или для модификации физической формы стандартной лекарственной формы. Например, таблетки могут быть покрыты шеллаком, сахаром или и тем, и другим. В дополнение к
15 активному ингредиенту сироп или эликсир может содержать сахарозу в качестве подсластителя, метил и пропилпарабены в качестве консервантов, краситель и ароматизатор, такой как вишневый или апельсиновый ароматизатор.

Соединения, применяемые в настоящем изобретении, также можно вводить парентерально. Растворы или суспензии этих активных соединений можно приготовить в
20 воде, подходящим образом смешанной с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Дисперсии также можно приготовить в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях в маслах. Для хранения и применения в обычных условиях эти составы содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Фармацевтические формы, подходящие для инъекционного применения, включают
25 стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий для немедленного приема. Во всех случаях фармацевтическая форма должна быть стерильной и должна быть жидкой в такой степени, чтобы ее можно было легко вводить шприцем. Она должна быть стабильной в условиях производства и хранения и должна быть защищена от
30 загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибки. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), их подходящие смеси и растительные масла.

Для обеспечения млекопитающего, особенно человека, эффективной дозой соединения
35 по настоящему изобретению можно применять любой подходящий путь введения.

Например, можно применять оральный, ректальный, местный, парентеральный (включая внутривенный, внутримышечный и подкожный), глазной (офтальмологический), ингаляционное (ингаляции через рот или через нос), интраназальный и тому подобное. Лекарственные формы включают таблетки, формованные пастилки, дисперсии, суспензии, растворы, капсулы, кремы, мази, аэрозоли и тому подобное. Предпочтительно соединения по настоящему изобретению вводят перорально.

Эффективная дозировка применяемого активного ингредиента может варьироваться в зависимости от конкретного применяемого соединения, способа введения, состояния, которое лечат, и его тяжести. Такая дозировка может быть легко установлена специалистом в данной области.

При лечении или профилактике AhR-опосредованных состояний, для которых показаны соединения формулы (I), обычно удовлетворительные результаты получают, когда соединения вводят в суточной дозе от примерно 0,1 до примерно 100 мг на килограмм массы тела млекопитающего, предпочтительно в виде разовой суточной дозы или в виде разделенных доз от двух до шести раз в день или в форме с замедленным высвобождением. Для большинства крупных млекопитающих общая суточная доза составляет от примерно 1 до примерно 1000 мг, предпочтительно от примерно 1 до примерно 50 мг. В случае взрослого человека массой 70 кг общая суточная доза обычно составляет от примерно 7 до примерно 350 мг. Эта схему дозировки можно корректировать для обеспечения оптимального терапевтического ответа.

Сокращения

В настоящем документе могут использоваться следующие сокращения.

Ac	ацетил
25 Boc	<i>tert</i> -бутилоксикарбонил
шир.	широкий
CDI	1,1'-карбонилдиимидазол
д	дублет
DAST	трифторид диэтиламиносеры
30 ДХМ	дихлорметан
dba	дибензилиденацетон
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
DIBAL-H	диизобутилалюминийгидрид
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин

	DMAP	4-(диметиламино)пиридин
	ДМФА	N,N-диметилформаид
	ДМСО	диметилсульфоксид
	dppf	1,1'-бис(дифенилфосфанил)ферроцен
5	EDC	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
	Et	этил
	Et ₂ O	диэтиловый эфир
	EtOAc	этилацетат
	HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония
10		гексафторфосфат
	ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
	LDA	диизопропиламид лития
	m	мультиплет
	Me	метил
15	MCPBA	3-хлорпероксибензойная кислота
	Ms	метансульфонил
	NBS	N-бромсукцинимид
	NCS	N-хлорсукцинимид
	PE	петролейный эфир
20	преп.	препаративная
	q	квартет
	КТ	комнатная температура
	s	синглет
	SEM	2-(триметилсилил)этоксиметил
25	t	триплет
	TBAF	тетра- <i>n</i> -бутиламмония фторид
	TEA	триэтиламин
	ТФК	трифторуксусная кислота
	ТГФ	тетрагидрофуран
30	tBuXPhos	2-ди- <i>трет</i> -бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил

Общие схемы

35 Соединения согласно настоящему изобретению можно получать при комбинировании способов, известных в данной области, включая процедуры, описанные на схеме 1 ниже.

Следующие схемы реакций предназначены только для того, чтобы представить примеры настоящего изобретения и не предназначены для ограничения изобретения каким-либо образом.

На схеме 1 представлен один путь получения соединений согласно настоящему изобретению. Замещенный или незамещенный 2-хлор-5-йодпиридин-4-амин **A-1** превращают в соответствующий бис-метилсульфонамид **A-2** с сульфонилхлоридом в присутствии триэтиламина. Обработка **A-2** при помощи NaOH дает соответствующий монометилсульфонамид **A-3**, который превращается в азаиндол **A-4** в реакции сочетания/циклизации, катализируемой Pd/Cu(I), с соответствующим образом замещенным алкином. Вос-защита до промежуточного соединения **A-5** с последующим амидированием Бухвальда позволяет получить соответствующий амид **A-6**. Промежуточное соединение **A-6** превращают в соединения структуры **A-7** путем снятия защиты, например, с помощью ТФК.

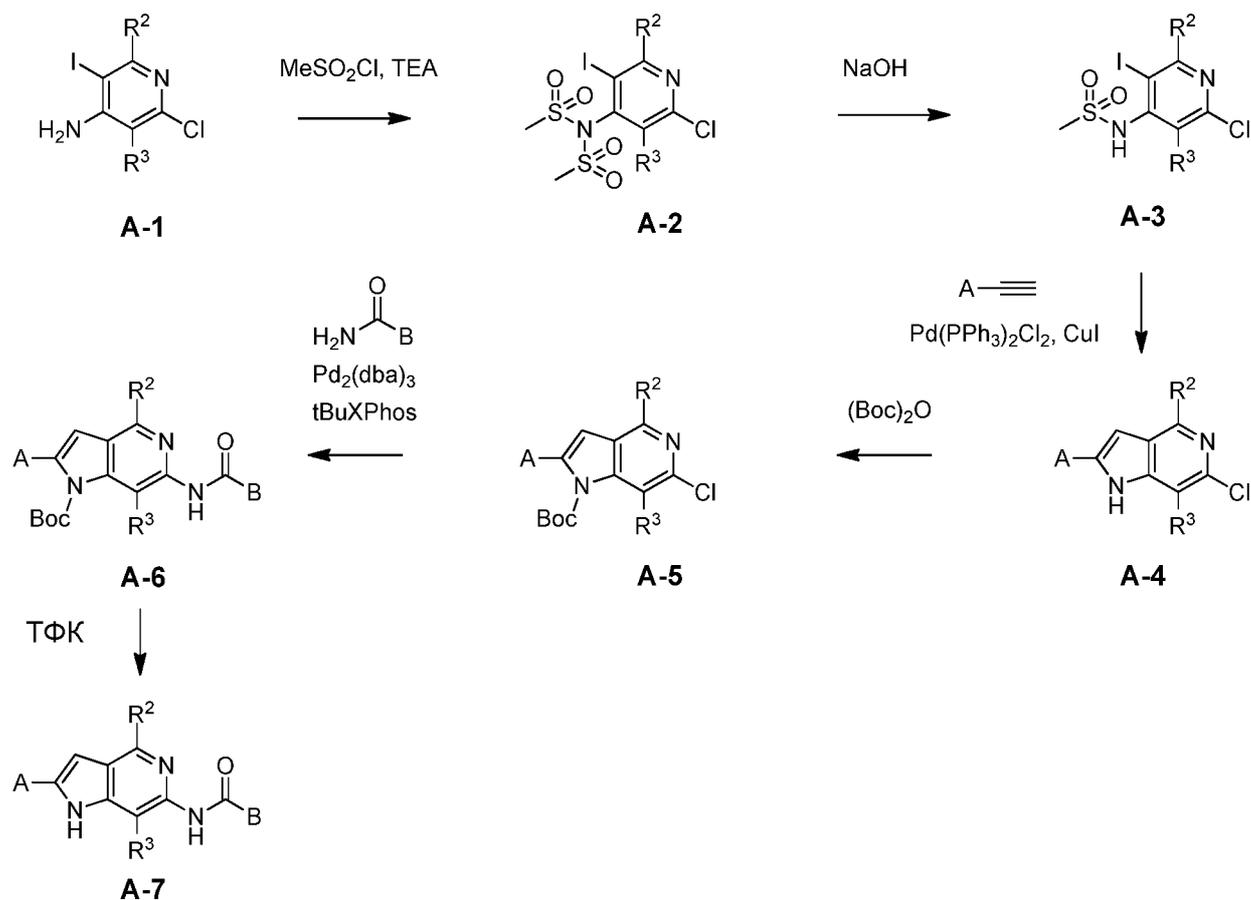


Схема 1

15

На схеме 2 представлен альтернативный путь получения соединений согласно настоящему изобретению. Замещенный или незамещенный 6-хлор-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин **B-1** превращают в соответствующее (2-

триметилсилил)этокси)метилзащищенное промежуточное соединение **B-2** путем обработки NaH и ((хлорметокси)метил)триметилсиланом. Промежуточное соединение **B-2** можно йодировать путем обработки, например, LDA при температуре -78°C с последующим добавлением йода с получением йодида **B-3**. Реакция сочетания Сузуки **B-3** с борновой кислотой или сложным эфиром позволяет получить промежуточные соединения структуры **B-4**. Амидирование Бухвальда амидом позволяет получить промежуточные соединения структуры **B-5**, с которых можно снять защиту, например, с помощью ТФК, с получением соединений структуры **B-6**. Кроме того, промежуточное соединение **B-5** можно превратить в соединения структуры **B-8** при последовательном гидролизе амида с помощью NaOH с последующим снятием защиты с помощью SEM и с реакцией сочетания амида с карбоновой кислотой.

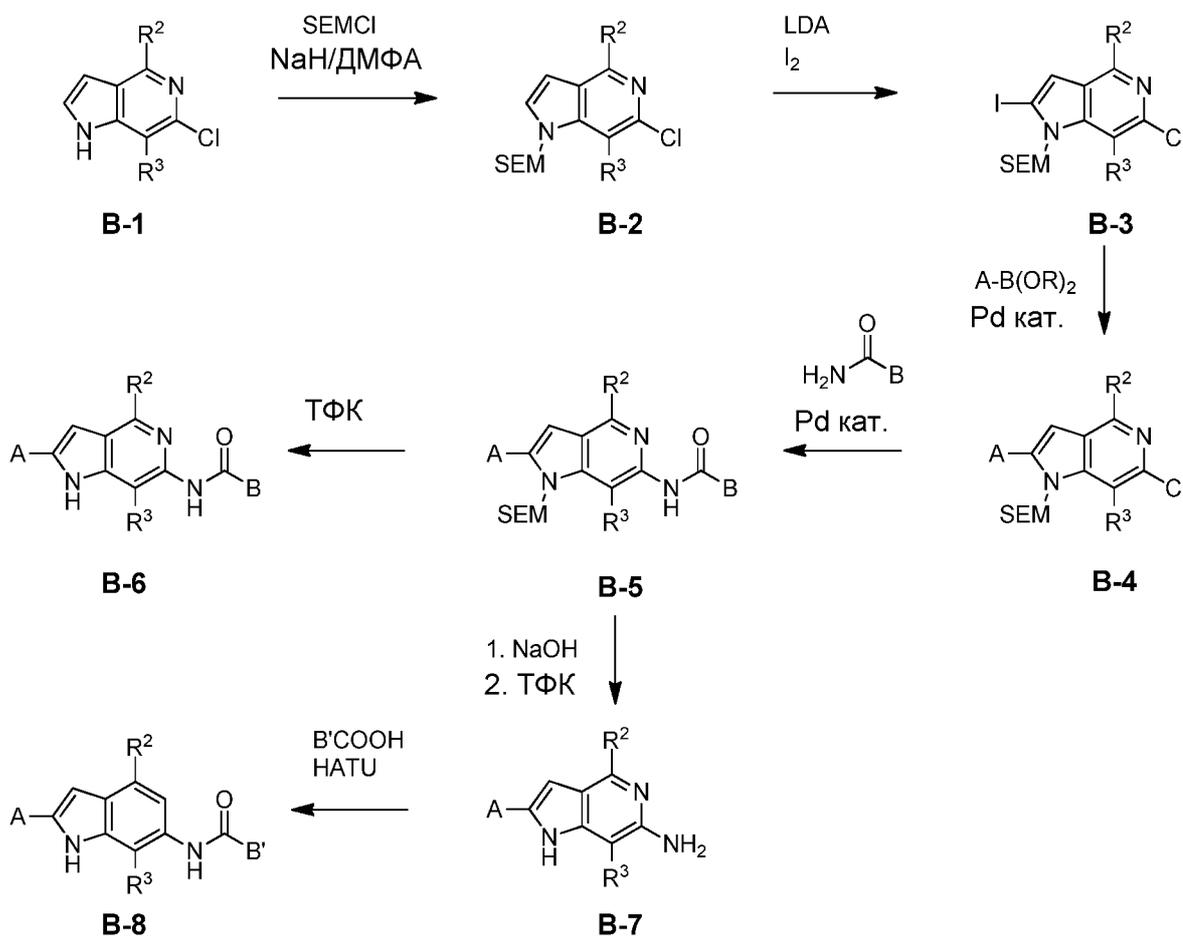
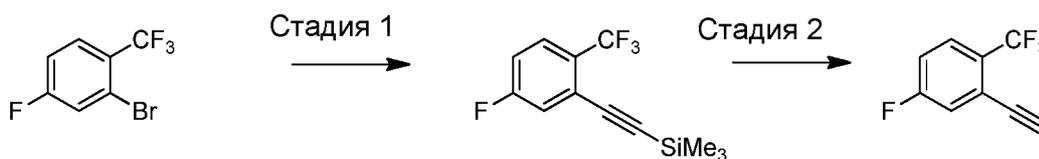


Схема 2

15 Промежуточное соединение 1: 2-этинил-4-фтор-1-(трифторметил)бензол (Промежуточное соединение 1)



Промежуточное соедин. 1a

Промежуточное соедин. 1b

Промежуточное соедин. 1

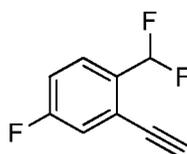
Стадия 1: ((5-фтор-2-(трифторметил)фенил)этинил)триметилсилан (Промежуточное соединение 1b)

5 Смесь Pd(PPh₃)₄ (190 мг, 0,16 ммоль), CuI (64 мг, 0,33 ммоль), 2-бром-4-фтор-1-(трифторметил)бензола (2,00 г, 8,26 ммоль) и этинилтриметилсилана (2,83 г, 28,91 ммоль) в TEA (20 мл) перемешивали в атмосфере N₂ при температуре 70°C в течение
10 ночи. Смесь концентрировали досуха, добавляли EtOAc (20 мл) и указанную смесь фильтровали через целит®. Фильтрат концентрировали досуха и остаток очищали на колонке (гексан) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Стадия 2: 2-этинил-4-фтор-1-(трифторметил)бензол (Промежуточное соединение 1)

15 К смеси ((5-фтор-2-(трифторметил)фенил)этинил)триметилсилана (Промежуточное соединение 1b) (1,85 г, 7,11 ммоль) в ТГФ (32 мл) добавляли TBAF (11 мл, 1 н. в ТГФ) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией (градиент 5-100% EtOAc в PE) с получением
20 указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 1/1: 1-(дифторметил)-2-этинил-4-фторбензол (Промежуточное соединение 1/1)



25 Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 1, с использованием на стадии 1 2-бром-1-(дифторметил)-4-фторбензола вместо 2-бром-4-фтор-1-(трифторметил)бензола.

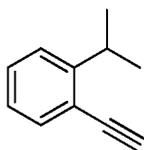
30 **Промежуточное соединение 1/2: 1-(дифторметил)-2-этинилбензол (Промежуточное соединение 1/2)**



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения **1**, с использованием на стадии 1 1-бром-2-(дифторметил)бензола вместо 2-бром-4-фтор-1-(трифторметил)бензола.

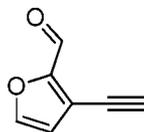
5

Промежуточное соединение 1/3: 1-этинил-2-изопропилбензол (**Промежуточное соединение 1/3**)



10 Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения **1**, с использованием на стадии 1 1-бром-2-изопропилбензола вместо 2-бром-4-фтор-1-(трифторметил)бензола.

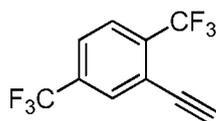
Промежуточное соединение 1/4: 3-этинилфуран-2-карбальдегид (**Промежуточное соединение 1/4**)



15

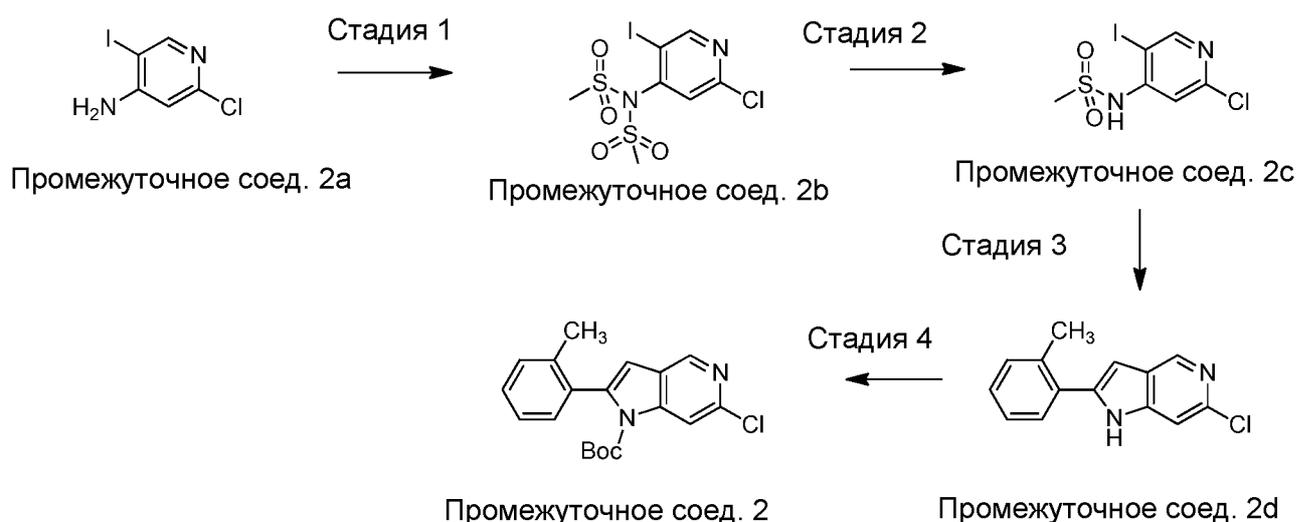
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения **1**, с использованием на стадии 1 3-бромфуран-2-карбальдегида вместо 2-бром-4-фтор-1-(трифторметил)бензола.

20 **Промежуточное соединение 1/5:** 2-этинил-1,4-бис(трифторметил)бензол (**Промежуточное соединение 1/5**)



25 Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения **1**, с использованием на стадии 1 2-йод-1,4-бис(трифторметил)бензола вместо 2-бром-4-фтор-1-(трифторметил)бензола.

Промежуточное соединение 2: трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-1-карбоксилат (**Промежуточное соединение 2**)



Стадия 1: *N*-(2-хлор-5-йодпиридин-4-ил)-*N*-(метилсульфонил)метансульфонамид (Промежуточное соединение 2b)

- 5 Метансульфонилхлорид (2,34 мл, 30,1 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли по каплям к раствору 2-хлор-5-йодпиридин-4-амина (Промежуточное соединение 2a) (1,01 г, 3,97 ммоль) и триэтиламина (3,73 мл, 26,4 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Затем смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали при помощи колоночной
- 10 хроматографии (градиент 5-100% EtOAc в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: *N*-(2-хлор-5-йодпиридин-4-ил)метансульфонамид (Промежуточное соединение 2c)

- 15 *N*-(2-хлор-5-йодпиридин-4-ил)-*N*-(метилсульфонил)метансульфонамид (Промежуточное соединение 2b) (571 мг, 1,39 ммоль) растворяли в смеси водного раствора NaOH (10 мас.%, 3,5 мл) и тетрагидрофурана (3,5 мл) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем смесь концентрировали досуха. Добавляли воду и смесь подкисляли до pH 4 при помощи
- 20 водного раствора лимонной кислоты. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: 6-хлор-2-(*o*-толил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин (Промежуточное соединение

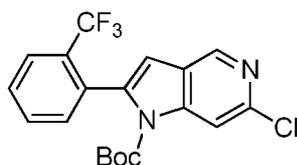
- 25 2d)

Смесь *N*-(2-хлор-5-йодпиридин-4-ил)метансульфонамида (**Промежуточное соединение 2с**) (1,23 г, 3,7 ммоль), 1-этинил-2-метилбензола (650 мг, 5,6 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорида (133 мг, 0,19 ммоль), йодида меди (I) (21 мг, 0,19 ммоль) и триэтиламина (1,69 г, 16,7 ммоль) в ДМФА (15 мл) перемешивали в атмосфере азота при температуре 100°C в течение 2 часов. Добавляли DBU (1,5 мл) и смесь перемешивали при температуре 100°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водным раствором NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (градиент 5-100% EtOAc в PE) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4: трет-бутил 6-хлор-2-(*o*-толил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-1-карбоксилат (**Промежуточное соединение 2**)

К смеси 6-хлор-2-(*o*-толил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридина (**Промежуточное соединение 2d**) (525 мг, 2,2 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли раствор ди-*tert*-бутилдикарбоната (520 мг, 2,4 ммоль) в ДХМ (10 мл), а затем DMAP (27 мг, 0,22 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем указанную смесь абсорбировали на диоксиде кремния и очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/EtOAc = 9:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 2/1: *tert*-бутил 6-хлор-2-(2-(трифторметил)фенил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-1-карбоксилат (**Промежуточное соединение 2/1**)

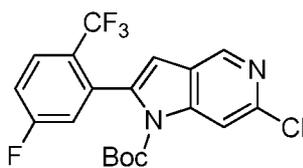


25

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения **2**, с использованием на стадии 3 1-этинил-2-(трифторметил)бензола вместо 1-этинил-2-метилбензола.

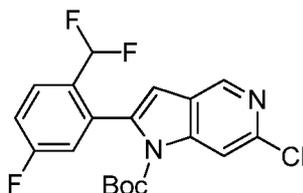
30

Промежуточное соединение 2/2: *tert*-бутил 6-хлор-2-(5-фтор-2-(трифторметил)фенил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-1-карбоксилат (**Промежуточное соединение 2/2**)



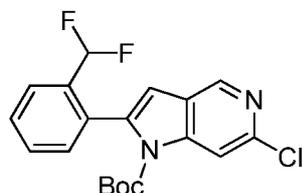
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения **2**, с использованием на стадии 3 2-этинил-4-фтор-1-(трифторметил)бензола (**Промежуточное соединение 1**) вместо 1-этинил-2-метилбензола.

Промежуточное соединение 2/3: *трет*-бутил 6-хлор-2-(2-(дифторметил)-5-фторфенил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилат (**Промежуточное соединение 2/3**)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения **2**, с использованием на стадии 3 1-(дифторметил)-2-этинил-4-фторбензола (**Промежуточное соединение 1/1**) вместо 1-этинил-2-метилбензола.

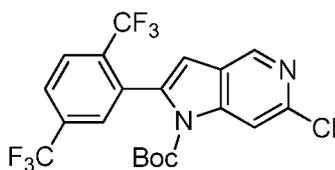
Промежуточное соединение 2/4: *трет*-бутил 6-хлор-2-(2-(дифторметил)фенил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилат (**Промежуточное соединение 2/4**)



20

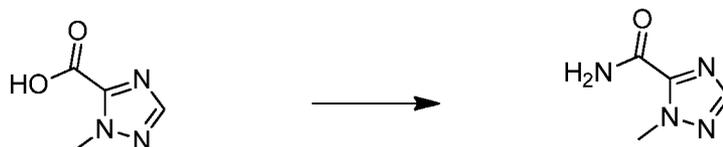
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения **2**, с использованием на стадии 3 1-(дифторметил)-2-этинилбензола (**Промежуточное соединение 1/2**) вместо 1-этинил-2-метилбензола.

Промежуточное соединение 2/5: *трет*-бутил 2-(2,5-бис(трифторметил)фенил)-6-хлор-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилат (**Промежуточное соединение 2/5**)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения **2**, с использованием на стадии 3 2-этинил-1,4-бис(трифторметил)бензола (**Промежуточное соединение 1/5**) вместо 1-этинил-2-метилбензола.

Промежуточное соединение 3: 1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (**Промежуточное соединение 3**)



10

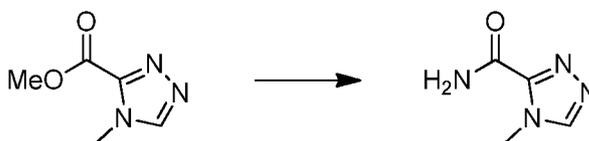
Промежуточное соед. 3а

Промежуточное соед. 3

Смесь 1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты (7,0 г, 55,1 ммоль) в SOCl_2 (20 мл) нагревали до температуры 70°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали досуха. Остаток растворяли в NH_3/MeOH (7 М, 40 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, экстрагировали Et_2O и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 4: 4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (**Промежуточное соединение 4**)

20



Промежуточное соед. 4а

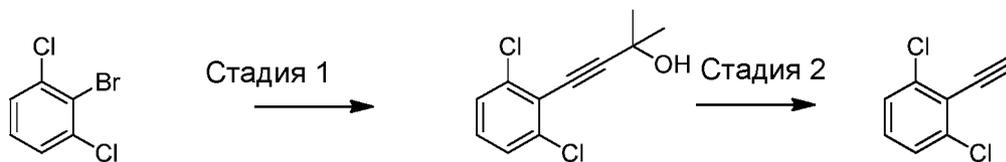
Промежуточное соед. 4

Смесь метил 4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилата (**Промежуточное соединение 4а**) (900 мг, 6,38 ммоль) в NH_3/MeOH (7М, 15 мл) перемешивали в течение ночи при температуре 65°C в герметично закрытой пробирке. Смесь концентрировали до половины ее объема. Образовался осадок, который отфильтровывали, экстрагировали

25

Et₂O и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 5: 1,3-дихлор-2-этинилбензол (**Промежуточное соединение 5**)



Промежуточное соед. 5a

Промежуточное соед. 5b

Промежуточное соед. 5

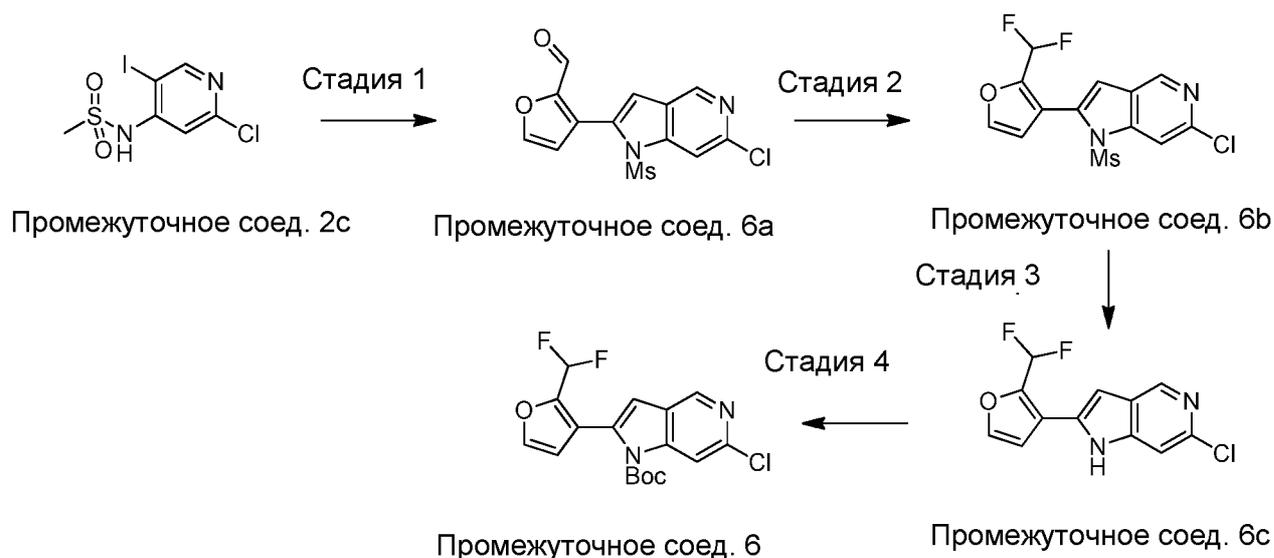
Стадия 1: 4-(2,6-дихлорфенил)-2-метилбут-3-ин-2-ол (**Промежуточное соединение 5b**)

К раствору 2-бром-1,3-дихлорбензола (**Промежуточное соединение 5a**) (5,0 г, 22 ммоль), 2-метилбут-3-ин-2-ола (2,2 г, 22 ммоль), Pd(OAc)₂ (99 мг, 0,44 ммоль) и K₂CO₃ (7,6 г, 55 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли *i*-Pr₂NPPH₂ (378 мг, 1,3 ммоль). Указанную смесь перемешивали при температуре 65°C в течение ночи в атмосфере N₂ в герметично закрытой пробирке. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 60 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (PE) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

Стадия 2: 1,3-дихлор-2-этинилбензол (**Промежуточное соединение 5**)

Раствор 4-(2,6-дихлорфенил)-2-метилбут-3-ин-2-ола (**Промежуточное соединение 5b**) (1,1 г, 4,8 ммоль) и K₂CO₃ (1,5 г, 11 ммоль) в MeOH (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Указанную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ (2 × 150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (PE) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 6: *трет*-бутил 6-хлор-2-(2-(дифторметил)фуран-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-1-карбоксилат (**Промежуточное соединение 6**)



Стадия 1: 3-(6-хлор-1-(метилсульфонил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил)фуран-2-карбальдегид (**Промежуточное соединение 6а**)

5 К раствору *N*-(2-хлор-5-йодпиридин-4-ил)метансульфонамида (**Промежуточное соединение 2с**) (761 мг, 2,30 ммоль) и 3-этинилфуран-2-карбальдегида (**Промежуточное соединение 1/4**) (275 мг, 2,30 ммоль) в ДМФА/ТЕА = 1:1 (10 мл) добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (88 мг, 0,12 ммоль) и CuI (23 мг, 0,12 ммоль) и указанную смесь перемешивали в атмосфере Ar при температуре 100°C в течение ночи. Смесь охлаждали

10 до комнатной температуры и добавляли воду (30 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 × 15 мл), сушили над безводным Mg₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи препаративной ТСХ (PE/EtOAc = 4:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

15

Стадия 2: 6-хлор-2-(2-(дифторметил)фуран-3-ил)-1-(метилсульфонил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин (**Промежуточное соединение 6б**)

К смеси 3-(6-хлор-1-(метилсульфонил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил)фуран-2-карбальдегида (**Промежуточное соединение 6а**) (301 мг, 0,93 ммоль) в ДХМ (10 мл) при

20 температуре 0°C добавляли DAST (420 мг, 4,65 ммоль) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде

твердого вещества желтого цвета, которое использовали на следующей стадии без

25 дополнительной очистки.

Стадия 3: 6-хлор-2-(2-(дифторметил)фуран-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин (Промежуточное соединение 6с)

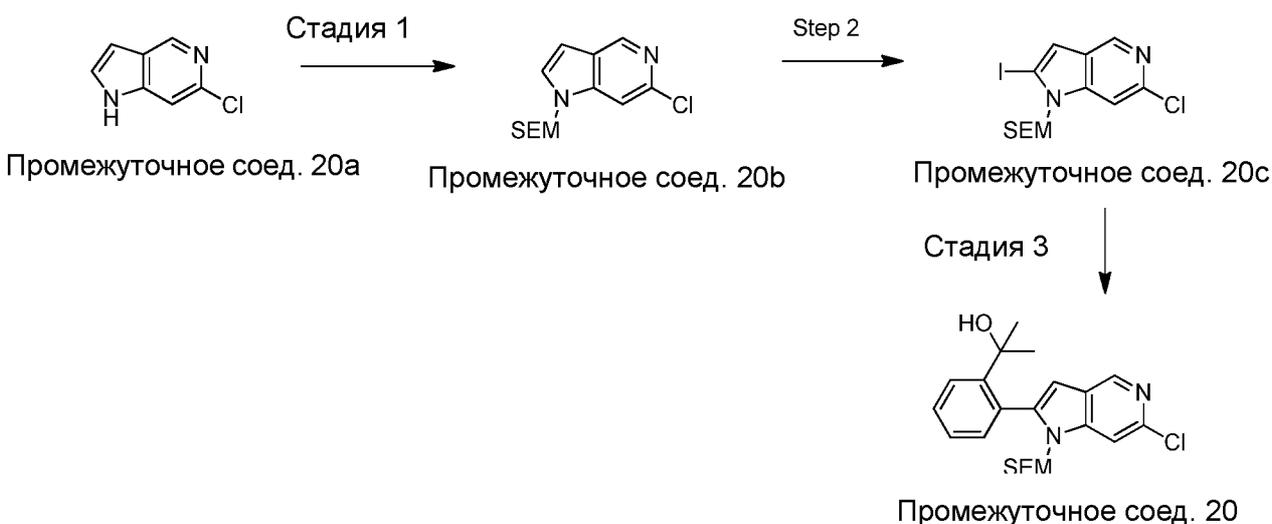
К смеси 6-хлор-2-(2-(дифторметил)фуран-3-ил)-1-(метилсульфонил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридина (Промежуточное соединение 6b) (170 мг, 0,49 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли DBU (1 мл) и указанную смесь перемешивали при температуре 70°C в течение ночи. Смесь разбавляли водным раствором NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/PE = 1:8) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4: *tert*-бутил 6-хлор-2-(2-(дифторметил)фуран-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 6)

6-хлор-2-(2-(дифторметил)фуран-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин (Промежуточное соединение 6с) (120 мг, 0,45 ммоль) суспендировали в ДХМ (2 мл). Добавляли ди-*tert*-бутилдикарбонат (345 мг, 1,58 ммоль) в ДХМ (1 мл), а затем DMAP (10 мг). После прекращения выделения диоксида углерода смесь абсорбировали на диоксиде кремния и очищали с помощью колоночной хроматографии (EtOAc/ДХМ = 1:10) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

20

Промежуточное соединение 20: 2-(2-(6-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил)фенил)пропан-2-ол (Промежуточное соединение 20)



Стадия 1: 6-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин (Промежуточное соединение 20b)

NaH (395 мг, 9,9 ммоль, 60% в минеральном масле) добавляли к смеси 6-хлор-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридина (500 мг, 3,3 ммоль) в ТГФ (30 мл) при температуре 0°C. После перемешивания в течение 1 часа при температуре 0°C добавляли SEM-Cl (824 мг, 4,9 ммоль) при той же температуре и указанную смесь перемешивали в течение 2 часов при температуре 0°C. Указанную смесь гасили H₂O (45 мл) и экстрагировали ДХМ (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

10

Стадия 2: 6-хлор-2-йод-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин (Промежуточное соединение 20с)

Смесь 2-(2-(6-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил)фенил)пропан-2-ола (Промежуточное соединение 20b) (600 мг, 2,1 ммоль) и LDA (3 мл, 1,0 моль/л в ТГФ) в ТГФ (30 мл) перемешивали при температуре -78°C. После перемешивания в течение 1 часа при температуре -78°C добавляли I₂ (690 мг, 2,7 ммоль) и указанную смесь перемешивали в течение 1 часа при той же температуре. Затем смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Указанную смесь гасили водным раствором NH₄Cl (40 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: 2-(2-(6-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил)фенил)пропан-2-ол (Промежуточное соединение 20)

Смесь 6-хлор-2-йод-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин (Промежуточное соединение 20с) (189 мг, 0,46 ммоль), 3,3-диметилбензо[с][1,2]оксаборол-1(3*H*)-ола (150 мг, 0,92 ммоль), PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (74 мг, 0,09 ммоль), *n*-Bu₄NBr (148 мг, 0,06 ммоль) и Na₂CO₃ (394 мг, 0,37 ммоль) в ДМФА/H₂O (15 мл/3 мл) перемешивали при температуре 80°C в атмосфере N₂ в течение 6 часов. Смесь экстрагировали ДХМ (2 × 75 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA = 3:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

35

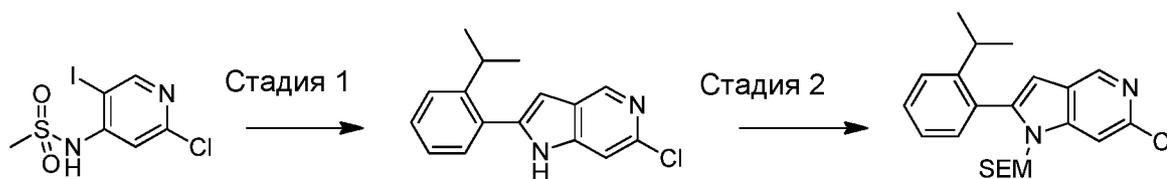
Промежуточные соединения с 20/1 по 20/2

Следующие промежуточные соединения получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения **20**, с использованием соответствующих структурных элементов для реакции сочетания Сузуки.

5

Пром. соед. №	Структурный элемент для реакции сочетания Сузуки	Структура
Пром. соед. 20/1		
Пром. соед. 20/2		

Промежуточное соединение 21: 6-хлор-2-(2-изопропилфенил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин (**Промежуточное соединение 21**)



10 Промежуточное соед. 2с

Промежуточное соед. 21а

Промежуточное соед. 21

Стадия 1: 6-хлор-2-(2-изопропилфенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин (**Промежуточное соединение 21а**)

К раствору 1-этинил-2-изопропилбензола (**Промежуточное соединение 1/3**) (325 мг, 2,3 ммоль), *N*-(2-хлор-5-йодпиридин-4-ил)метансульфонамида (**Промежуточное соединение 2с**) (500 мг, 1,5 ммоль), Pd(PPh₃)Cl₂ (105 мг, 0,15 ммоль) и CuI (30 мг, 0,15 ммоль) в ДМФА (25 мл) добавляли Et₃N (750 мг, 7,5 ммоль). Указанную смесь перемешивали при температуре 100°C в атмосфере N₂ в течение 3 часов. Добавляли DBU (2,5 мл) и смесь перемешивали при температуре 100°C в течение ночи. Указанную смесь разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 50 мл). Объединенные

органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

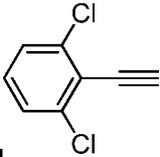
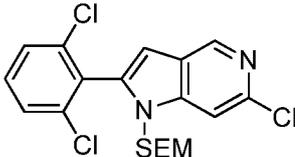
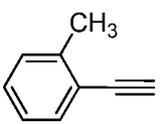
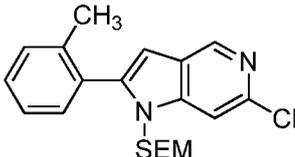
5

Стадия 2: 6-хлор-2-(2-изопропилфенил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин (**Промежуточное соединение 21**)

Смесь 6-хлор-2-(2-изопропилфенил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридина (**Промежуточное соединение 21a**) (200 мг, 0,74 ммоль) и NaH (74 мг, 1,9 ммоль, 60% в минеральном масле) в ТГФ (15 мл) перемешивали при температуре 0°C в течение 1 часа. Добавляли SEM-Cl (184 мг, 1,1 ммоль) и указанную смесь перемешивали в течение 2 часов при температуре 0°C. Добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl (30 мл) и указанную смесь экстрагировали ДХМ (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи препаративной ТСХ (PE/EtOAc = 5:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Промежуточные соединения с 21/1 по 21/2

Следующие промежуточные соединения получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения **21**, с использованием соответствующих структурных элементов.

Пром. соед. №	Структурный элемент	Структура
Пром. соед. 21/1	 Пром. соед. 5	
Пром. соед. 21/2		

Промежуточное соединение 22: 6-хлор-2-(2-(дифторметил)фенил)-3-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин (**Промежуточное соединение 22**)

25



Стадия 1: 6-хлор-2-(2-(дифторметил)фенил)-3-фтор-1H-пирроло[3,2-с]пиридин (Промежуточное соединение 22a)

5 Раствор 6-хлор-2-(2-(дифторметил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридина (Промежуточное соединение 2/4, стадия 3) (650 мг, 9,0 ммоль) и selectfluor (980 мг, 2,8 ммоль) в ДМФА (550 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N₂ в течение ночи. Смесь концентрировали до половины объема и добавляли воду (300 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (3 × 60 мл). Объединенные органические слои промывали солевым

10 раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: 6-хлор-2-(2-(дифторметил)фенил)-3-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин (Промежуточное соединение 22)

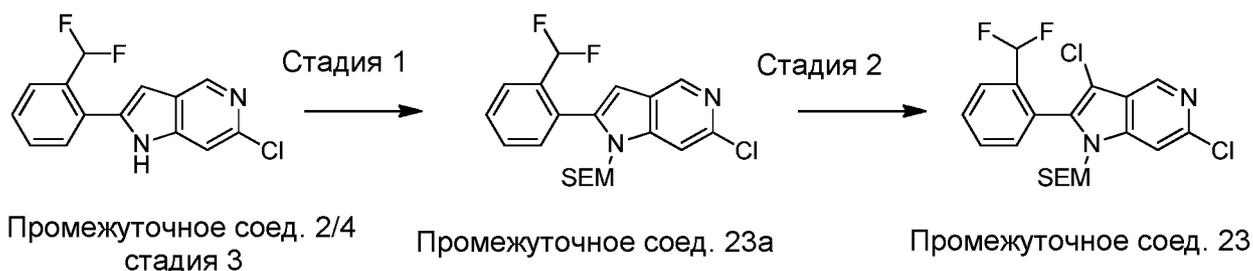
Смесь 6-хлор-2-(2-(дифторметил)фенил)-3-фтор-1H-пирроло[3,2-с]пиридина (Промежуточное соединение 22a) (190 мг, 0,64 ммоль) и NaH (128 мг, 3,2 ммоль, 60% в минеральном масле) в ТГФ (25 мл) перемешивали при температуре 0°C в течение 1 часа.

20 Затем добавляли SEM-Cl (214 мг, 1,3 ммоль) и указанную смесь перемешивали в течение 2 часов при температуре 0°C. Добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl (20 мл) и указанную смесь экстрагировали ДХМ (3 × 55 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на

25 силикагеле (PE/EtOAc = 5:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 23: 3,6-дихлор-2-(2-(дифторметил)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин (Промежуточное соединение

30 23)



Стадия 1: 6-хлор-2-(2-(дифторметил)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин (**Промежуточное соединение 23а**)

5 Смесь 6-хлор-2-(2-(дифторметил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридина (**Промежуточное соединение 2/4, стадия 3**) (555 мг, 2,0 ммоль) и NaH (399 мг, 10 ммоль, 60% в минеральном масле) в ТГФ (25 мл) перемешивали при температуре 0°C в течение 1 часа. Добавляли SEM-Cl (664 мг, 4,0 ммоль) и указанную смесь перемешивали в течение 2 часов при той же температуре. Добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl (30 мл) и

10 указанную смесь экстрагировали ДХМ (2 × 80 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 5:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

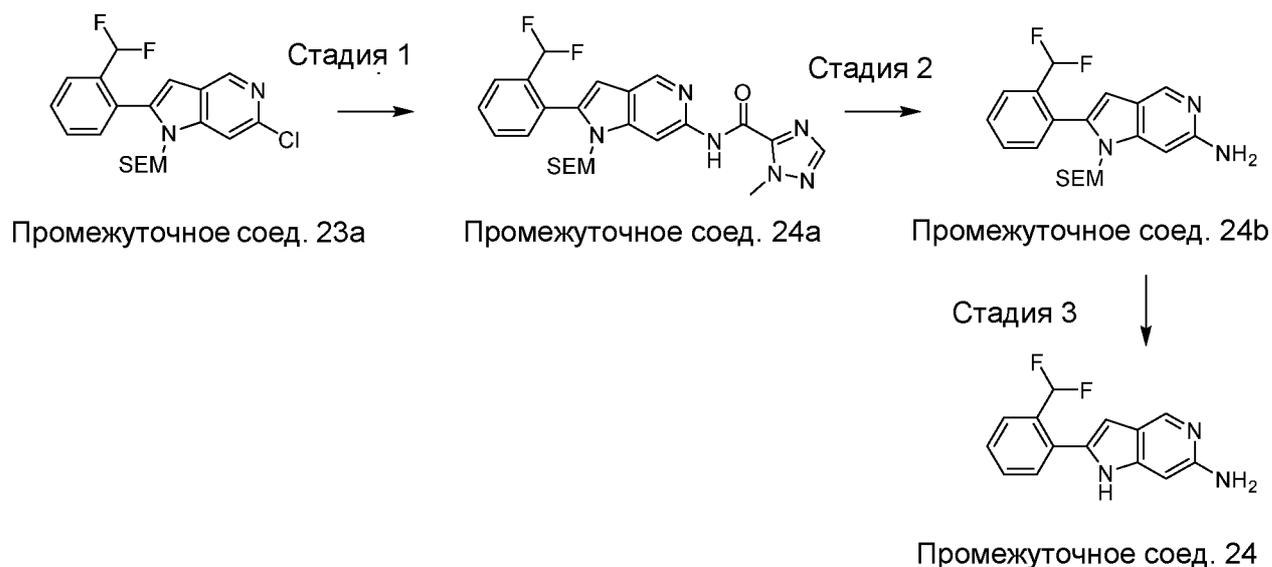
15

Стадия 2: 3,6-дихлор-2-(2-(дифторметил)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин (**Промежуточное соединение 23**)

Раствор 6-хлор-2-(2-(дифторметил)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридина (**Промежуточное соединение 23а**) (430 мг, 1,1 ммоль) и NCS (168 мг, 1,3 ммоль) в ДМФА (15 мл) перемешивали при температуре 60°C в течение 3 часов. Указанную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали ДХМ (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 5:1) с получением

25 указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 24: 2-(2-(дифторметил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-амин (**Промежуточное соединение 24**)



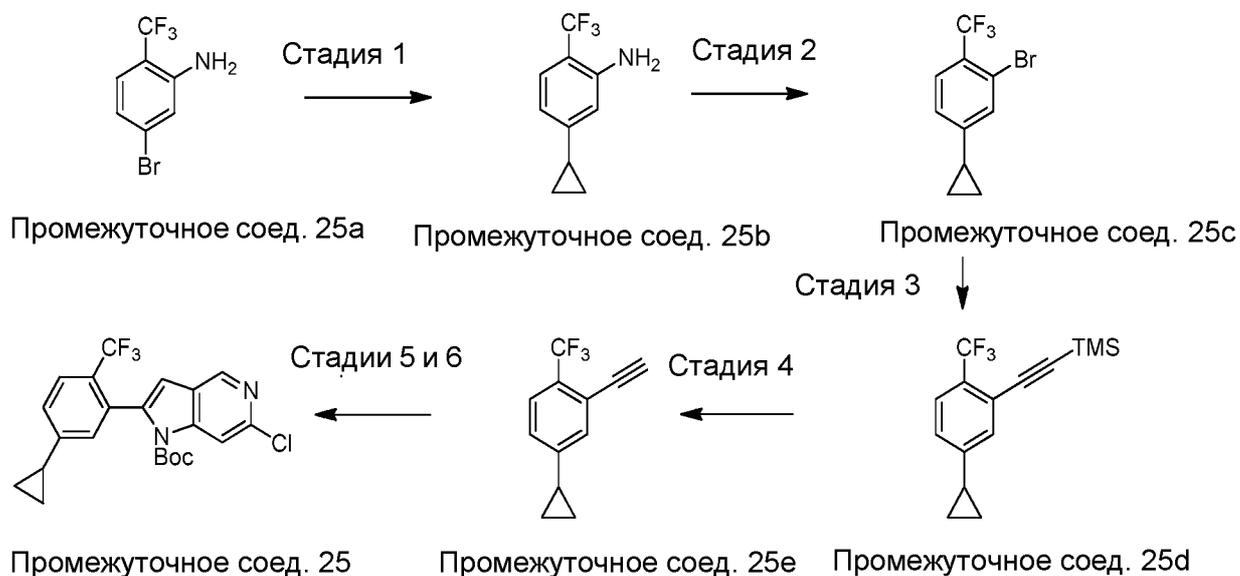
- Стадия 1: *N*-(2-(2-(дифторметил)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (**Промежуточное соединение 24а**)
- 5 Раствор 6-хлор-2-(2-(дифторметил)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридина (**Промежуточное соединение 23а**) (1,0 г, 2,5 ммоль), 1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (**Промежуточное соединение 3**) (470 мг, 3,7 ммоль), Pd₂(dba)₃ (449 мг, 0,49 ммоль), tBuXPhos (312 мг, 0,74 ммоль) и K₂CO₃ (1,4 г, 10 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивали при температуре 130°C в течение ночи в герметично закрытой пробирке. Указанную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 60 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 5:1) с получением указанного в
- 10 заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.
- 15

- Стадия 2: 2-(2-(дифторметил)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-6-амин (**Промежуточное соединение 24b**)
- Раствор *N*-(2-(2-(дифторметил)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (**Промежуточное соединение 24а**) (220 мг, 0,44 ммоль) и NaOH (88 мг, 2,2 ммоль) в MeOH/H₂O (30/10 мл) перемешивают при температуре 90°C в течение 7 часов. Указанную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 60 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета.
- 20
- 25

Стадия 3: 2-(2-(дифторметил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-амин (Промежуточное соединение 24)

Раствор 2-(2-(дифторметил)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-амина (**Промежуточное соединение 24b**) (170 мг, 0,437 ммоль) в ДХМ (10 мл)/ТФК (10 мл) перемешивали при температуре 50°C в течение 2 часов. Растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в смеси ацетонитрил/Н₂O (20 мл/4 мл), добавляли К₂СО₃ (301 мг, 2,2 ммоль) и указанную смесь перемешивали в течение 1 часа при той же температуре. Добавляли воду (30 мл) и смесь экстрагировали ДХМ (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH = 20:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 25: трет-бутил 6-хлор-2-(5-циклопропил-2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 25)



Стадия 1: 5-циклопропил-2-(трифторметил)анилин (Промежуточное соединение 25b)

Pd(dppf)Cl₂ (613 мг, 0,84 ммоль) добавляли к смеси 5-бром-2-(трифторметил)анилина (**Промежуточное соединение 25а**) (2,00 г, 8,37 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (929 мг, 12,56 ммоль) и Na₂CO₃ (1,77 г, 16,70 ммоль) в диоксане (25 мл), затем указанную смесь перемешивали при температуре 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (0-2% EtOAc в PE) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Стадия 2: 2-бром-4-циклопропил-1-(трифторметил)бензол (**Промежуточное соединение 25c**)

Трет-бутил нитрит (1,69 г, 16,41 ммоль) быстро добавляли к раствору 5-циклопропил-2-(трифторметил)анилина (**Промежуточное соединение 25b**) (1,10 г, 5,47 ммоль) в CH₃CN (50 мл) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N₂ в течение 2 мин. Добавляли CuBr₂ (3,02 г, 13,66 ммоль) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N₂ в течение 3 часов. Добавляли воду (20 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (2 × 50 мл). Объединенные органические слои концентрировали досуха и остатки очищали при помощи колоночной хроматографии (0-10 2% ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

Стадия 3: ((5-циклопропил-2-(трифторметил)фенил)этинил)триметилсилан (**Промежуточное соединение 25d**)

К смеси Pd(PPh₃)₄ (307 мг, 0,26 ммоль) и CuI (101 мг, 0,53 ммоль) в TEA (20 мл) добавляли 15 2-бром-4-циклопропил-1-(трифторметил)бензол (**Промежуточное соединение 25c**) (1,40 г, 5,28 ммоль) и этинилтриметилсилан (1,82 г, 18,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 70 °C в течение ночи. Указанную смесь концентрировали и добавляли EtOAc (80 мл). Указанную смесь фильтровали через целит[®]. Указанную смесь концентрировали досуха и остаток очищали при помощи колоночной 20 хроматографии (PE) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

Стадия 4: 4-циклопропил-2-этинил-1-(трифторметил)бензол (**Промежуточное соединение 25e**)

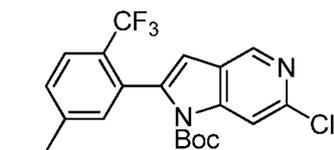
К раствору ((5-циклопропил-2-(трифторметил)фенил)этинил)триметилсилана 25 (**Промежуточное соединение 23d**) в MeOH (5 мл) добавляли K₂CO₃ (582 мг, 4,22 ммоль) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали диэтиловым эфиром (2 × 30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и 30 концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения.

Стадии 5-6: трет-бутил 6-хлор-2-(5-циклопропил-2-(трифторметил)фенил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилат (**Промежуточное соединение 25**)

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для 35 промежуточного соединения **2**, стадии 3 и 4, с использованием на стадии 3 4-

циклопропил1-этинил-2-(трифторметил)бензола (**Промежуточное соединение 25e**) вместо 1-этинил-2-метилбензола.

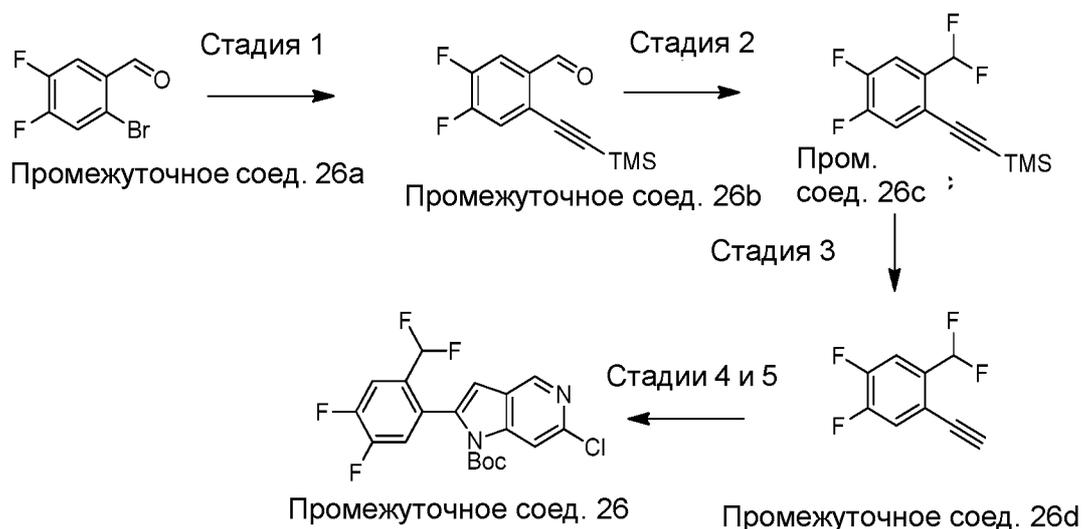
Промежуточное соединение 25/1: *трет*-бутил 6-хлор-2-(5-этил-2-(трифторметил)фенил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилат (**Промежуточное соединение 25/1**)



Промежуточное соед. 25/1

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения **25**, с использованием на стадии 1 этилбороновой кислоты вместо циклопропилбороновой кислоты.

Промежуточное соединение 26: *трет*-бутил 6-хлор-2-(2-(дифторметил)-4,5-дифторфенил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилат (**Промежуточное соединение 26**)



Стадия 1: 4,5-дифтор-2-((триметилсилил)этинил)бензальдегид (**Промежуточное соединение 26b**)

Смесь Pd(PPh₃)₄ (260 мг, 0,23 ммоль), CuI (43 мг, 0,23 ммоль), 2-бром-4,5-дифторбензальдегида (1,00 г, 4,50 ммоль) и этинилтриметилсилана (1,55 г, 15,80) ммоль в TEA (10 мл) перемешивали при температуре 70°C в течение ночи. Указанную смесь концентрировали досуха. Добавляли EtOAc (20 мл) и смесь фильтровали через слой

целита®. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (градиент 5-30% EtOAc в PE) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

5 **Стадия 2: ((2-(дифторметил)-4,5-дифторфенил)этинил)триметилсилан (Промежуточное соединение 26c)**

К раствору 4,5-дифтор-2-((триметилсилил)этинил)бензальдегида (Промежуточное соединение 26b) (1,67 г, 7,00 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли DAST (2,25 г, 14,00 ммоль) при температуре 0°C и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали ДХМ (2 × 30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией (градиент 5-30% EtOAc в PE) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

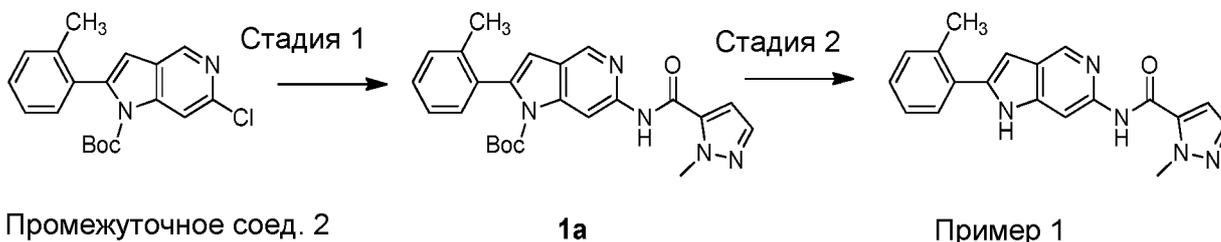
15 **Стадия 3: 1-(дифторметил)-2-этинил-4,5-дифторбензол (Промежуточное соединение 26d)**

К раствору ((2-(дифторметил)-4,5-дифторфенил)этинил)триметилсилана (Промежуточное соединение 26c) (1,30 г, 5,00 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли K₂CO₃ (1,38 г, 10,00 ммоль) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали диэтиловым эфиром (2 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения.

25 **Стадии 4-5: трет-бутил 6-хлор-2-(2-(дифторметил)-4,5-дифторфенил)-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 26)**

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 2, стадии 3 и 4, с использованием на стадии 3 1-(дифторметил)-2-этинил-4,5-дифторбензола (Промежуточное соединение 26d) вместо 1-этинил-2-метилбензола.

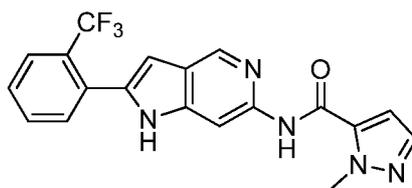
Пример 1: 1-метил-*N*-(2-(*o*-толил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-6-ил)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид (**1**)



5 **Стадия 1:** *tert*-бутил 6-(1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксамидо)-2-(*o*-толил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-1-карбоксилат (**1a**)
 Pd₂(dba)₃ (230 мг, 0,25 ммоль) добавляли к смеси *tert*-бутил 6-хлор-2-(*o*-толил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-1-карбоксилата (**Промежуточное соединение 2**) (170 мг, 0,5 ммоль), фосфата калия (347 мг, 1,64 ммоль), 1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид (125 мг, 1,00 ммоль) и *t*BuXPhos (150 мг, 0,35 ммоль) в *t*-BuOH (6,0 мл) и воде (0,2 мл).
 10 Указанную смесь нагревали при температуре 90°C в течение 5 часов при микроволновом облучении. Смесь фильтровали и остаток промывали ДХМ (20 мл). Смесь концентрировали досуха и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (градиент 5-100% EtOAc в PE) с получением указанного в заголовке соединения в виде
 15 желтого твердого вещества.

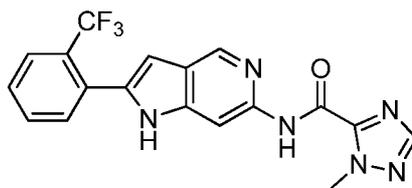
Стадия 2: 1-метил-*N*-(2-(*o*-толил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-6-ил)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид (**1**)
 К смеси *tert*-бутил 6-(1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксамидо)-2-(*o*-толил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-1-карбоксилата (**1a**) (164 мг, 0,38 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли TFA (1 мл) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь очищали при помощи хроматографии с обращенной фазой (с18, ацетонитрил 25-55% / (10 mM водный NH₄HCO₃) с получением указанного в заголовке соединения в виде
 20 белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 8,63 (s, 1H), 8,61 - 8,52 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,52 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 3H), 6,76 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,23 (s, 3H), 2,49 (s, 3H). (ESI): m/z 332,2 [M+H]⁺.

Пример 1/1: 1-метил-*N*-(2-(2-(трифторметил)фенил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-6-ил)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид (**1/1**)



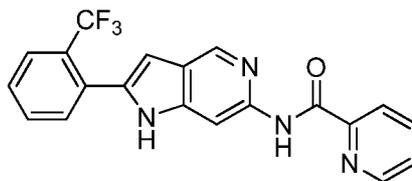
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 *tert*-бутил 6-хлор-2-(2-(трифторметил)фенил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилата (**Промежуточное соединение 2/1**) вместо *tert*-бутил 6-хлор-2-(*o*-толил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилата (**Промежуточное соединение 2**). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆): δ ppm 12,71 (s, 1H), 11,34 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,89 - 7,86 (m, 1H), 7,78 - 7,75 (m, 2H), 7,62 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,17 (s, 3H). (ESI): m/z 385,9 [M+H]⁺.

10 **Пример 1/2:** 1-метил-*N*-(2-(2-(трифторметил)фенил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (**1/2**)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 *tert*-бутил 6-хлор-2-(2-(трифторметил)фенил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилата (**Промежуточное соединение 2/1**) вместо *tert*-бутил 6-хлор-2-(*o*-толил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилата (**Промежуточное соединение 2**) и 1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамида (**Промежуточное соединение 3**) вместо 1-метил-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксамида. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆): δ ppm 12,57 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,88 - 7,85 (m, 1H), 7,77 - 7,74 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,25 (s, 3H). (ESI): m/z 386,9 [M+H]⁺.

Пример 1/3: *N*-(2-(2-(трифторметил)фенил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)пиколинамид (**1/3**)

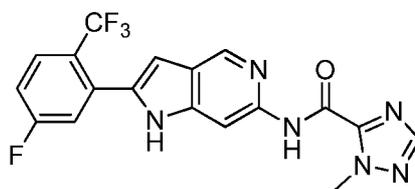


25

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 *tert*-бутил 6-хлор-2-(2-(трифторметил)фенил)-1*H*-

пирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилата (**Промежуточное соединение 2/1**) вместо *трет*-бутил 6-хлор-2-(*о*-толил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилата (**Промежуточное соединение 2**) и пиколинамида вместо 1-метил-1*H*-пирразол-5-карбоксамид. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆): δ ppm 12,55 (s, 1H), 11,26 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,82 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,27 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,17 - 8,14 (m, 1H), 7,96 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,87 - 7,86 (m, 1H), 7,79 - 7,74 (m, 3H). (ESI): 382,9 m/z [M+H]⁺.

Пример 1/4: *N*-(2-(5-фтор-2-(трифторметил)фенил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (**1/4**)

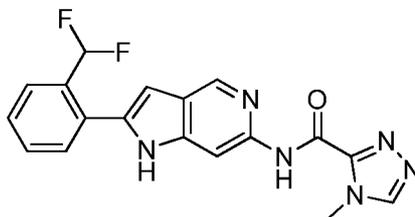


10

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 *трет*-бутил 6-хлор-2-(5-фтор-2-(трифторметил)фенил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилата (**Промежуточное соединение 2/2**) вместо *трет*-бутил 6-хлор-2-(*о*-толил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилата (**Промежуточное соединение 2**) и 1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (**Промежуточное соединение 3**) вместо 1-метил-1*H*-пирразол-5-карбоксамид. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆): δ ppm 12,57 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,05 - 8,03 (m, 1H), 7,72 - 7,70 (m, 1H), 7,63 - 7,59 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,24 (s, 3H). (ESI): 405,1 m/z [M+H]⁺.

20

Пример 1/5: *N*-(2-(2-(дифторметил)фенил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (**1/5**)

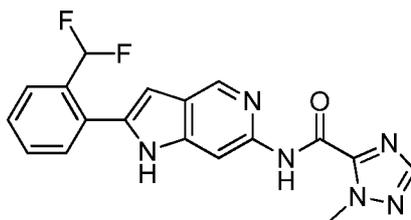


25

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 *трет*-бутил 6-хлор-2-(2-(дифторметил)фенил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилата (**Промежуточное соединение 2/2**) вместо *трет*-бутил 6-хлор-2-(*о*-толил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилата (**Промежуточное соединение 2**) и 4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (**Промежуточное соединение 4**) вместо 1-метил-1*H*-пирразол-5-карбоксамид. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆):

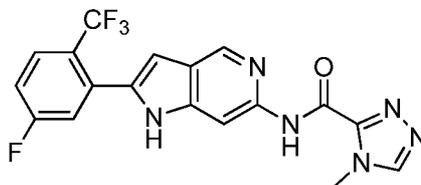
δ ppm 12,69 (s, 1H), 11,42 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,87 - 7,85 (m, 1H), 7,76 - 7,75 (m, 2H), 7,70 - 7,67 (m, 1H), 7,15 (t, J = 54,5 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,99 (s, 3H). (ESI): 369,1 m/z [M+H]⁺.

- 5 **Пример 1/6:** *N*-(2-(2-(дифторметил)фенил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (**1/6**)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1,
10 с использованием на стадии 1 *tert*-бутил 6-хлор-2-(2-(дифторметил)фенил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилата (**Промежуточное соединение 2/4**) вместо *tert*-бутил 6-хлор-2-(*o*-толил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилата (**Промежуточное соединение 2**) и 1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (**Промежуточное соединение 3**) вместо 1-метил-1*H*-пирразол-5-карбоксамид. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆):
15 δ ppm 12,58 (s, 1H), 10,97 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,86 - 7,85 (m, 1H), 7,76 - 7,75 (m, 2H), 7,69 - 7,66 (m, 1H), 7,15 (t, J = 54,5 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,25 (s, 3H). (ESI): 369,1 m/z [M+H]⁺.

- 20 **Пример 1/7:** *N*-(2-(5-фтор-2-(трифторметил)фенил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (**Промежуточное соединение 1/7**)



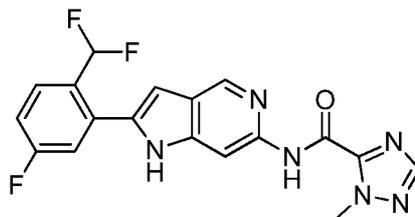
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1,
с использованием на стадии 1 *tert*-бутил 6-хлор-2-(5-фтор-2-(трифторметил)фенил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилата (**Промежуточное соединение 2/1**) вместо *tert*-бутил 6-хлор-2-(*o*-толил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилата (**Промежуточное соединение 2**) и 4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (**Промежуточное соединение 4**) вместо 1-метил-1*H*-пирразол-5-карбоксамид. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ ppm 12,67 (s, 1H), 11,31 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,16 (s,

1H), 8,06 - 8,03 (m, 1H), 7,72 - 7,71 (m, 1H), 7,63 - 7,60 (m, 1H), 7,0 (s, 1H), 3,99 (s, 3H). (ESI): 405,1 m/z [M+H]⁺.

ЯМР аналитических образцов из примеров с 1/1 по 1/7 могут содержать остаточную ТФК.

5

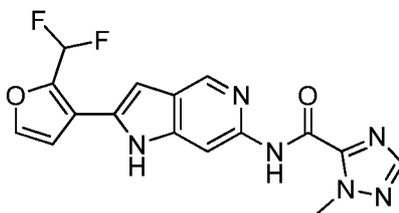
Пример 1/8: *N*-(2-(2-(дифторметил)-5-фторфенил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (1/8)



10 Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 *tert*-бутил 6-хлор-2-(2-(дифторметил)-5-фторфенил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилата (**Промежуточное соединение 2/3**) вместо *tert*-бутил 6-хлор-2-(*o*-толил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилата (**Промежуточное соединение 2**) и 1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (**Промежуточное**

15 **соединение 3**) вместо 1-метил-1*H*-пирразол-5-карбоксамид. ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): δ ppm 12,07 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,91 - 7,88 (m, 1H), 7,61 - 7,58 (m, 1H), 7,50 - 7,46 (m, 1H), 7,15 (t, J = 54,2 Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,24 (s, 3H). (ESI): 387,0 m/z [M+H]⁺.

20 **Пример 1/9:** *N*-(2-(2-(дифторметил)фуран-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (1/9)

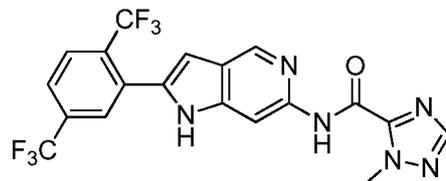


Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 *tert*-бутил 6-хлор-2-(2-(дифторметил)фуран-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилата (**Промежуточное соединение 6**) вместо *tert*-бутил 6-хлор-2-(*o*-толил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилата (**Промежуточное**

25 **соединение 2**) и 1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (**Промежуточное** **соединение 3**) вместо 1-метил-1*H*-пирразол-5-карбоксамид. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆):

δ ppm 11,96 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,38 (t, J = 51,5 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,23 (s, 3H). (ESI): m/z 359,1 [M+H]⁺.

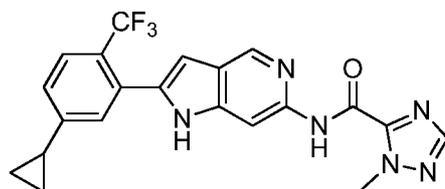
Пример 1/10: *N*-(2-(2,5-бис(трифторметил)фенил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (**1/10**)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 *tert*-бутил 2-(2,5-(трифторметил)фенил)-6-хлор-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилата (**Промежуточное соединение 2/5**) вместо *tert*-бутил 6-хлор-2-(*o*-толил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилата (**Промежуточное соединение 2**) и 1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (**Промежуточное соединение 3**) вместо 1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ ppm 12,11 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,20 - 8,18 (m, 2H), 8,12 - 8,08 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 4,23 (s, 3H). (ESI): m/z 455,0 [M+H]⁺.

15

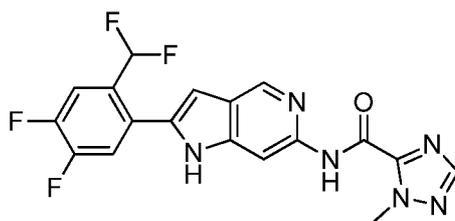
Пример 1/11: *N*-(2-(5-циклопропил-2-(трифторметил)фенил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (**1/11**)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 *tert*-бутил 6-хлор-2-(5-циклопропил-2-(трифторметил)фенил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилата (**Промежуточное соединение 25**) вместо *tert*-бутил 6-хлор-2-(*o*-толил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилата (**Промежуточное соединение 2**) и 1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (**Промежуточное соединение 3**) вместо 1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ ppm 11,93 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,40 - 7,53 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,23 (s, 3H), 2,12 - 2,08 (m, 1H), 1,11 - 1,06 (m, 2H), 0,89 - 0,85 (m, 2H). (ESI): m/z 427,0 [M+H]⁺.

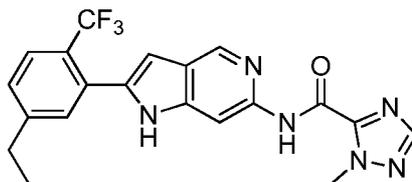
Пример 1/12: *N*-(2-(2-(дифторметил)-4,5-дифторфенил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (**1/12**)

30



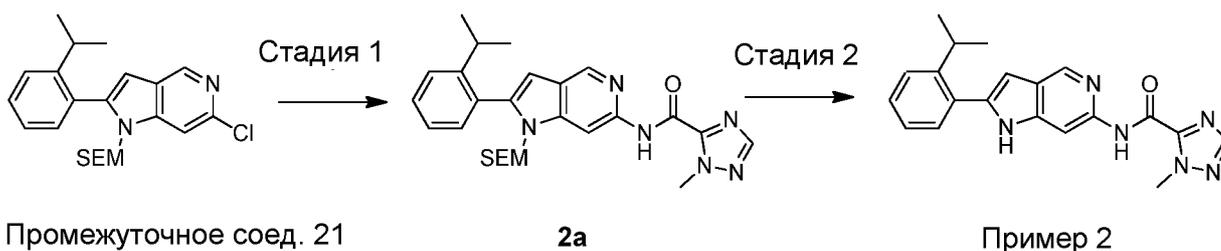
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 *tert*-бутил 6-хлор-2-(2-(дифторметил)-4,5-дифторфенил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилата (**Промежуточное соединение 26**) вместо *tert*-бутил 6-хлор-2-(*o*-толил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилата (**Промежуточное соединение 2**) и 1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (**Промежуточное соединение 3**) вместо 1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ ppm 12,08 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,95 - 7,84 (m, 2H), 7,14 (t, J = 53,8 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,23 (s, 3H). (ESI): m/z 405,1 [M+H]⁺.

Пример 1/13: *N*-(2-(5-этил-2-(трифторметил)фенил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (**1/13**)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 *tert*-бутил 6-хлор-2-(5-этил-2-(трифторметил)фенил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилата (**Промежуточное соединение 25/1**) вместо *tert*-бутил 6-хлор-2-(*o*-толил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилата (**Промежуточное соединение 2**) и 1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (**Промежуточное соединение 3**) вместо 1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ ppm 11,92 (s, 1H), 9,91 (шир. s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,21 (s, 3H), 2,74 (q, J = 7,6 Гц, 2H), 1,23 (t, J = 7,6 Гц, 3H). (ESI): m/z 415,3 [M+H]⁺.

Пример 2: *N*-(2-(2-изопропилфенил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (**2**)



Стадия 1: *N*-(2-(2-изопропилфенил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (**2a**)

5 Раствор 6-хлор-2-(2-изопропилфенил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридина (**Промежуточное соединение 21**) (130 мг, 0,33 ммоль), 1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (**Промежуточное соединение 3**) (84 мг, 0,67 ммоль), Pd₂(dba)₃ (30 мг, 0,03 ммоль), tBuXPhos (14 мг, 0,03 ммоль) и K₂CO₃ (182 мг, 1,3 ммоль) в t-BuOH/H₂O (9 мл/0,3 мл) перемешивали при температуре 120°C в течение ночи в герметичной пробирке. Указанную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH₄Cl. Смесь экстрагировали ДХМ (2 × 55 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи препаративной ТСХ (PE/EtOAc = 3:1) с получением

10 указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

15

Стадия 2: *N*-(2-(2-изопропилфенил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (**2**)

Раствор *N*-(2-(2-изопропилфенил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (**2a**) (70 мг, 0,14 ммоль) в ДХМ/ТФК (5 мл/5 мл) перемешивали при температуре 50°C в течение 2 часов. Указанную смесь концентрировали досуха и остаток растворяли в смеси ацетонитрил/H₂O (5 мл/1 мл). Добавляли K₂CO₃ (200 мг, 1,44 ммоль) и указанную смесь перемешивали в течение 1 часа при той же температуре. Смесь экстрагировали ДХМ (2 × 45 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи препаративной ТСХ (PE/EtOAc =

25 2:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ ppm 8,60 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,43 - 7,39 (m, 2H), 7,27 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,31 (s, 3H), 3,34 - 3,31 (m, 1H), 1,23 (d, J = 6,8 Гц, 6H). (ESI): m/z 361,0 [M+H]⁺.

30

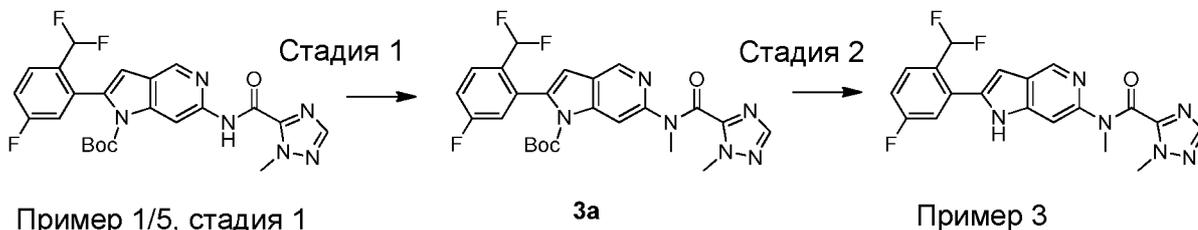
Примеры от 2/1 до 2/7

Следующие примеры были получены аналогично тому, как описано для примера 2, с использованием соответствующих карбоксамидных структурных единиц и промежуточных соединений.

№	Структурные единицы	Структура	Аналитические данные
2/1	Пром. соед. 21/2 Пром. соед. 3		^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ ppm 8,60 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,53 - 7,52 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 4,30 (s, 3H), 2,47 (s, 3H). (ESI): m/z 333,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
2/2	Пром. соед. 21/1 Пром. соед. 3		^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ ppm 8,65 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,44 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,31 (s, 3H). (ESI): m/z 386,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
2/3	Пром. соед. 22 Пром. соед. 3		^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ ppm 8,68 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,84 - 7,82 (m, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 3H), 6,87 (t, J = 54,8 Гц, 1H), 4,31 (s, 3H). (ESI): m/z 387,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
2/4	Пром. соед. 23 Пром. соед. 3		^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ ppm 8,64 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,85 - 7,82 (m, 1H), 7,70 - 7,67 (m, 2H), 7,58 - 7,56 (m, 1H), 6,74 (t, J = 54,8 Гц, 1H), 4,31 (s, 3H). (ESI): m/z 402,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
2/5	Пром. соед. 20/1 Пром. соед. 3		^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ ppm 12,16 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,17 - 8,16 (m, 2H), 7,65 - 7,63 (m, 1H), 7,58 - 7,55 (m, 1H), 7,28 - 7,00 (m, 2H), 4,24 (s, 3H). (ESI): m/z 387,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2/6	Пром. соед. 20/2 Пром. соед. 3		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ ppm 8,67 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,08 - 8,05 (m, 2H), 8,02 - 8,01 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 4,31 (s, 3H). (ESI): m/z 412,1 [M+H] ⁺ .
2/7	Пром. соед. 20 Пром. соед. 3 (Стадия 2 снятие защиты с ТВАФ)		¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц): δ ppm 8,60 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,42 (t, J = 8 Гц, 1H), 7,33 (t, J = 8 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,31 (s, 3H), 1,45 (s, 6H). (ESI): m/z 377,3 [M+H] ⁺ .

Пример 3: *N*-(2-(2-(дифторметил)-5-фторфенил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-6-ил)*N*,1-диметил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (**3**)



5

Стадия 1: *tert*-бутил 2-(2-(дифторметил)-5-фторфенил)-6-(*N*,1-диметил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамидо)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-1-карбоксилат (**3a**)

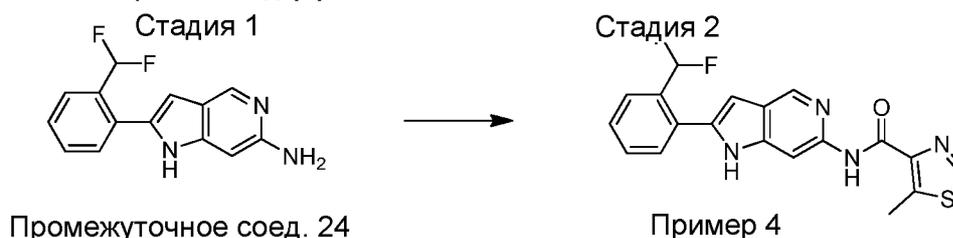
Смесь *tert*-бутил 2-(2-(дифторметил)-5-фторфенил)-6-(1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамидо)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-1-карбоксилата (**пример 1/5, стадия 1**) (300 мг, 0,64 ммоль), Cs₂CO₃ (313 мг, 0,96 ммоль) и MeI (109 мг, 0,77 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: *N*-(2-(2-(дифторметил)-5-фторфенил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-6-ил)*N*,1-диметил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (**3**)

К смеси *tert*-бутил 2-(2-(дифторметил)-5-фторфенил)-6-(*N*,1-диметил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамидо)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-1-карбоксилата (**3a**) (250 мг, 0,52 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФК (2,5 мл) и указанную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6): δ ppm 12,54 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,91 - 7,88 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,63 - 7,48 (m, 3H), 7,13 (t, $J = 54,5$ Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,53 (s, 3H). (ESI): m/z 401,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 4: *N*-(2-(2-(дифторметил)фенил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-5-метилтиазол-4-карбоксамид (**4**)



10

Раствор 2-(2-(2-(дифторметил)фенил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-6-амин) (Промежуточное соединение **24**) (25 мг, 0,10 ммоль), 5-метилтиазол-4-карбоновой кислоты (28 мг, 0,19 ммоль), NATU (42 мг, 0,10 ммоль) и Et_3N (24 мг, 0,24 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Указанную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали ДХМ (2 × 45 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (MeOD , 400 МГц): δ ppm 8,82 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H) 7,70 - 7,60 (m, 3H), 6,93 (t, $J = 54,8$ Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 2,91 (s, 3H). (ESI): 384,9 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.

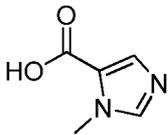
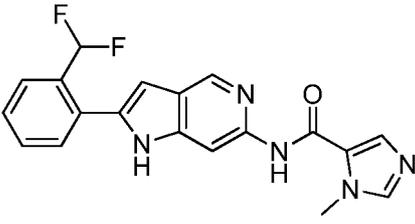
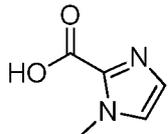
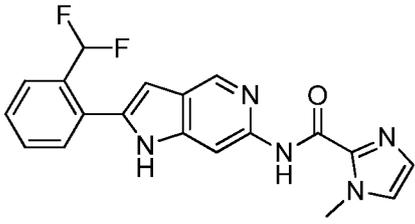
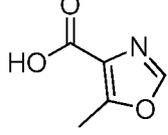
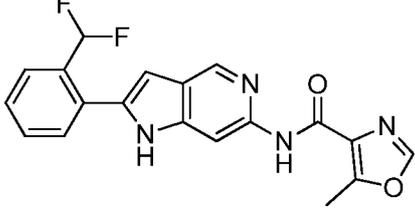
20

Примеры от 4/1 до 4/3

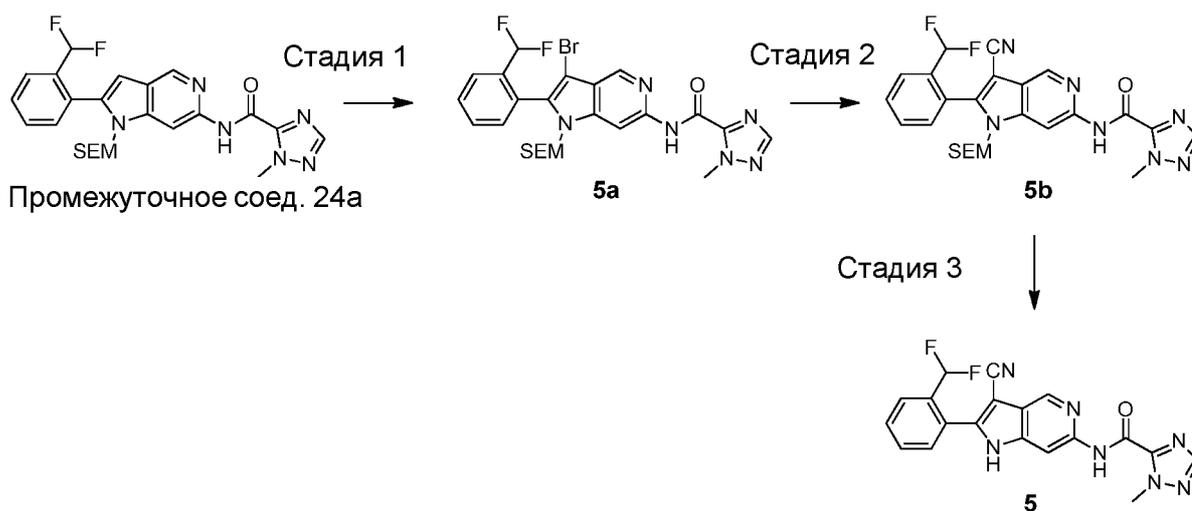
Следующие примеры были получены аналогично тому, как описано для примера **4**, с использованием соответствующих карбоксамидных структурных единиц и промежуточных соединений.

25

№	Структурные единицы	Структура	Аналитические данные
---	---------------------	-----------	----------------------

4/1	Пром. соед. 24 , 		^1H ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ ppm 8,65 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,84 - 7,82 (m, 3H), 7,70 - 7,58 (m, 3H), 6,92 (t, $J = 54,8$ Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,01 (s, 3H). (ESI): m/z 368,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
4/2	Пром. соед. 24 , 		^1H ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ ppm 8,63 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,70 - 7,58 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,92 (t, $J = 54,8$ Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,12 (s, 3H). (ESI): m/z 368,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
4/3	Пром. соед. 24 , 		^1H ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ ppm 8,63 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,70 - 7,58 (m, 3H), 6,92 (t, $J = 54,8$ Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 2,71 (s, 3H). (ESI): m/z 369,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 5: *N*-(3-циано-2-(2-(дифторметил)фенил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-6-ил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (**5**)



5

Стадия 1: *N*-(3-бром-2-(2-(дифторметил)фенил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-6-ил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (**5a**)

К раствору *N*-(2-(2-(дифторметил)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-6-ил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид

(Промежуточное соединение **24a**) (440 мг, 0,88 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли NBS (158 мг, 0,88 ммоль) при температуре от -60 до -55°C и указанную смесь перемешивали в течение 2 часов при той же температуре. Указанную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (PE/EtOAc = 6:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: *N*-(3-циано-2-(2-(дифторметил)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (**5a**)

Смесь *N*-(3-бром-2-(2-(дифторметил)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (**5a**) (300 мг, 0,52 ммоль), цианида цинка (183 мг, 1,56 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (300 мг, 0,26 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивали в атмосфере аргона при температуре 125°C в течение 4 часов. Указанную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем выливали в воду (100 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (2 × 300 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 4:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: *N*-(3-циано-2-(2-(дифторметил)фенил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид

К раствору *N*-(3-циано-2-(2-(дифторметил)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (**5b**) (220 мг, 0,42 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли BF₃·Et₂O (1 мл) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем указанную смесь разбавляли водой (1 мл) и концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (10 мл) и pH доводили до pH = 11, используя 10% водный раствор KOH. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли воду (30 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ ppm 12,96 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,90 - 7,88 (m, 1H), 7,82 - 7,79 (m, 2H), 7,75 - 7,72 (m, 1H), 7,04 (t, J = 54,4 Гц, 1H), 4,22 (s, 3H). (ESI): m/z [M+H]⁺.

35

Биологические анализы

Прямой анализ репортера люциферазы AhR в клетках HepG2.

Использовали стабильную клеточную линию (HepG2 CYP1A1-LUC), в которой часть промоторной области гена CYP1A1 человека стабильно интегрирована в геном гепатоцитов HepG2 человека (DSZM # ACC 180) перед геном люциферазы светлячка *Photinus pyralis*. Фрагмент в 1210 п.н., содержащий часть промотора CYP1A1 человека, был выделен с помощью рестрикционного расщепления SacI и BglII из клона Lightswitch S714555 (SwitchGearGenomics) и вставлен между сайтами SacI и BglII в pGL4.30 (Promega # E8481) перед геном люциферазы светлячка. Полученный вектор линеаризовали с помощью NotI, трансфицировали в клетки HepG2 (DSMZ#ACC 180) и стабильно трансфицировали клоны, отобранные с помощью 250 мкг/мл гигромицина В. После повторных раундов субклонирования и тестирования на устойчиво регулируемую активность люциферазы после стимуляции агонистом AhR, была выбрана стабильная клональная клеточная линия HepG2 CYP1A1-Luc.

Клетки HepG2 CYP1A1-Luc действительно экспрессируют базальную активность люциферазы, которую можно увеличивать с помощью сильных агонистов AhR или уменьшать с помощью сильных антагонистов AhR, добавленных в питательную среду клеток.

В типичных анализах репортера, проводимых с этой клеточной линией, клетки выращивают в 96-луночных планшетах, и модуляторы AhR титруют в питательной среде при серийных разведениях в среде RPMI-1640 (Sigma # R7509), дополненной 8,6% фетальной телячьей сывороткой (Sigma # F7524) и не содержащей экзогенного агониста AhR или содержащей 10 нМ сильного агониста AhR VAF347 (Calbiochem # 182690). Затем клетки культивируют в течение 18 часов и определяют активность люциферазы в экстрактах клеток в буферах, содержащих D-люциферин и АТФ, с использованием микропланшетного люминометра LUMIstar Optima от BMG Labtech.

В таблице 1 ниже приведена AhR-антагонистическая активность примерных соединений (A = IC₅₀ < 100 нМ, B = IC₅₀ 100 нМ - 1 мкМ, C = IC₅₀ > 1 мкМ)

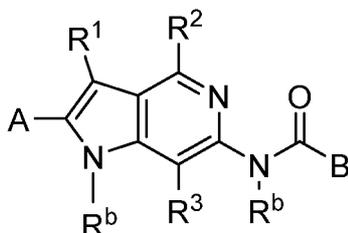
Таблица 1

Пример №	Активность AhR
1	B
1/1	A
1/2	A
1/3	A
1/4	A
1/5	C

1/6	A
1/7	A
1/8	A
1/9	B
1/10	A
1/11	A
1/12	B
1/13	A
2	B
2/1	A
2/2	B
2/3	A
2/4	A
2/5	B
2/6	A
2/7	C
3	B
4	A
4/1	B
4/2	A
4/3	A
5	B

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой (I), энантиомер, диастереомер, таутомер, сольват, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения



5

(I)

где:

A и B независимо выбраны из 6-10-членного моно- или бициклического арила и 5-10-членного моно- или бициклического гетероарила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S,

10 где арил и гетероарил являются незамещенными или замещены 1-7 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C₁₋₆-алкила, O-C₁₋₆-алкила, C(O)OR^a, OC(O)R^a, S(O)-C₁₋₆-алкила, S(O)₂-C₁₋₆-алкила, N(R^a)₂, C(O)N(R^a)₂, NR^aC(O)-C₁₋₆-алкила, S(O)₂N(R^a)₂, NR^aS(O)₂-C₁₋₆-алкила и C₃₋₆-циклоалкила,

15 где указанные алкил и циклоалкил являются незамещенными или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃-алкила, галоген-C₁₋₃-алкила, OH, CN и оксо, или

20 где два заместителя в указанной арильной или гетероарильной группе совместно с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать 5-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S,

25 где указанное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещено 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆-алкила и галоген-C₁₋₆-алкила;

каждый из R¹, R² и R³ независимо выбран из водорода, галогена, C₁₋₃-алкила, галоген-C₁₋₃-алкила, OH, O-C₁₋₃-алкила и CN;

R^a представляет собой водород или C_{1-6} -алкил; и

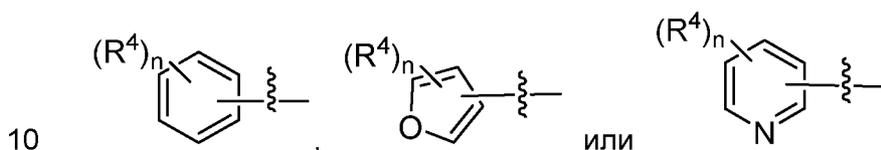
R^b представляет собой водород или C_{1-6} -алкил.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^b представляет собой водород.

3. Соединение по меньшей мере по одному из пп. 1 или 2, отличающееся тем, что А замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и C_{3-6} -циклоалкила, который является незамещенным или замещен C_{1-3} -алкилом или галоген- C_{1-3} -алкилом.

4. Соединение по меньшей мере по одному из пп. 1 или 2, отличающееся тем, что

А представляет собой



где:

R^4 независимо представляет собой галоген, OH, CN, C_{1-6} -алкил, O- C_{1-6} -алкил, C(O)OR^a, OC(O)R^a, S(O)- C_{1-6} -алкил, S(O)₂- C_{1-6} -алкил, N(R^a)₂, C(O)N(R^a)₂, S(O)₂N(R^a)₂ и C_{3-6} -циклоалкил,

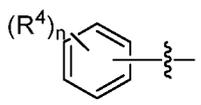
15 где указанные алкил и циклоалкил являются незамещенными или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-3} -алкила, галоген- C_{1-3} -алкила, OH, CN и оксо;

R^a представляет собой водород или C_{1-6} -алкил; и

n равно от 0 до 5.

20 5. Соединение по п. 4, отличающееся тем, что n равно от 1 до 5 и R^4 независимо выбран из галогена, C_{1-6} -алкила, галоген- C_{1-6} -алкила и C_{3-6} -циклоалкила, который является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-3} -алкила или галоген- C_{1-3} -алкила.

6. Соединение по п. 4, отличающееся тем, что А представляет собой



где:

R^4 независимо представляет собой галоген, OH, CN, C_{1-6} -алкил, $O-C_{1-6}$ -алкил, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $S(O)-C_{1-6}$ -алкил, $S(O)_2-C_{1-6}$ -алкил, $N(R^a)_2$, $C(O)N(R^a)_2$, $S(O)_2N(R^a)_2$ и C_{3-6} -циклоалкил,

5

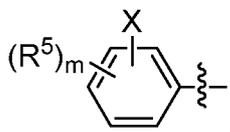
где указанные алкил и циклоалкил являются незамещенными или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-3} -алкила, галоген- C_{1-3} -алкила, OH, CN и оксо;

R^a представляет собой водород или C_{1-6} -алкил; и

10 n равно от 0 до 5.

7. Соединение по меньшей мере по одному из пп. 1-6, отличающееся тем, что

A представляет собой



где:

15 X представляет собой галоген, C_{1-6} -алкил, галоген- C_{1-6} -алкил или циклопропил,

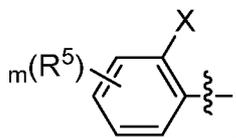
где указанные алкил и циклоалкил являются незамещенными или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-3} -алкила и галоген- C_{1-3} -алкила;

R^5 независимо представляет собой галоген или CN; и

20 m равно от 0 до 4.

8. Соединение по меньшей мере по одному из пп. 1-7, отличающееся тем, что

A представляет собой



где:

X представляет собой CH_3 , CHF_2 или CF_3 ;

R^5 независимо представляет собой галоген или CN; и

m равно от 0 до 4.

- 5 9. Соединение по меньшей мере по одному из пп. 1-8, отличающееся тем, что В представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, который является незамещенным или замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C_{1-6} -алкила, O- C_{1-6} -алкила, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{S}(\text{O})\text{-C}_{1-6}$ -алкила, $\text{S}(\text{O})_2\text{-C}_{1-6}$ -алкила, $\text{N}(\text{R}^a)_2$,
10 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{-C}_{1-6}$ -алкила, $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)_2$, $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{-C}_{1-6}$ -алкила или C_{3-6} -циклоалкила,

где указанные алкил и циклоалкил являются незамещенными или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-3} -алкила, галоген- C_{1-3} -алкила, OH, CN и оксо; и

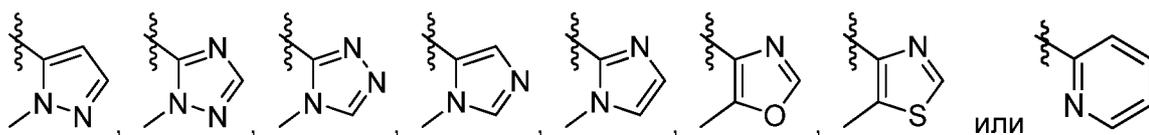
R^a представляет собой водород или C_{1-6} -алкил.

- 15 10. Соединение по меньшей мере по одному из пп. 1-9, отличающееся тем, что В представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, который является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} -алкила, галоген- C_{1-6} -алкила и C_{3-6} -циклоалкила.

- 20 11. Соединение по меньшей мере по одному из пп. 1-8, отличающееся тем, что В представляет собой 9- или 10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, который является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} -алкила, галоген- C_{1-6} -алкила и C_{3-6} -циклоалкила, или В представляет собой 6- или 10-членный арил,
25 который является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и C_{1-6} -алкила.

12. Соединение по меньшей мере по одному из пп. 1-10, отличающееся тем, что

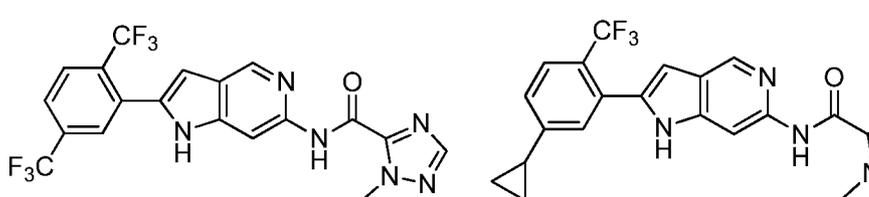
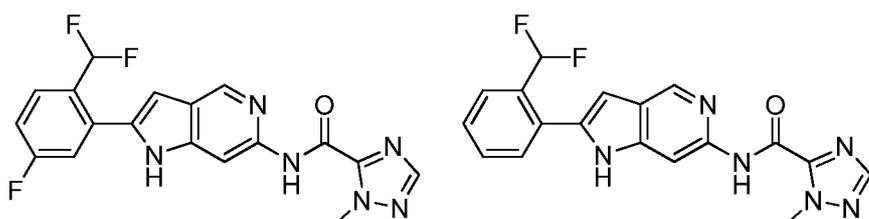
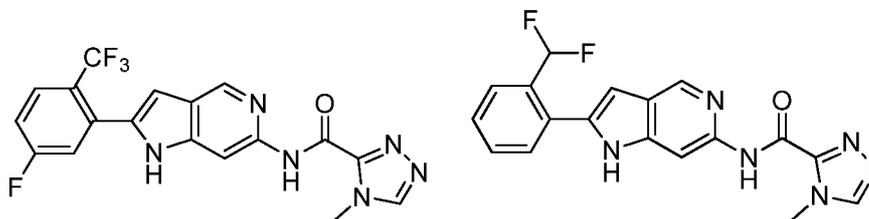
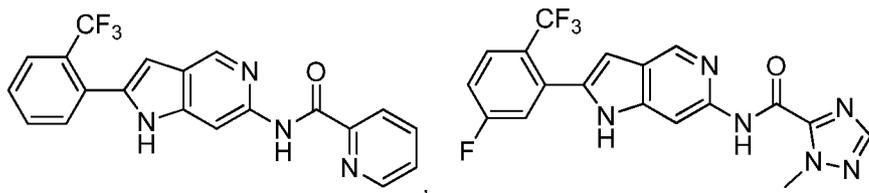
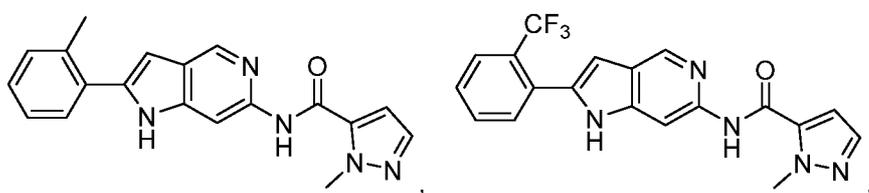
В представляет собой



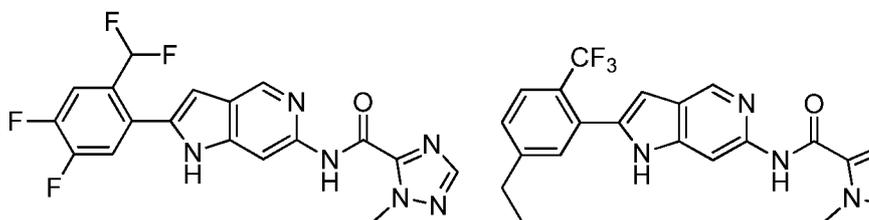
13. Соединение по меньшей мере по одному из пп. 1-12, отличающееся тем, что каждый из R^1 , R^2 и R^3 представляет собой водород.

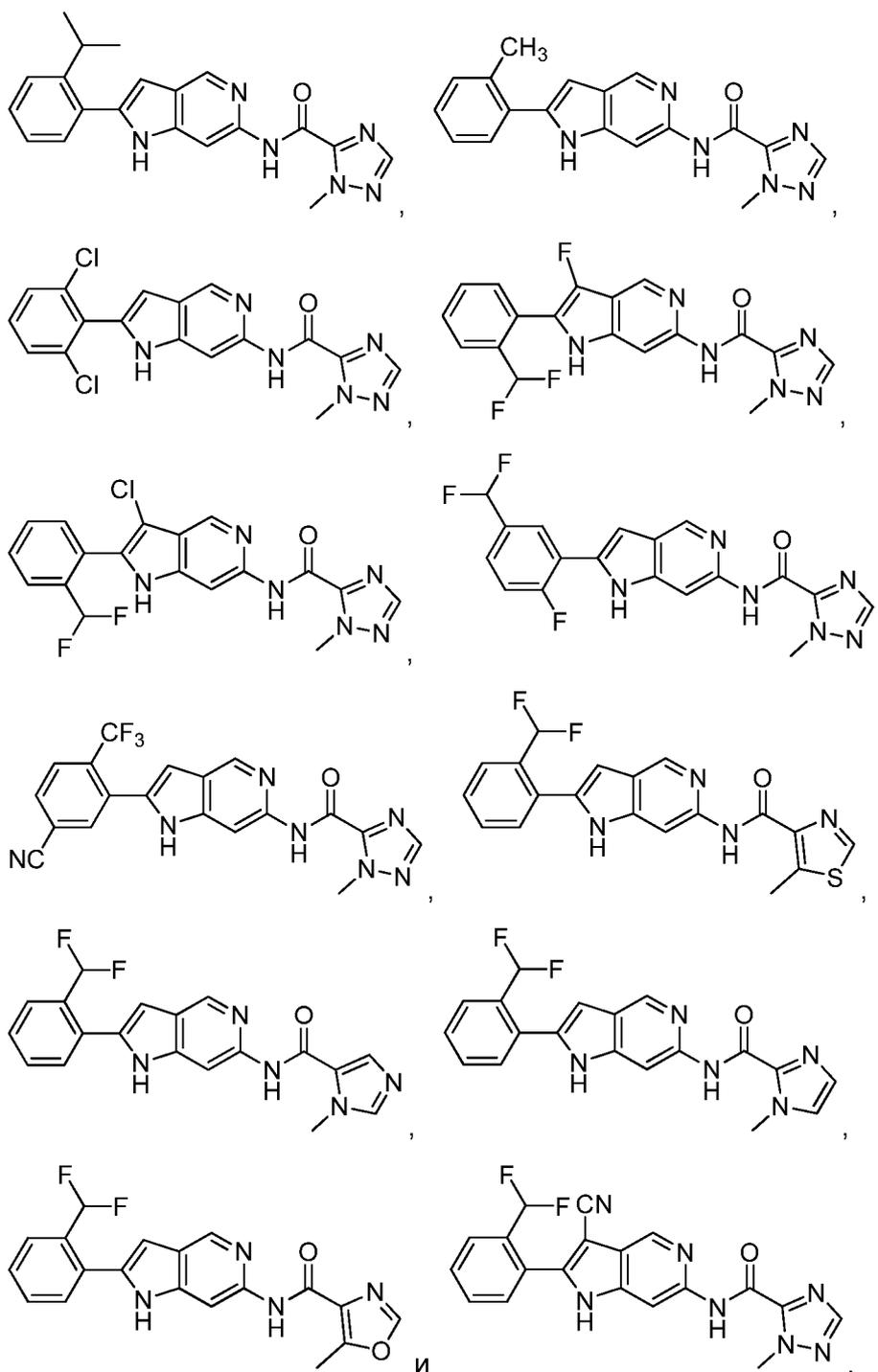
14. Соединение по п. 1, выбранное из:

5



10





15. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по меньшей мере по одному из пп. 1-14 и физиологически приемлемое вспомогательное вещество.

16. Соединение по меньшей мере по одному из пп. 1-14 для применения в качестве лекарственного средства.

17. Соединение по меньшей мере по одному из пп. 1-14 или фармацевтическая композиция по п.15 для применения для предотвращения и/или лечения заболевания или состояния, опосредованного арилуглевородородным рецептором (AhR).
18. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по п. 17,
5 отличающиеся тем, что указанное заболевание или состояние, опосредованное арилуглевородородным рецептором (AhR), представляет собой рак.
19. Соединение для применения по п. 18, отличающееся тем, что указанное
10 соединение вводится совместно с одним или более терапевтическими агентами для лечения рака, выбранными из группы, состоящей из агента PD-1, агента PD-L1, агента CTLA-4, ингибитора IDO1, химиотерапевтического агента, противораковой вакцины и цитокиновой терапии, или указанное соединение вводится при лучевой терапии.