

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991734 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.02.11

(22) Дата подачи заявки
2018.01.29

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)

(54) МОДУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРА ЭСТРОГЕНА

(31) 62/451,971; 62/523,695; 62/560,304;
62/592,485

(32) 2017.01.30; 2017.06.22; 2017.09.19;
2017.11.30

(33) US

(86) PCT/EP2018/052040

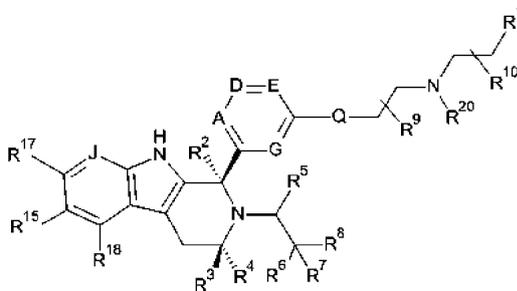
(87) WO 2018/138303 2018.08.02

(71) Заявитель:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(72) Изобретатель:
Скотт Джеймс Стюарт, Мосс Томас
Эндрю, Хьюз Саманта Джейн,
Ниссинк Йоханнес Вилхелмус Мария,
Барлаам Бернар Кристоф (GB), Ян
Бин (US)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В. (RU)

(57) Настоящее описание относится к соединениям формулы (I)



(I)

и к их фармацевтически приемлемым солям, к способам и промежуточным соединениям, применяемым для их получения, к содержащим их фармацевтическим композициям и к их применению в лечении нарушений, связанных с пролиферацией клеток.

A1

201991734

201991734

A1

МОДУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРА ЭСТРОГЕНА

Данное описание относится к некоторым индольным соединениям и их фармацевтически приемлемым солям, которые избирательно подавляют функцию рецептора эстрогена и обладают 5 противораковой активностью. Данное описание также относится к применению указанных индольных соединений и их фармацевтически приемлемых солей в способах лечения организма человека или животного, например в предупреждении или лечении рака. Данное описание также относится к способам и промежуточным соединениям, вовлеченным в получение указанных индольных соединений, и к фармацевтическим композициям, содержащим их.

10 Рецептор эстрогена альфа ($ER\alpha$, ESR1, NR3A) и рецептор эстрогена бета ($ER\beta$, ESR2, NR3b) представляют собой рецепторы стероидных гормонов, которые являются членами большого семейства ядерных рецепторов. Будучи организованным аналогично всем ядерным рецепторам, $ER\alpha$ состоит из шести функциональных доменов (под названиями от А до F) (Dahlman-Wright, et al., *Pharmacol. Rev.*, 2006, 58:773-781), и его классифицируют как лиганд-зависимый фактор транскрипции, поскольку после 15 связывания со специфическим лигандом (женским половым стероидным гормоном, представляющим собой 17 β -эстрадиол (E2)) комплекс связывается с геномными последовательностями под названием "элементы рецептора эстрогена" (ERE) и взаимодействует с корегуляторами с модуляцией транскрипции целевых генов. Ген $ER\alpha$ расположен в 6q25.1 и кодирует белок 595AA, и множественные изоформы можно получать за счет альтернативных сплайсинга и сайтов инициации трансляции. В дополнение к 20 ДНК-связывающему домену (домен С) и лиганд-связывающему домену (домен Е), рецептор содержит N-концевой домен (А/В), шарнирный домен (D), который соединяет домены С и Е, и С-концевой удлинённый участок (домен F). В то время как домены С и Е из $ER\alpha$ и $ER\beta$ являются достаточно консервативными (соответственно 96% и 55% идентичности аминокислотной последовательности), консервативность доменов А/В, D и F является низкой (менее 30% идентичности аминокислотной 25 последовательности). Оба рецептора вовлечены в регуляцию и развитие репродуктивного тракта женщины и, кроме того, выполняют функции в центральной нервной системе, сердечно-сосудистой системе и в метаболизме в костной ткани. Геномное действие ER происходит в ядре клетки, когда рецептор связывается с ERE непосредственно (прямая активация или классический путь) или опосредованно (непрямая активация или неклассический путь). В отсутствие лиганда ER связаны с 30 белками теплового шока, Hsp90 и Hsp70, и связанный шаперонный механизм стабилизирует лиганд-связывающий домен (LBD), делая его доступным для лиганда. ER с присоединенным лигандом отделяется от белков теплового шока, приводя к конформационному изменению рецептора, которое делает возможным димеризацию, связывание с ДНК, взаимодействие с коактиваторами или корепрессорами и модуляцию экспрессии целевого гена. В неклассическом пути AP-1 и Sp-1 35 представляют собой альтернативные регуляторные последовательности ДНК, используемые обеими изоформами рецептора для модуляции экспрессии генов. В этом примере ER не взаимодействует с ДНК непосредственно, а через связывание с другими факторами транскрипции, связанными с ДНК, например

c-Jun или c-Fos (Kushner et al., *Pure Applied Chemistry* 2003, 75:1757-1769). Точный механизм, посредством которого ER влияет на транскрипцию генов, плохо изучен, но, по-видимому, он опосредован многочисленными ядерными факторами, которые рекрутируются рецептором, связанным с ДНК. Рекрутинг корегуляторов в основном опосредуется двумя белковыми поверхностями, AF2 и AF1, которые расположены соответственно в E-домене и A/B-домене. AF1 регулируется факторами роста, и его активность зависит от окружения клетки и промотора, при этом активность AF2 полностью зависит от связывания с лигандом. Хотя два домена могут действовать независимо, максимальная транскрипционная активность ER достигается благодаря синергетическим взаимодействиям благодаря двум доменам (Tzukerman, et al., *Mol. Endocrinology*, 1994, 8:21-30). Хотя ER считаются факторами транскрипции, они могут также действовать через негеномные механизмы, о чем свидетельствуют быстрые эффекты ER в тканях после введения E2 в сроки, которые считаются слишком короткими для геномного действия. До сих пор неясно, являются ли рецепторы, ответственные за быстрое действие эстрогена, теми же ядерными ER или другими стероидными рецепторами, связанными с G-белком (Warner, et al., *Steroids* 2006 71:91-95), однако было выявлено растущее число путей, индуцируемых E2, например путь MAPK/ERK, и активация эндотелиальной синтазы оксида азота, и путь PI3K/Akt. В дополнение к лиганд-зависимым путям, показано, что ER α обладает лиганд-независимой активностью, опосредованной AF-1, которую связывают со стимуляцией MAPK посредством опосредованной фактором роста передачи сигнала, например инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) и эпидермального фактора роста (EGF). Активность AF-1 зависит от фосфорилирования Ser118, и примером перекрестных взаимодействий между ER и опосредованной фактором роста передачей сигнала является фосфорилирование Ser 118 с помощью MAPK в ответ на факторы роста, такие как IGF-1 и EGF (Kato, et al., *Science*, 1995, 270:1491-1494).

Показано, что с ER связывается большое число структурно различающихся соединений. Некоторые соединения, такие как эндогенный лиганд E2, действуют как агонисты рецептора, при этом другие конкурентно ингибируют связывание E2 и действуют в качестве антагонистов рецептора. Такие соединения можно поделить на 2 класса в зависимости от их функциональных эффектов. Селективные модуляторы рецептора эстрогена (SERM), такие как тамоксифен, характеризуются способностью действовать как в качестве агонистов, так и антагонистов рецептора, в зависимости от окружения клетки и промотора, а также от целевой изоформы ER. Например, тамоксифен действует как антагонист в ткани молочной железы, однако действует как частичный агонист в костной ткани, сердечно-сосудистой системе и матке. Все SERM, по-видимому, действуют как антагонисты AF2 и получают свои свойства частичных агонистов через AF1. Члены второй группы, примером которой является фульвестрант, классифицируются как полные антагонисты и способны блокировать активность эстрогена путем полного ингибирования доменов AF1 и AF2 посредством индукции уникального изменения конформации лиганд-связывающего домена (LBD) при связывании с соединением, которое приводит к полному устранению взаимодействия между спиралью 12 и остальной частью LBD, блокируя рекрутинг кофактора (Wakeling, et al., *Cancer Res.*, 1991, 51:3867-3873; Pike, et al., *Structure*, 2001, 9:145-153).

В присутствии E2 внутриклеточные уровни содержания ER α снижаются посредством убиквитин/протеасомного (Ub/26S) пути. Полиубиквитинилирование ER α с присоединенным лигандом катализируется по меньшей мере тремя ферментами; убиквитин, активированный убиквитин-активирующим ферментом E1, конъюгируется посредством E2 с остатками лизина с помощью изопептидной связи посредством E3, представляющего собой убиквитинлигазу, и полиубиквитинилированный ER α затем направляется в протеасому для расщепления. Хотя регуляция ER-зависимой транскрипции и опосредованное протеасомой расщепление ER связаны (Lonard, et al., Mol. Cell, 2000 5:939-948), сама по себе транскрипция не нужна для расщепления ER α , а сборки комплекса инициации транскрипции достаточно для того, чтобы сделать ER α мишенью для расщепления ядерными протеасомами. Считается, что данный процесс расщепления, индуцируемый E2, необходим для обеспечения его способности быстро активировать транскрипцию в ответ на необходимость в клеточной пролиферации, дифференциации и метаболизме (Stenoien, et al., Mol. Cell Biol., 2001, 21:4404-4412). Фульвестрант также относят к селективным супрессорам рецепторов эстрогена (SERD), подклассу антагонистов, которые могут также индуцировать быструю супрессию ER α по пути протеасомы 26S. Напротив, SERM, такой как тамоксифен, может повышать уровни содержания ER α , хотя эффект в отношении транскрипции является подобным тому, который наблюдают в случае SERD.

Примерно 70% видов рака молочной железы характеризуются экспрессией ER и/или рецепторов прогестерона, свидетельствуя о зависимости роста таких опухолевых клеток от гормонов. Считается, что в случае других видов рака, таких как рак яичников и рак эндометрия, рост также зависит от опосредованной ER α передачи сигнала. В случае таких пациентов виды терапии могут подавлять опосредованную ER передачу сигнала либо путем антагонизирования связывания лиганда с ER, например тамоксифен, который применяют для лечения ранней и прогрессирующей стадий ER-положительного рака молочной железы, как при пред-, так и при постменопаузной схеме лечения; либо путем антагонизирования и супрессирования ER α , например фульвестрант, который применяют для лечения у женщин рака молочной железы, который прогрессировал несмотря на терапию тамоксифеном или ингибиторами ароматазы; либо путем блокирования синтеза эстрогена, например ингибиторы ароматазы, которые применяют для лечения ранних и прогрессирующих стадий ER-положительного рака молочной железы. Хотя эти методы лечения оказали чрезвычайно положительное влияние на лечение рака молочной железы, значительное число пациентов, у которых опухоли характеризуются экспрессией ER, демонстрируют устойчивость к существующим методам лечения на основе ER de novo или вырабатывают устойчивость к этим методам лечения со временем. Для объяснения возникновения устойчивости к тамоксифену при первичном лечении описано несколько различных механизмов, которые главным образом предусматривают переключение тамоксифена с действия в качестве антагониста на действие в качестве агониста либо за счет более низкой аффинности некоторых кофакторов, связывающихся с комплексом тамоксифен-ER α , которая смещается вследствие сверхэкспрессии этих кофакторов, либо за счет образования вторичных сайтов, которые способствуют взаимодействию комплекса тамоксифен-ER α .

с кофакторами, которые в норме не связываются с комплексом. Следовательно, устойчивость может возникать в результате разрастания клеток, экспрессирующих конкретные кофакторы, которые стимулируют активность комплекса тамоксифен-ER α . Также существует возможность того, что другие пути опосредованной фактором роста передачи сигнала непосредственно активируют рецептор или коактиваторы ER со стимуляцией клеточной пролиферации независимо от опосредованной лигандом передачи сигнала.

Совсем недавно мутации в ESR1 были идентифицированы в качестве возможного механизма устойчивости в образцах опухолей, полученных от пациентов с метастатическим ER-положительным раком, и в моделях ксенотрансплантатов, полученных от пациентов (PDX), со значениями частоты, варьирующими в диапазоне 17-25%. Такие мутации преимущественно, но не исключительно, находятся в лиганд-связывающем домене, приводя к возникновению мутантных функциональных белков; примеры аминокислотных замен включают Ser463Pro, Val543Glu, Leu536Arg, Tyr537Ser, Tyr537Asn и Asp538Gly, при этом замены по аминокислотам 537 и 538 составляют большинство замен, описанных в настоящее время. Такие мутации ранее не обнаруживали в геномах из образцов первичного рака молочной железы, описанных в базе данных Cancer Genome Atlas (Атлас ракового генома). Из 390 образцов первичного рака молочной железы, положительных в отношении экспрессии ER, ни одной мутации не было обнаружено в ESR1 (Cancer Genome Atlas Network, 2012 *Nature* 490: 61-70). Считается, что мутации лиганд-связывающего домена возникли в качестве ответа, представляющего собой устойчивость в отношении препаратов эндокринной терапии, представляющих собой ингибитор ароматазы, поскольку в отсутствие эстрадиола такие мутантные рецепторы демонстрируют базальную транскрипционную активность. Кристаллическая структура ER с мутацией по аминокислотам 537 и 538 демонстрирует, что обе мутации способствовали конформации ER, соответствующей связыванию с агонистом, путем сдвига положения спирали 12 таким образом, чтобы обеспечить рекрутинг коактиватора и с имитацией, таким образом, дикого типа ER, активированного агонистом. В опубликованных данных продемонстрировано, что препараты эндокринной терапии, такие как тамоксифен и фульвестрант, все же могут связываться с мутантным ER и до некоторой степени ингибировать активацию транскрипции, и что фульвестрант способен обеспечивать расщепление рецептора с Tyr537Ser, однако для полного подавления функции рецептора могут потребоваться более высокие дозы (Toy et al., *Nat. Genetics* 2013, 45: 1439-1445; Robinson et al., *Nat. Genetics* 2013, 45: 1446-1451; Li, S. et al. *Cell Rep.* 4, 1116-1130 (2013)). Следовательно, возможно, что некоторые соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли (описанные в настоящем документе далее) будут способны к супрессированию и антагонизированию мутантного ER, хотя на этой стадии неизвестно, связаны ли мутации ESR1 с измененным клиническим исходом.

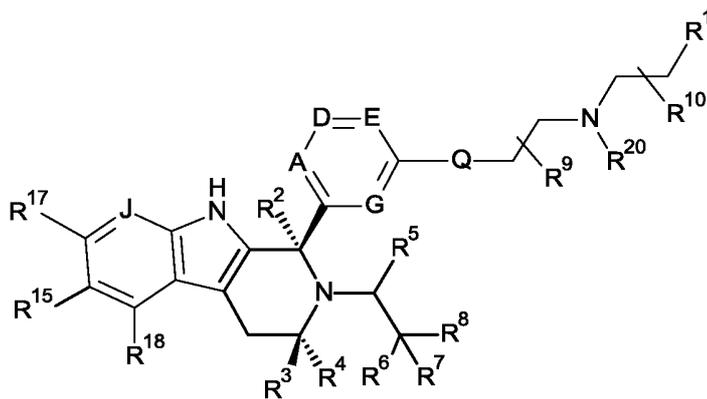
Независимо от того, какой механизм устойчивости или комбинация механизмов имеет место, многие из них все же характеризуются зависимостью от активности, обусловленной ER, и удаление рецептора посредством механизма на основе SERD представляет собой наилучший способ удаления рецептора ER α из клетки. Фульвестрант в настоящее время является единственным SERD, одобренным для клинического применения, однако, несмотря на его свойства в отношении механизма реакции,

фармакологические свойства лекарственного средства ограничивают его эффективность ввиду существующего на данный момент ограничения дозы, составляющего 500 мг в месяц, в результате чего обновление рецептора составляет менее 50% в образцах, полученных от пациента, по сравнению с полной супрессией рецептора, наблюдаемой в экспериментах с линией клеток молочной железы *in vitro* (Wardell, et al., *Biochem. Pharm.*, 2011, 82:122-130). Следовательно, существует необходимость в новых средствах, мишенью которых является ER, которые характеризуются необходимыми фармацевтическими свойствами и механизмом действия SERD, для обеспечения повышенного терапевтического эффекта при схеме лечения раннего, метастатического рака и приобретенной устойчивости.

Показано, что соединения в соответствии с настоящим описанием обладают сильной противоопухолевой активностью, являясь применимыми в подавлении неконтролируемой клеточной пролиферации, которая возникает при злокачественном заболевании. Соединения в соответствии с настоящим описанием обеспечивают противоопухолевый эффект, действуя, как минимум, в качестве SERD. Например, соединения в соответствии с настоящим описанием могут демонстрировать противоопухолевую активность благодаря способности подавлять функцию рецептора эстрогена в ряде различных клеточных линий рака молочной железы, например, в клеточных линиях рака молочной железы MCF-7, CAMA-1, BT474 и/или MDA-MB-134. Можно ожидать, что такие соединения будут более подходящими в качестве терапевтических средств, в частности для лечения рака.

Соединения в соответствии с настоящим описанием могут также демонстрировать преимущественные физические свойства (например, более низкую липофильность, более высокую растворимость в воде, более высокую проницаемость, более низкий уровень связывания с белками плазмы крови и/или большую химическую устойчивость), и/или благоприятные профили токсичности (например, пониженную активность в отношении hERG), и/или благоприятные метаболические или фармакокинетические профили, по сравнению с другими известными SERD. Следовательно, такие соединения могут быть особенно подходящими в качестве терапевтических средств, в частности для лечения рака.

В соответствии с одним аспектом настоящего описания предусмотрено соединение формулы (I):



(I),

где

- A представляет собой CR¹¹ или N;
G представляет собой CR¹² или N;
D представляет собой CR¹³ или N;
E представляет собой CR¹⁴ или N;
5 J представляет собой CR¹⁹ или N;
Q представляет собой O, NH или NMe;
R¹ представляет собой CH₂F, CHF₂ или CF₃;
R² представляет собой H, Me, CH₂F, CHF₂ или CF₃;
R³ представляет собой H или Me;
10 R⁴ представляет собой C₁₋₃алкил, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH=CH₂, циклопропил или циклобутил;
R⁵ представляет собой H, Me, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, CH₂CN, CH₂OMe, CH₂OH, COOH или CH₂SO₂Me;
R⁶ представляет собой H, Me, F, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, CH₂CN, CH₂OMe, CH₂OH, COOH или SO₂Me;
R⁷ представляет собой H, Me или F;
R⁸ представляет собой H, Me или F; или
15 R⁷ и R⁸, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо, циклобутильное кольцо или оксетановое кольцо;
R⁹ представляет собой H, Me, CH₂OH, CH₂OMe или F;
R¹⁰ представляет собой H, Me, CH₂OH, CH₂OMe или F;
R¹¹ представляет собой H, F, Cl, CN, C₁₋₃алкил или O-C₁₋₃алкил (где указанные C₁₋₃алкильные группы
20 необязательно замещены дополнительной группой, выбранной из OMe, OH, F и CN);
R¹² представляет собой H, F, Cl, CN, Me, OMe или CHF₂;
R¹³ представляет собой H, F, Cl, CN, Me или OMe;
R¹⁴ представляет собой H, F, Cl, CN, Me или OMe;
R¹⁵ представляет собой H, F, Cl или Me;
25 R¹⁷ представляет собой H, F, Cl или Me;
R¹⁸ представляет собой H, F, Cl или Me;
R¹⁹ представляет собой H или F; и
R²⁰ представляет собой H или Me;
или его фармацевтически приемлемая соль.

30 В настоящем описании также описаны фармацевтические композиции, которые содержат соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

В настоящем описании также описано соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного препарата.

35 В настоящем описании также описано соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака.

В настоящем описании также описаны комбинации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли с другим противоопухолевым средством для применения в лечении рака.

Дополнительные аспекты настоящего описания будут очевидны для специалиста в данной области техники после прочтения данного описания.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I), определенное выше.

В одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I).

В одном варианте осуществления D представляет собой СН.

В одном варианте осуществления E представляет собой СН.

В одном варианте осуществления как D, так и E представляют собой СН.

В одном варианте осуществления как D, так и E представляют собой N.

В одном варианте осуществления один из D или E представляет собой СН, а другой из D или E представляет собой N.

В одном варианте осуществления A представляет собой CR¹¹.

В одном варианте осуществления G представляет собой CR¹².

В одном варианте осуществления A представляет собой CR¹¹, и G представляет собой CR¹².

В одном варианте осуществления A представляет собой CR¹¹, и G представляет собой СН.

В одном варианте осуществления A представляет собой СН, и G представляет собой CR¹².

В одном варианте осуществления A представляет собой CR¹¹, и все из D, E и G представляют собой СН.

В одном варианте осуществления R¹¹ независимо выбран из Me, Cl, F или OMe.

В одном варианте осуществления R¹¹ независимо выбран из H, F, CN или OMe.

В одном варианте осуществления R¹¹ независимо выбран из H или OMe.

В одном варианте осуществления R¹¹ независимо выбран из H или F.

В одном варианте осуществления R¹¹ независимо выбран из F, Cl или OMe.

В одном варианте осуществления R¹¹ представляет собой H.

В одном варианте осуществления R¹¹ представляет собой OMe.

В одном варианте осуществления R¹¹ представляет собой F.

В одном варианте осуществления R¹¹ представляет собой Me.

В одном варианте осуществления R¹¹ представляет собой Cl.

В одном варианте осуществления R¹² независимо выбран из Me, Cl, F или CHF₂.

В одном варианте осуществления R¹² независимо выбран из H, F, CN или OMe.

В одном варианте осуществления R¹² независимо выбран из H или OMe.

В одном варианте осуществления R¹² независимо выбран из H или F.

В одном варианте осуществления R¹² независимо выбран из H, Me или F.

В одном варианте осуществления R¹² представляет собой H.

- В одном варианте осуществления R^{12} представляет собой OMe.
- В одном варианте осуществления R^{12} представляет собой Me.
- В одном варианте осуществления R^{12} представляет собой F.
- В одном варианте осуществления A представляет собой CR^{11} , и R^{11} представляет собой H, F, CN
5 или OMe.
- В одном варианте осуществления G представляет собой CR^{12} , и R^{12} представляет собой H, F, CN
или OMe.
- В одном варианте осуществления A представляет собой CR^{11} , и R^{11} представляет собой Cl, F или
OMe.
- 10 В одном варианте осуществления G представляет собой CR^{12} , и R^{12} представляет собой H, Me
или F.
- В одном варианте осуществления A представляет собой CH, и G представляет собой CH.
- В одном варианте осуществления A представляет собой C-F, и G представляет собой C-F.
- В одном варианте осуществления A представляет собой C-F, и G представляет собой CH.
- 15 В одном варианте осуществления A представляет собой C-OMe, и G представляет собой CH.
- В одном варианте осуществления A представляет собой CH, и G представляет собой C-OMe.
- В одном варианте осуществления A представляет собой C-F, и G представляет собой C-Me.
- В одном варианте осуществления A представляет собой C-Cl, и G представляет собой C-F.
- В одном варианте осуществления Q представляет собой O или NH.
- 20 В одном варианте осуществления Q представляет собой O.
- В одном варианте осуществления Q представляет собой NH.
- В одном варианте осуществления Q представляет собой NMe.
- В одном варианте осуществления R^1 представляет собой CH_2F или CHF_2 .
- В одном варианте осуществления R^1 представляет собой CH_2F .
- 25 В одном варианте осуществления R^1 представляет собой CHF_2 .
- В одном варианте осуществления R^1 представляет собой CF_3 .
- В одном варианте осуществления R^2 представляет собой H или Me.
- В одном варианте осуществления R^2 представляет собой H.
- В одном варианте осуществления R^2 представляет собой Me.
- 30 В одном варианте осуществления R^3 представляет собой H.
- В одном варианте осуществления R^3 представляет собой Me.
- В одном варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-3} алкил, CHF_2 или циклопропил.
- В одном варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-3} алкил или CHF_2 .
- В одном варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-3} алкил, CF_3 или CHF_2 .
- 35 В одном варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-3} алкил.
- В одном варианте осуществления R^4 представляет собой Me.
- В одном варианте осуществления R^3 представляет собой H, и R^4 представляет собой Me.

В одном варианте осуществления R^4 представляет собой CHF_2 .

В одном варианте осуществления R^4 представляет собой CF_3 .

В одном варианте осуществления R^5 представляет собой H или Me.

В одном варианте осуществления R^5 представляет собой H.

5 В одном варианте осуществления R^5 представляет собой Me.

В одном варианте осуществления R^6 представляет собой H, Me, F, CH_2F , CH_2OMe , CH_2OH , COOH или SO_2Me .

В одном варианте осуществления R^6 представляет собой H, F или CH_2OH .

В одном варианте осуществления R^6 представляет собой F.

10 В одном варианте осуществления R^6 представляет собой CH_2OH .

В одном варианте осуществления R^6 представляет собой COOH .

В одном варианте осуществления R^7 представляет собой H.

В одном варианте осуществления R^7 представляет собой Me.

В одном варианте осуществления R^7 представляет собой F.

15 В одном варианте осуществления R^8 представляет собой Me или F.

В одном варианте осуществления R^8 представляет собой Me.

В одном варианте осуществления R^8 представляет собой F.

В одном варианте осуществления R^8 представляет собой H.

20 В одном варианте осуществления R^6 представляет собой F или CH_2OH , и R^7 представляет собой H.

В одном варианте осуществления R^6 представляет собой F или CH_2OH , и R^7 представляет собой F.

В одном варианте осуществления R^7 представляет собой H, и R^8 представляет собой F.

В одном варианте осуществления R^7 представляет собой F, и R^8 представляет собой F.

25 В одном варианте осуществления R^6 представляет собой F, и R^7 и R^8 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо, или циклобутильное кольцо, или оксетановое кольцо.

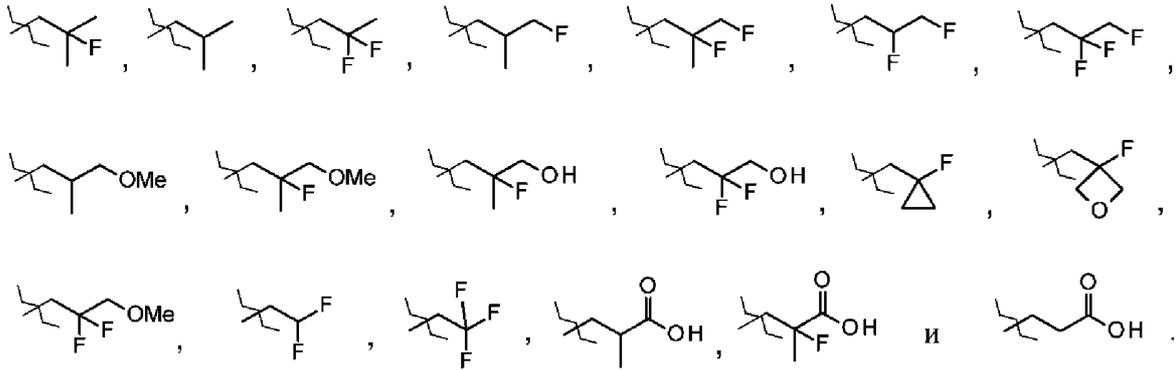
В одном варианте осуществления R^6 представляет собой F, и R^7 и R^8 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо или оксетановое кольцо.

30 В одном варианте осуществления R^6 представляет собой F, и R^7 и R^8 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

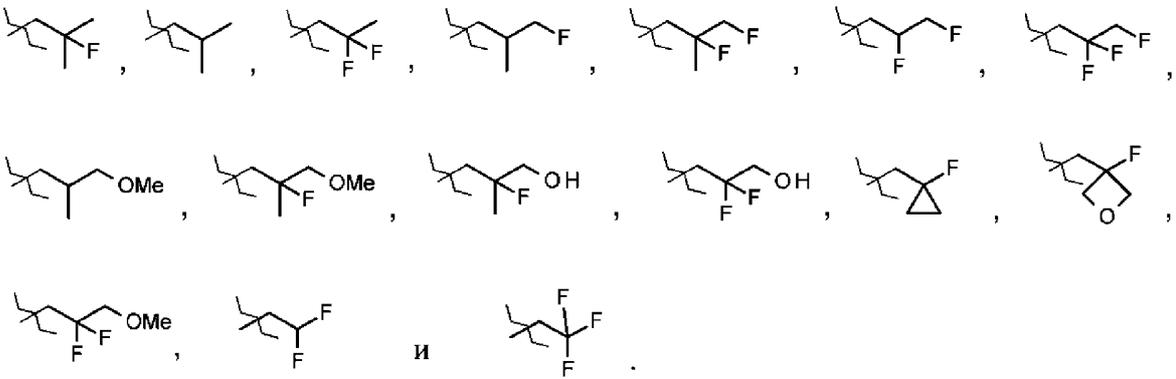
В одном варианте осуществления R^6 представляет собой F, и R^7 и R^8 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклобутильное кольцо.

35 В одном варианте осуществления R^6 представляет собой F, и R^7 и R^8 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксетановое кольцо.

В одном варианте осуществления группа $-\text{CH}(\text{R}^5)-\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ в соединении формулы (I) выбрана из группы, состоящей из:

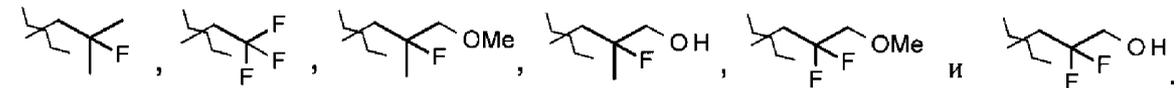


В одном варианте осуществления группа $-CH(R^5)-C(R^6)(R^7)(R^8)$ в соединении формулы (I) выбрана из группы, состоящей из:

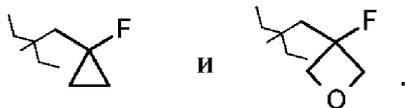


В одном варианте осуществления группа $-CH(R^5)-C(R^6)(R^7)(R^8)$ в соединении формулы (I) выбрана из группы, состоящей из:

5

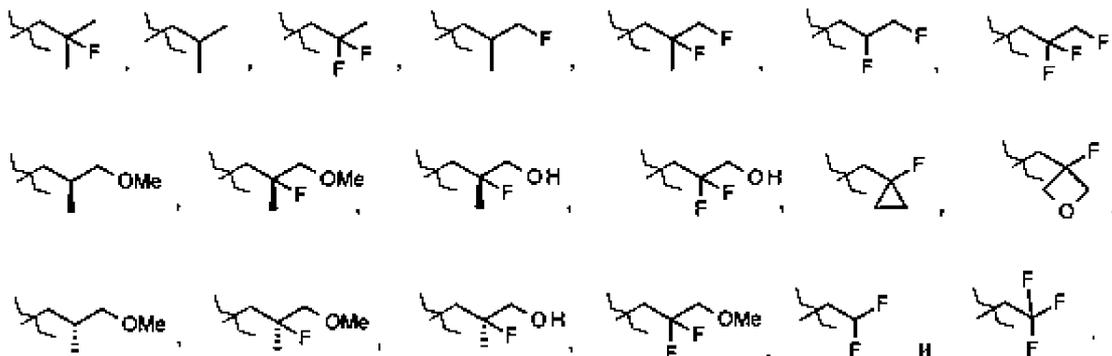


В одном варианте осуществления группа $-CH(R^5)-C(R^6)(R^7)(R^8)$ в соединении формулы (I) выбрана из группы, состоящей из:

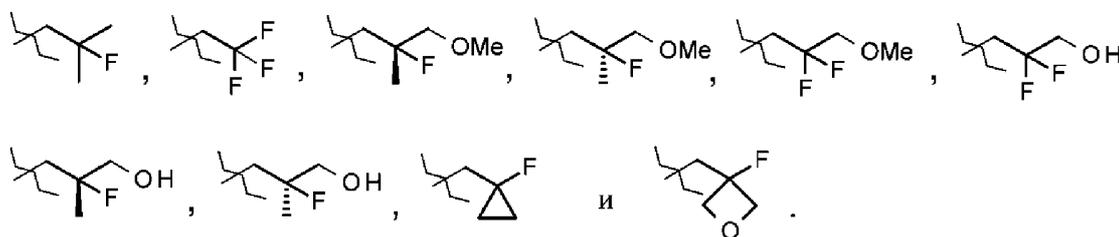


10

В одном варианте осуществления группа $-CH(R^5)-C(R^6)(R^7)(R^8)$ в соединении формулы (I) выбрана из группы, состоящей из:

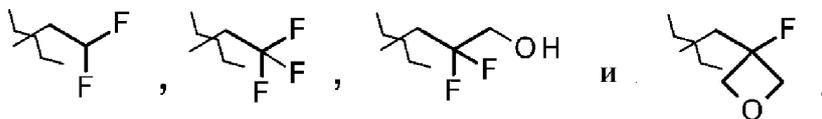


В одном варианте осуществления группа $-CH(R^5)-C(R^6)(R^7)(R^8)$ в соединении формулы (I) выбрана из группы, состоящей из:



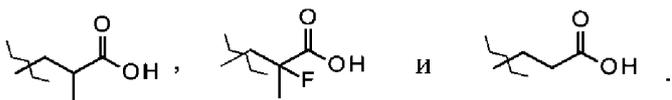
5

В одном варианте осуществления группа $-CH(R^5)-C(R^6)(R^7)(R^8)$ в соединении формулы (I) выбрана из группы, состоящей из:

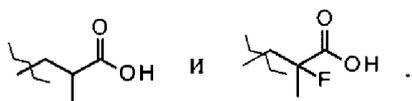


10

В одном варианте осуществления группа $-CH(R^5)-C(R^6)(R^7)(R^8)$ в соединении формулы (I) выбрана из группы, состоящей из:

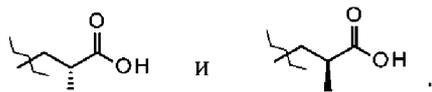


В одном варианте осуществления группа $-CH(R^5)-C(R^6)(R^7)(R^8)$ в соединении формулы (I) выбрана из группы, состоящей из:

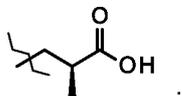


15

В одном варианте осуществления группа $-CH(R^5)-C(R^6)(R^7)(R^8)$ в соединении формулы (I) выбрана из группы, состоящей из:



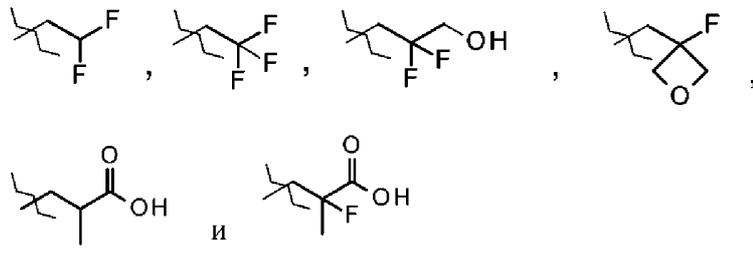
В одном варианте осуществления группа $-\text{CH}(\text{R}^5)-\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ в соединении формулы (I) представляет собой



- 5 В одном варианте осуществления как R^9 , так и R^{10} представляют собой H.
 В одном варианте осуществления один из R^9 и R^{10} представляет собой H, другой из R^9 и R^{10} представляет собой Me, F, CH_2OH или CH_2OMe .
 В одном варианте осуществления один из R^9 и R^{10} представляет собой Me, другой из R^9 и R^{10} представляет собой H.
- 10 В одном варианте осуществления J представляет собой N.
 В одном варианте осуществления J представляет собой $\text{C}-\text{R}^{19}$.
 В одном варианте осуществления R^{15} представляет собой H, F или Me.
 В одном варианте осуществления R^{15} представляет собой F.
 В одном варианте осуществления R^{15} представляет собой H.
- 15 В одном варианте осуществления R^{17} представляет собой H или F.
 В одном варианте осуществления R^{17} представляет собой F.
 В одном варианте осуществления R^{17} представляет собой H.
 В одном варианте осуществления R^{18} представляет собой H или F.
 В одном варианте осуществления R^{18} представляет собой F.
- 20 В одном варианте осуществления R^{18} представляет собой H.
 В одном варианте осуществления R^{19} представляет собой H или F.
 В одном варианте осуществления R^{19} представляет собой F.
 В одном варианте осуществления R^{19} представляет собой H.
 В одном варианте осуществления каждый из R^{17} , R^{18} и R^{19} представляет собой H.
- 25 В одном варианте осуществления R^{20} представляет собой H.
 В одном варианте осуществления R^{20} представляет собой Me.
 В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I), где каждый из R^2 , R^3 , R^9 , R^{10} , R^{17} и R^{18} представляет собой H;
 R^{15} представляет собой H или F;
- 30 А представляет собой CR^{11} , и R^{11} представляет собой H, F, CN или OMe;
 G представляет собой CR^{12} , и R^{12} представляет собой H, Me или F;
 D представляет собой CH;
 E представляет собой CH или N;

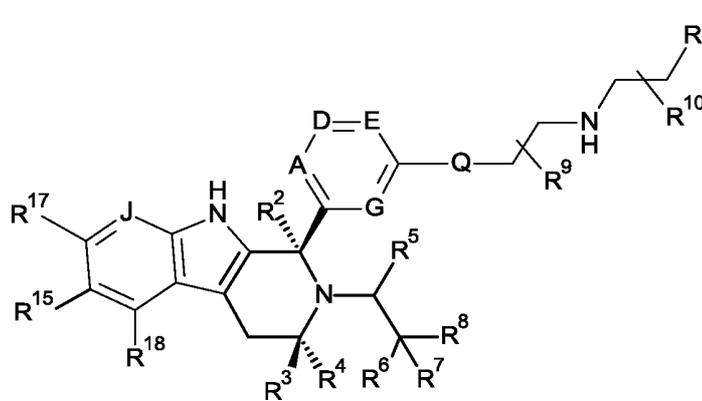
J представляет собой CH; и

группа $-\text{CH}(\text{R}^5)-\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ в соединении формулы (I) выбрана из группы, состоящей из:



или его фармацевтически приемлемая соль.

- 5 В дополнительном варианте осуществления настоящего описания предусмотрено соединение формулы (IA),



(IA),

где

- 10 A представляет собой CR^{11} или N;
 G представляет собой CR^{12} или N;
 D представляет собой CR^{13} или N;
 E представляет собой CR^{14} или N;
 J представляет собой CR^{19} или N;
 15 Q представляет собой O, NH или NMe;
 R^1 представляет собой CH_2F , CHF_2 или CF_3 ;
 R^2 представляет собой H, Me, CH_2F , CHF_2 или CF_3 ;
 R^3 представляет собой H или Me;
 R^4 представляет собой C_{1-3} алкил, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, циклопропил или циклобутил;
 20 R^5 представляет собой H, Me, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN, CH_2CN , CH_2OMe , CH_2OH , COOH или $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Me}$;
 R^6 представляет собой H, Me, F, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN, CH_2CN , CH_2OMe , CH_2OH , COOH или SO_2Me ;
 R^7 представляет собой H, Me или F;
 R^8 представляет собой H, Me или F; или

- R^7 и R^8 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо, циклобутильное кольцо или оксетановое кольцо;
- R^9 представляет собой H, Me, CH_2OH , CH_2OMe или F;
- R^{10} представляет собой H, Me, CH_2OH , CH_2OMe или F;
- 5 R^{11} представляет собой H, F, Cl, CN, C_{1-3} -алкил или O- C_{1-3} -алкил (где указанные C_{1-3} -алкильные группы необязательно замещены дополнительной группой, выбранной из OMe, OH, F и CN);
- R^{12} представляет собой H, F, Cl, CN, Me, OMe или CHF_2 ;
- R^{13} представляет собой H, F, Cl, CN, Me или OMe;
- R^{14} представляет собой H, F, Cl, CN, Me или OMe;
- 10 R^{15} представляет собой H, F, Cl или Me;
- R^{17} представляет собой H, F, Cl или Me;
- R^{18} представляет собой H, F, Cl или Me; и
- R^{19} представляет собой H или F;
- или его фармацевтически приемлемая соль.
- 15 В одном варианте осуществления D представляет собой CH.
- В одном варианте осуществления E представляет собой CH.
- В одном варианте осуществления как D, так и E представляют собой CH.
- В одном варианте осуществления как D, так и E представляют собой N.
- В одном варианте осуществления один из D или E представляет собой CH, а другой из D или E
- 20 представляет собой N.
- В одном варианте осуществления A представляет собой CR^{11} .
- В одном варианте осуществления G представляет собой CR^{12} .
- В одном варианте осуществления A представляет собой CR^{11} , и G представляет собой CR^{12} .
- В одном варианте осуществления A представляет собой CR^{11} , и G представляет собой CH.
- 25 В одном варианте осуществления A представляет собой CH, и G представляет собой CR^{12} .
- В одном варианте осуществления A представляет собой CR^{11} , и все из D, E и G представляют собой CH.
- В одном варианте осуществления R^{11} независимо выбран из Me, Cl, F или OMe.
- В одном варианте осуществления R^{11} независимо выбран из H, F, CN или OMe.
- 30 В одном варианте осуществления R^{11} независимо выбран из H или OMe.
- В одном варианте осуществления R^{11} независимо выбран из H или F.
- В одном варианте осуществления R^{11} независимо выбран из F, Cl или OMe.
- В одном варианте осуществления R^{11} представляет собой H.
- В одном варианте осуществления R^{11} представляет собой OMe.
- 35 В одном варианте осуществления R^{11} представляет собой F.
- В одном варианте осуществления R^{11} представляет собой Me.
- В одном варианте осуществления R^{11} представляет собой Cl.

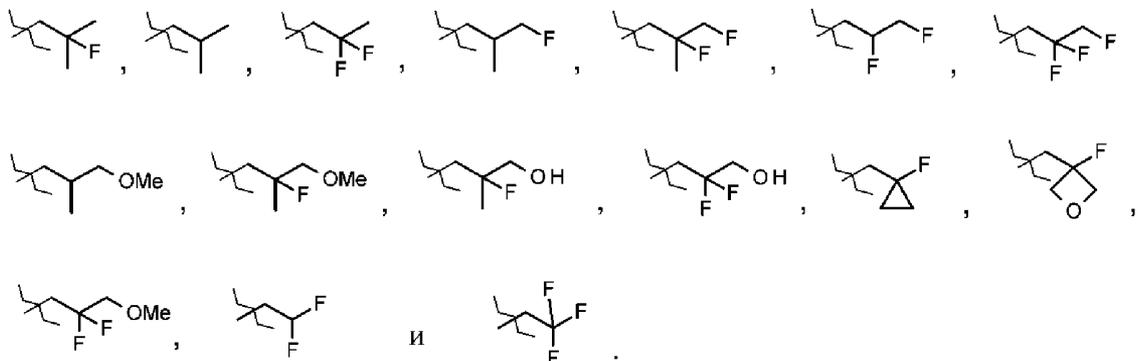
- В одном варианте осуществления R^{12} независимо выбран из Me, Cl, F или CHF_2 .
- В одном варианте осуществления R^{12} независимо выбран из H, F, CN или OMe.
- В одном варианте осуществления R^{12} независимо выбран из H или OMe.
- В одном варианте осуществления R^{12} независимо выбран из H или F.
- 5 В одном варианте осуществления R^{12} независимо выбран из H, Me или F.
- В одном варианте осуществления R^{12} представляет собой H.
- В одном варианте осуществления R^{12} представляет собой OMe.
- В одном варианте осуществления R^{12} представляет собой Me.
- В одном варианте осуществления R^{12} представляет собой F.
- 10 В одном варианте осуществления A представляет собой CR^{11} , и R^{11} представляет собой H, F, CN или OMe.
- В одном варианте осуществления G представляет собой CR^{12} , и R^{12} представляет собой H, F, CN или OMe.
- В одном варианте осуществления A представляет собой CR^{11} , и R^{11} представляет собой Cl, F или
- 15 OMe.
- В одном варианте осуществления G представляет собой CR^{12} , и R^{12} представляет собой H, Me или F.
- В одном варианте осуществления A представляет собой CH, и G представляет собой CH.
- В одном варианте осуществления A представляет собой C-F, и G представляет собой C-F.
- 20 В одном варианте осуществления A представляет собой C-F, и G представляет собой CH.
- В одном варианте осуществления A представляет собой C-OMe, и G представляет собой CH.
- В одном варианте осуществления A представляет собой CH, и G представляет собой C-OMe.
- В одном варианте осуществления A представляет собой C-F, и G представляет собой C-Me.
- В одном варианте осуществления A представляет собой C-Cl, и G представляет собой C-F.
- 25 В одном варианте осуществления Q представляет собой O или NH.
- В одном варианте осуществления Q представляет собой O.
- В одном варианте осуществления Q представляет собой NH.
- В одном варианте осуществления Q представляет собой NMe.
- В одном варианте осуществления R^1 представляет собой CH_2F или CHF_2 .
- 30 В одном варианте осуществления R^1 представляет собой CH_2F .
- В одном варианте осуществления R^1 представляет собой CHF_2 .
- В одном варианте осуществления R^1 представляет собой CF_3 .
- В одном варианте осуществления R^2 представляет собой H или Me.
- В одном варианте осуществления R^2 представляет собой H.
- 35 В одном варианте осуществления R^2 представляет собой Me.
- В одном варианте осуществления R^3 представляет собой H.
- В одном варианте осуществления R^3 представляет собой Me.

- В одном варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-3} алкил, CHF_2 или циклопропил.
- В одном варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-3} алкил или CHF_2 .
- В одном варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-3} алкил, CF_3 или CHF_2 .
- В одном варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-3} алкил.
- 5 В одном варианте осуществления R^4 представляет собой Me.
- В одном варианте осуществления R^3 представляет собой H, и R^4 представляет собой Me.
- В одном варианте осуществления R^4 представляет собой CHF_2 .
- В одном варианте осуществления R^4 представляет собой CF_3 .
- В одном варианте осуществления R^5 представляет собой H или Me.
- 10 В одном варианте осуществления R^5 представляет собой H.
- В одном варианте осуществления R^5 представляет собой Me.
- В одном варианте осуществления R^6 представляет собой H, Me, F, CH_2F , CH_2OMe , CH_2OH , $COOH$ или SO_2Me .
- В одном варианте осуществления R^6 представляет собой H, F или CH_2OH .
- 15 В одном варианте осуществления R^6 представляет собой F.
- В одном варианте осуществления R^6 представляет собой CH_2OH .
- В одном варианте осуществления R^6 представляет собой $COOH$.
- В одном варианте осуществления R^7 представляет собой H.
- В одном варианте осуществления R^7 представляет собой Me.
- 20 В одном варианте осуществления R^7 представляет собой F.
- В одном варианте осуществления R^8 представляет собой Me или F.
- В одном варианте осуществления R^8 представляет собой Me.
- В одном варианте осуществления R^8 представляет собой F.
- В одном варианте осуществления R^8 представляет собой H.
- 25 В одном варианте осуществления R^6 представляет собой F или CH_2OH , и R^7 представляет собой H.
- В одном варианте осуществления R^6 представляет собой F или CH_2OH , и R^7 представляет собой F.
- В одном варианте осуществления R^7 представляет собой H, и R^8 представляет собой F.
- 30 В одном варианте осуществления R^7 представляет собой F, и R^8 представляет собой F.
- В одном варианте осуществления R^6 представляет собой F, и R^7 и R^8 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо, или циклобутильное кольцо, или оксетановое кольцо.
- В одном варианте осуществления R^6 представляет собой F, и R^7 и R^8 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо или оксетановое кольцо.
- 35 В одном варианте осуществления R^6 представляет собой F, и R^7 и R^8 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

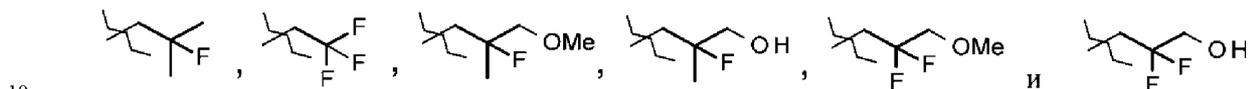
В одном варианте осуществления R^6 представляет собой F, и R^7 и R^8 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклобутильное кольцо.

В одном варианте осуществления R^6 представляет собой F, и R^7 и R^8 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксетановое кольцо.

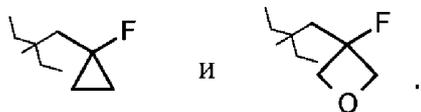
5 В одном варианте осуществления группа $-CH(R^5)-C(R^6)(R^7)(R^8)$ в соединении формулы (IA) выбрана из группы, состоящей из:



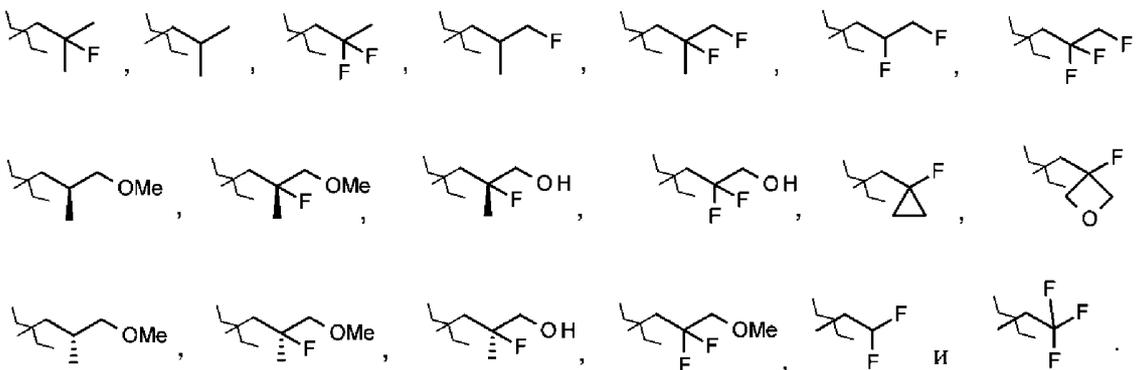
В одном варианте осуществления группа $-CH(R^5)-C(R^6)(R^7)(R^8)$ в соединении формулы (IA) выбрана из группы, состоящей из:



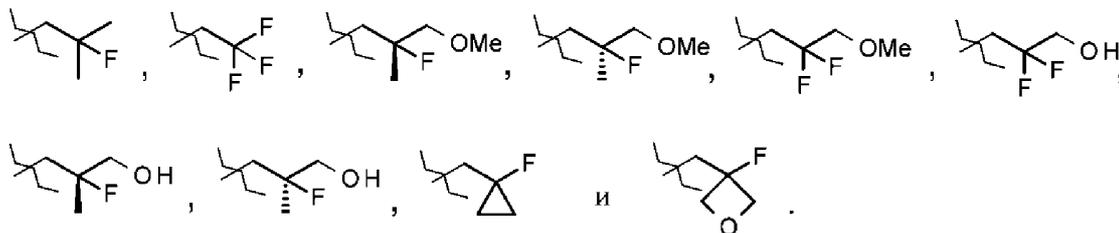
В одном варианте осуществления группа $-CH(R^5)-C(R^6)(R^7)(R^8)$ в соединении формулы (IA) выбрана из группы, состоящей из:



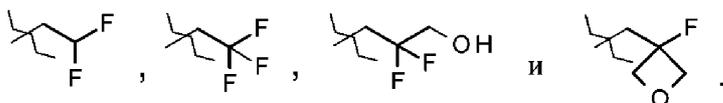
15 В одном варианте осуществления группа $-CH(R^5)-C(R^6)(R^7)(R^8)$ в соединении формулы (IA) выбрана из группы, состоящей из:



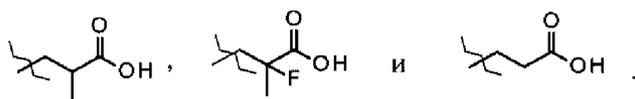
В одном варианте осуществления группа $-CH(R^5)-C(R^6)(R^7)(R^8)$ в соединении формулы (IA) выбрана из группы, состоящей из:



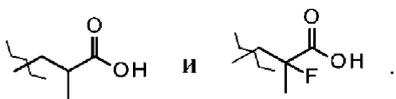
5 В одном варианте осуществления группа $-CH(R^5)-C(R^6)(R^7)(R^8)$ в соединении формулы (IA) выбрана из группы, состоящей из:



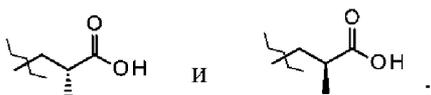
В одном варианте осуществления группа $-CH(R^5)-C(R^6)(R^7)(R^8)$ в соединении формулы (IA) выбрана из группы, состоящей из:



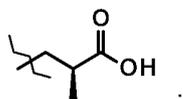
10 В одном варианте осуществления группа $-CH(R^5)-C(R^6)(R^7)(R^8)$ в соединении формулы (IA) выбрана из группы, состоящей из:



В одном варианте осуществления группа $-CH(R^5)-C(R^6)(R^7)(R^8)$ в соединении формулы (IA) выбрана из группы, состоящей из:



15 В одном варианте осуществления группа $-CH(R^5)-C(R^6)(R^7)(R^8)$ в соединении формулы (IA) представляет собой



В одном варианте осуществления как R^9 , так и R^{10} представляют собой H.

20 В одном варианте осуществления один из R^9 и R^{10} представляет собой H, другой из R^9 и R^{10} представляет собой Me, F, CH_2OH или CH_2OMe .

В одном варианте осуществления один из R^9 и R^{10} представляет собой Me, другой из R^9 и R^{10} представляет собой H.

В одном варианте осуществления J представляет собой N.

В одном варианте осуществления J представляет собой C- R^{19} .

5 В одном варианте осуществления R^{15} представляет собой H, F или Me.

В одном варианте осуществления R^{15} представляет собой F.

В одном варианте осуществления R^{15} представляет собой H.

В одном варианте осуществления R^{17} представляет собой H или F.

В одном варианте осуществления R^{17} представляет собой F.

10 В одном варианте осуществления R^{17} представляет собой H.

В одном варианте осуществления R^{18} представляет собой H или F.

В одном варианте осуществления R^{18} представляет собой F.

В одном варианте осуществления R^{18} представляет собой H.

В одном варианте осуществления R^{19} представляет собой H или F.

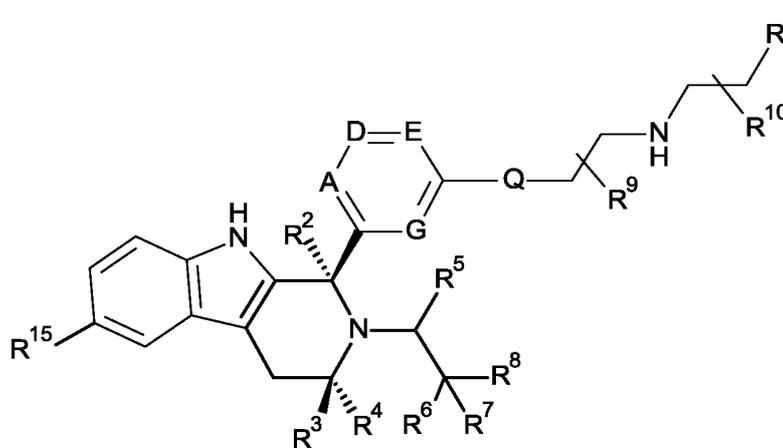
15 В одном варианте осуществления R^{19} представляет собой F.

В одном варианте осуществления R^{19} представляет собой H.

В одном варианте осуществления каждый из R^{17} , R^{18} и R^{19} представляет собой H.

В дополнительном варианте осуществления настоящего описания предусмотрено соединение формулы (IB),

20



(IB),

где

A представляет собой CR^{11} или N;

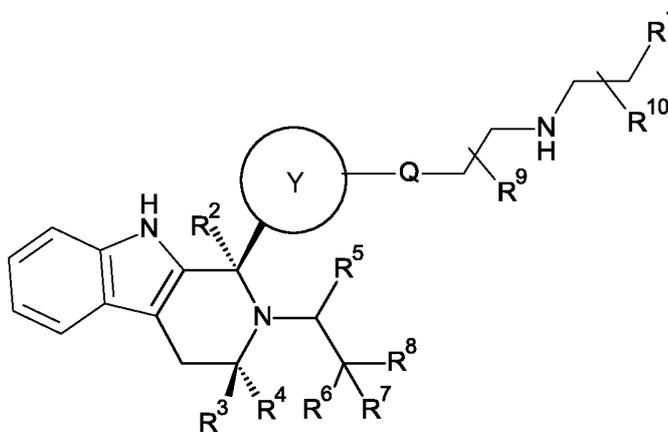
25 G представляет собой CR^{12} или N;

D представляет собой CR^{13} или N;

E представляет собой CR^{14} или N;

- Q представляет собой O, NH или NMe;
- R¹ представляет собой CH₂F, CHF₂ или CF₃;
- R² представляет собой H, Me, CH₂F, CHF₂ или CF₃;
- R³ представляет собой H или Me;
- 5 R⁴ представляет собой C₁₋₃алкил, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH=CH₂, циклопропил или циклобутил;
- R⁵ представляет собой H, Me, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, CH₂CN, CH₂OMe, CH₂OH, COOH или CH₂SO₂Me;
- R⁶ представляет собой H, Me, F, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, CH₂CN, CH₂OMe, CH₂OH, COOH или SO₂Me;
- R⁷ представляет собой H, Me или F;
- R⁸ представляет собой H, Me или F; или
- 10 R⁷ и R⁸, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо или оксетановое кольцо;
- R⁹ представляет собой H, Me, CH₂OH, CH₂OMe или F;
- R¹⁰ представляет собой H, Me, CH₂OH, CH₂OMe или F;
- R¹¹ представляет собой H, F, Cl, CN, C₁₋₃алкил или O-C₁₋₃алкил (где указанные C₁₋₃алкильные группы
- 15 необязательно замещены дополнительной группой, выбранной из OMe, OH, F и CN);
- R¹² представляет собой H, F, Cl, CN, Me или OMe;
- R¹³ представляет собой H, F, Cl, CN, Me или OMe;
- R¹⁴ представляет собой H, F, Cl, CN, Me или OMe; и
- R¹⁵ представляет собой H или F;
- 20 или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IC),



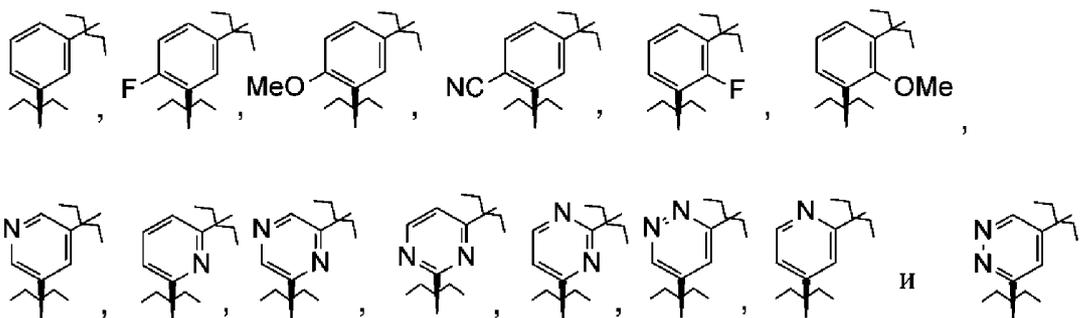
(IC),

где

- 25 Q представляет собой O, NH или NMe;
- R¹ представляет собой CH₂F, CHF₂ или CF₃;
- R² представляет собой H, Me, CH₂F, CHF₂ или CF₃;
- R³ представляет собой H или Me;

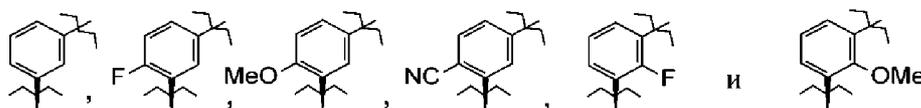
R⁴ представляет собой C₁₋₃алкил, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH=CH₂, циклопропил или циклобутил;
 R⁵ представляет собой H, Me, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, CH₂CN, CH₂OMe, CH₂OH, COOH или CH₂SO₂Me;
 R⁶ представляет собой H, Me, F, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, CH₂CN, CH₂OMe, CH₂OH, COOH или SO₂Me;
 R⁷ представляет собой H, Me или F;

- 5 R⁸ представляет собой H, Me или F; или
 R⁷ и R⁸, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо или оксетановое кольцо;
 каждый из R⁹ и R¹⁰ независимо выбран из H, Me, CH₂OH, CH₂OMe или F; и
 кольцо Y выбрано из группы, состоящей из:

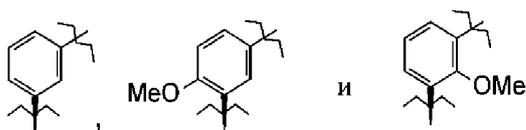


10 или его фармацевтически приемлемая соль.

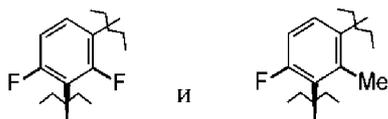
В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IC) или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо Y выбрано из группы, состоящей из:



15 В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IC) или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо Y выбрано из группы, состоящей из:

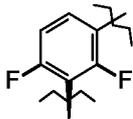


В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IC) или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо Y выбрано из группы, состоящей из:

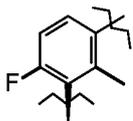


20

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IC) или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо Y выбрано из группы, состоящей из:



В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IC) или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо Y выбрано из группы, состоящей из:



В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IC) или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой NH.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IC) или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой NMe.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IC) или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой O.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IC) или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой CH₂F.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IC) или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой CHF₂.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IC) или его фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой H.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IC) или его фармацевтически приемлемая соль, где R³ представляет собой H.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IC) или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой Me.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IC) или его фармацевтически приемлемая соль, где R³ представляет собой H, и R⁴ представляет собой Me.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IC) или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁵ представляет собой H.

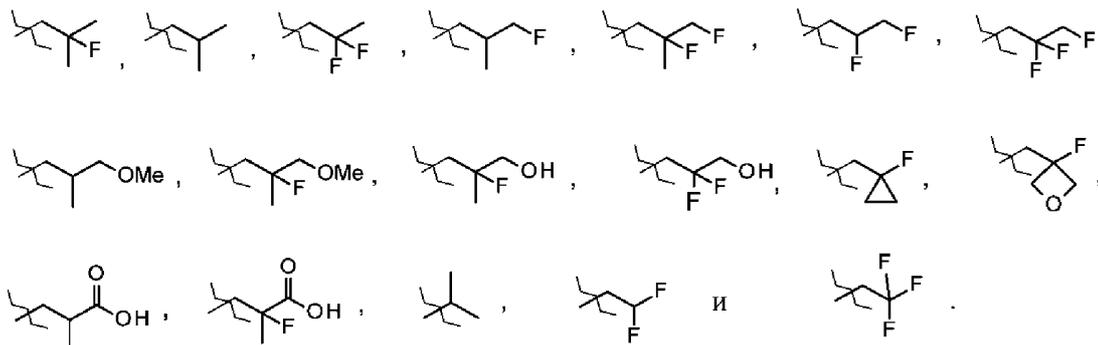
В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IC) или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁶ представляет собой H, F или CH₂OH.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IC) или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁶ представляет собой F, и R⁷ и R⁸, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо, или циклобутильное

кольцо, или оксетановое кольцо. В дополнительном варианте осуществления R^7 и R^8 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо. В дополнительном варианте осуществления R^7 и R^8 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклобутильное кольцо. В дополнительном варианте осуществления R^7 и R^8 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксетановое кольцо.

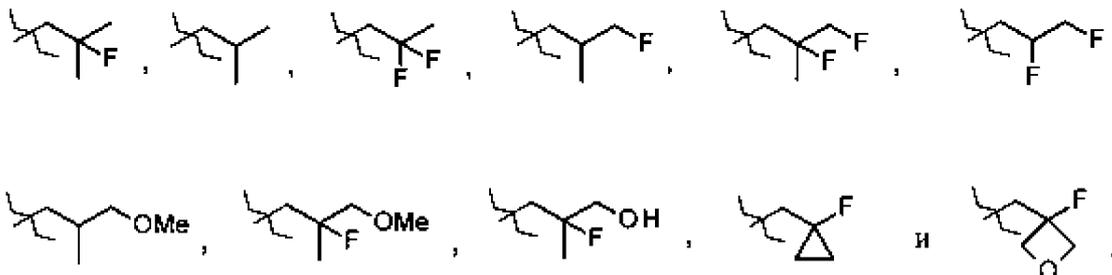
В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IC) или его фармацевтически приемлемая соль, где как R^9 , так и R^{10} представляют собой H.

В одном варианте осуществления группа $-CH(R^5)-C(R^6)(R^7)(R^8)$ в соединении формулы (IC) выбрана из группы, состоящей из:



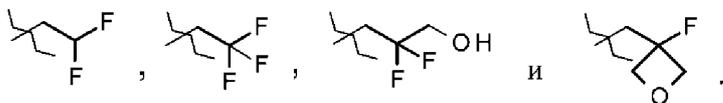
10

В одном варианте осуществления группа $-CH(R^5)-C(R^6)(R^7)(R^8)$ в соединении формулы (IC) выбрана из группы, состоящей из:

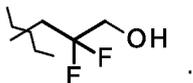


В одном варианте осуществления группа $-CH(R^5)-C(R^6)(R^7)(R^8)$ в соединении формулы (IC) выбрана из группы, состоящей из:

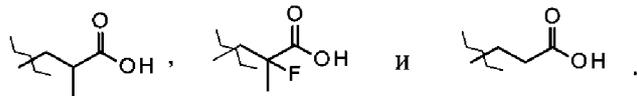
15



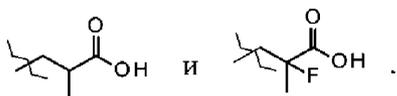
В одном варианте осуществления группа $-CH(R^5)-C(R^6)(R^7)(R^8)$ в соединении формулы (IC) выбрана из группы, состоящей из:



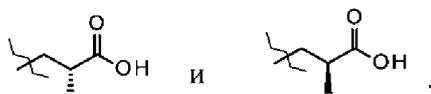
В одном варианте осуществления группа $-CH(R^5)-C(R^6)(R^7)(R^8)$ в соединении формулы (IC) выбрана из группы, состоящей из:



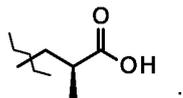
5 В одном варианте осуществления группа $-CH(R^5)-C(R^6)(R^7)(R^8)$ в соединении формулы (IC) выбрана из группы, состоящей из:



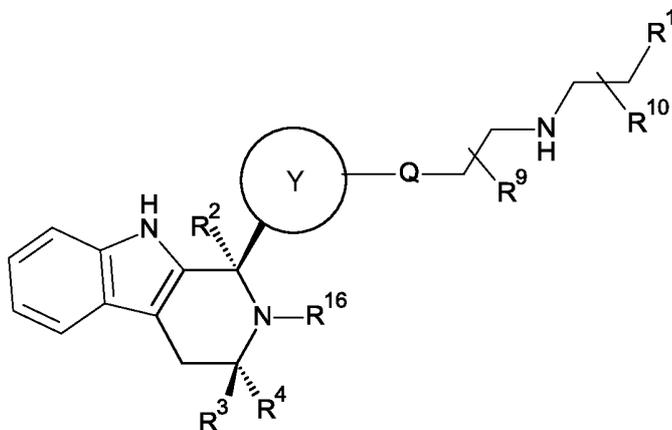
В одном варианте осуществления группа $-CH(R^5)-C(R^6)(R^7)(R^8)$ в соединении формулы (IC) выбрана из группы, состоящей из:



10 В одном варианте осуществления группа $-CH(R^5)-C(R^6)(R^7)(R^8)$ в соединении формулы (IC) представляет собой



В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (ID):



15 (ID),

где

Q представляет собой O, NH или NMe;

R¹ представляет собой CH₂F, CHF₂ или CF₃;

R₂ представляет собой H или Me;

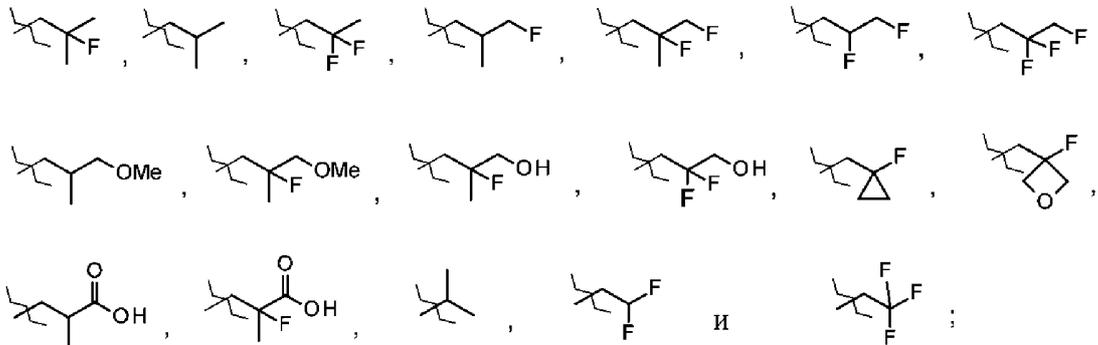
20 R³ представляет собой H или Me;

R⁴ представляет собой C₁₋₃алкил;

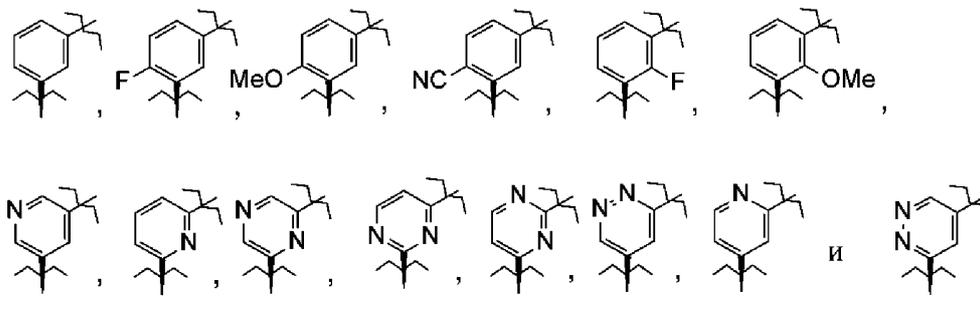
R⁹ представляет собой H или Me;

R¹⁰ представляет собой H или Me;

R¹⁶ выбран из группы, состоящей из:

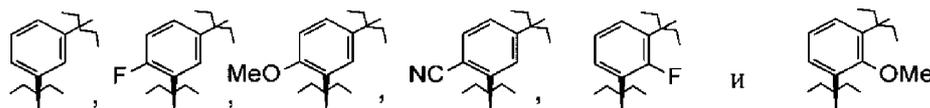


кольцо Y выбрано из группы, состоящей из:

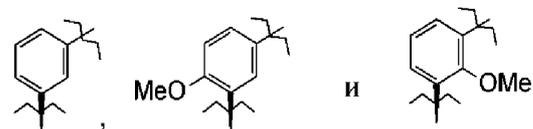


или его фармацевтически приемлемая соль.

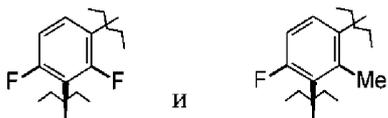
В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (ID) или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо Y выбрано из группы, состоящей из:



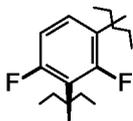
В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (ID) или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо Y выбрано из группы, состоящей из:



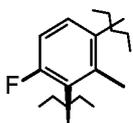
В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (ID) или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо Y выбрано из группы, состоящей из:



В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (ID) или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо Y выбрано из группы, состоящей из:



5 В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (ID) или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо Y выбрано из группы, состоящей из:



В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (ID) или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой NH.

10 В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (ID) или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой NMe.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (ID) или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой O.

15 В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (ID) или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой CH₂F.

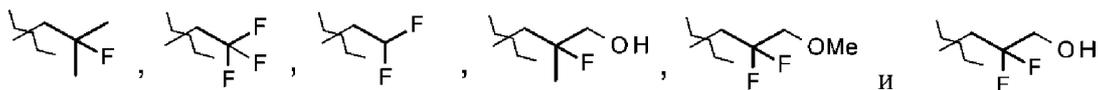
В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (ID) или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой CHF₂.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (ID) или его фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой H.

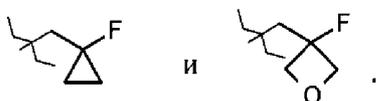
20 В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (ID) или его фармацевтически приемлемая соль, где R³ представляет собой H.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (ID) или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой Me.

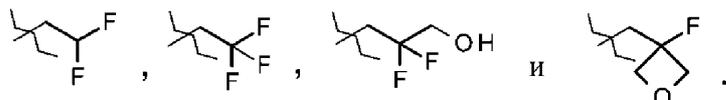
25 В одном варианте осуществления группа R¹⁶ в соединении формулы (ID) выбрана из группы, состоящей из:



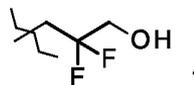
В одном варианте осуществления группа R¹⁶ в соединении формулы (ID) выбрана из группы, состоящей из:



5 В одном варианте осуществления группа R¹⁶ в соединении формулы (ID) выбрана из группы, состоящей из:

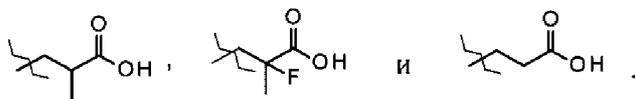


В одном варианте осуществления группа R¹⁶ в соединении формулы (ID) выбрана из группы, состоящей из:



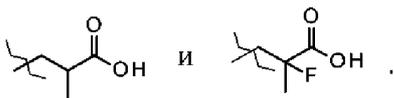
10

В одном варианте осуществления группа R¹⁶ в соединении формулы (ID) выбрана из группы, состоящей из:

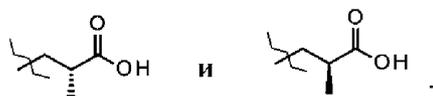


15

В одном варианте осуществления группа R¹⁶ в соединении формулы (ID) выбрана из группы, состоящей из:

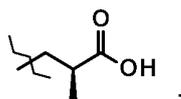


В одном варианте осуществления группа R¹⁶ в соединении формулы (ID) выбрана из группы, состоящей из:

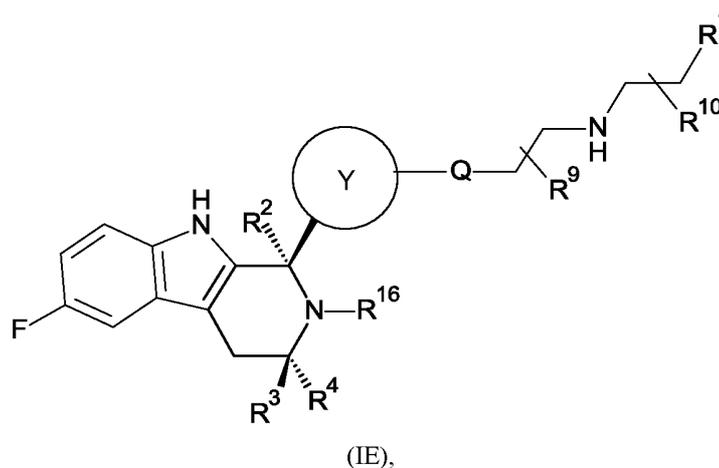


20

В одном варианте осуществления группа R¹⁶ в соединении формулы (ID) представляет собой



В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IE),



где

5 Q представляет собой O, NH или NMe;

R¹ представляет собой CH₂F, CHF₂ или CF₃;

R₂ представляет собой H или Me;

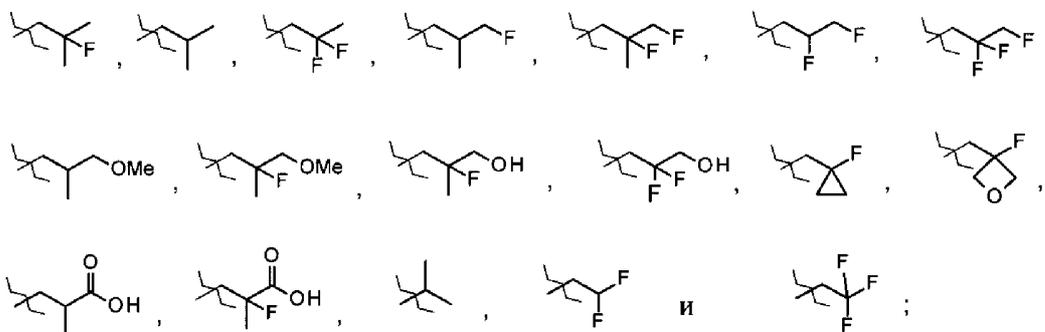
R³ представляет собой H или Me;

R⁴ представляет собой C₁₋₃алкил;

10 R⁹ представляет собой H или Me;

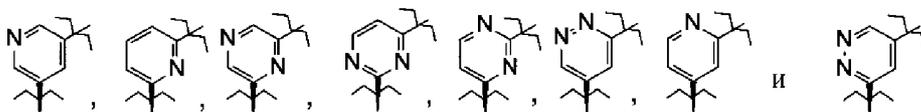
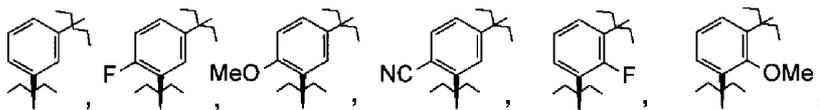
R¹⁰ представляет собой H или Me;

R¹⁶ выбран из группы, состоящей из:



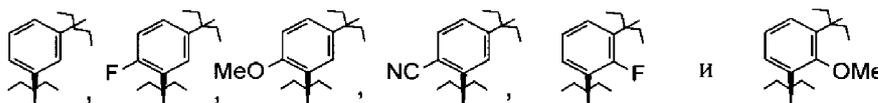
и кольцо Y

выбрано из группы, состоящей из:



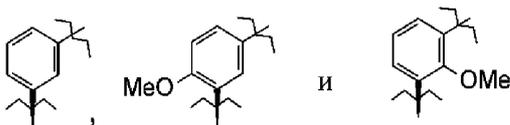
или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IE) или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо Y выбрано из группы, состоящей из:



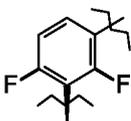
5

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IE) или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо Y выбрано из группы, состоящей из:



10

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IE) или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо Y выбрано из группы, состоящей из:



В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IE) или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой NH.

15

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IE) или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой NMe.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IE) или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой O.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IE) или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой CH₂F.

20

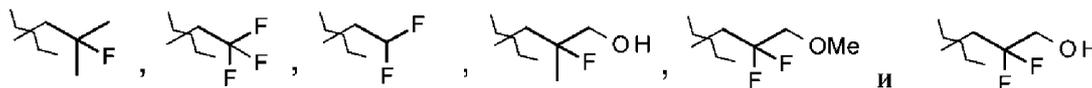
В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IE) или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой CHF₂.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IE) или его фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой H.

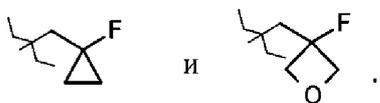
В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IE) или его фармацевтически приемлемая соль, где R³ представляет собой H.

5 В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IE) или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой Me.

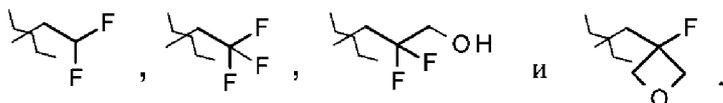
В одном варианте осуществления группа R¹⁶ в соединении формулы (IE) выбрана из группы, состоящей из:



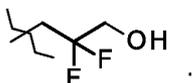
10 В одном варианте осуществления группа R¹⁶ в соединении формулы (IE) выбрана из группы, состоящей из:



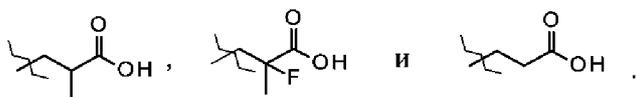
В одном варианте осуществления группа R¹⁶ в соединении формулы (IE) выбрана из группы, состоящей из:



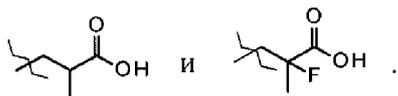
15 В одном варианте осуществления группа R¹⁶ в соединении формулы (IE) выбрана из группы, состоящей из:



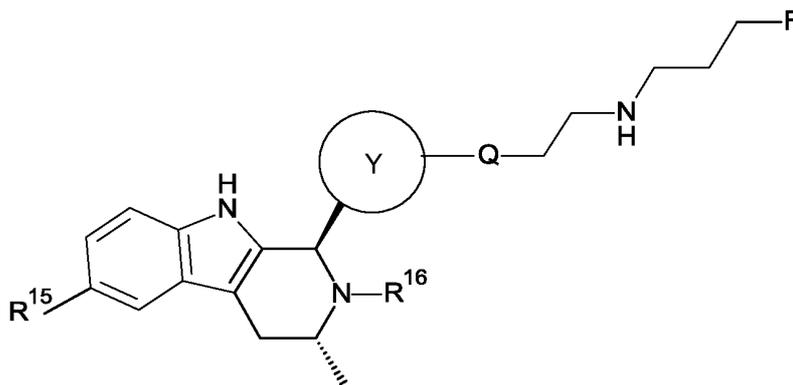
20 В одном варианте осуществления группа R¹⁶ в соединении формулы (IE) выбрана из группы, состоящей из:



В одном варианте осуществления группа R¹⁶ в соединении формулы (IE) выбрана из группы, состоящей из:



25 В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IF),



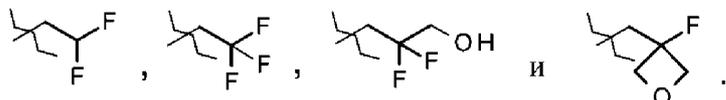
(IF),

где

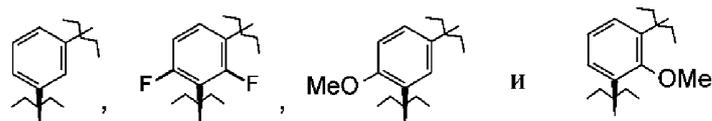
Q представляет собой O или NH;

5 R¹⁵ представляет собой H или F;

R¹⁶ выбран из группы, состоящей из:



и кольцо Y выбрано из группы, состоящей из:



10 или его фармацевтически приемлемая соль.

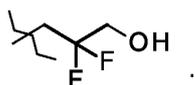
В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IF) или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой NH.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IF) или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой O.

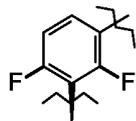
15 В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IF) или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹⁵ представляет собой H.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IF) или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹⁵ представляет собой F.

20 В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IF) или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹⁶ представляет собой

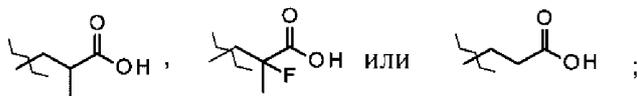


В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IF) или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо Y представляет собой

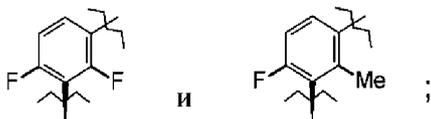


В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IF), где

- 5 Q представляет собой O или NH;
- R¹⁵ представляет собой H или F;
- R¹⁶ выбран из группы, состоящей из:



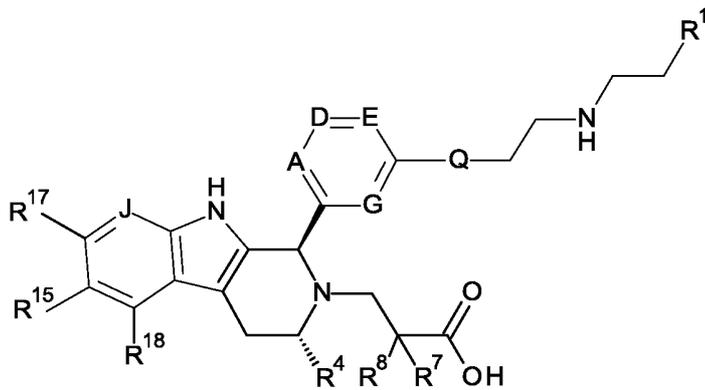
и кольцо Y выбрано из группы, состоящей из:



10

или его фармацевтически приемлемая соль.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IG),



(IG),

- 15 где
- A представляет собой CR¹¹ или N;
- G представляет собой CR¹²;
- D представляет собой CR¹³ или N;
- E представляет собой CR¹⁴ или N;
- 20 J представляет собой CR¹⁹;
- Q представляет собой O или NH;

R¹ представляет собой CH₂F, CHF₂ или CF₃;

R⁴ представляет собой Me, CHF₂ или CF₃;

R⁷ представляет собой H или Me;

R⁸ представляет собой H или Me; или

5 R⁷ и R⁸, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо или циклобутильное кольцо;

R¹¹ представляет собой H, Me, F, Cl или OMe;

R¹² представляет собой H, Me, F, Cl или CHF₂;

R¹³ представляет собой H или F;

10 R¹⁴ представляет собой H или F;

R¹⁵ представляет собой H, F или Me;

R¹⁷ представляет собой H или F;

R¹⁸ представляет собой H или F; и

R¹⁹ представляет собой H или F;

15 или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IG) или его фармацевтически приемлемая соль, где A представляет собой C-F, C-OMe или C-Cl.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IG) или его фармацевтически приемлемая соль, где G представляет собой C-H, C-F или C-Me.

20 В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IG) или его фармацевтически приемлемая соль, где как D, так и E представляют собой C-H.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IG) или его фармацевтически приемлемая соль, где D представляет собой C-H, и E представляет собой N.

25 В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IG) или его фармацевтически приемлемая соль, где J представляет собой C-H.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IG) или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹⁷ представляет собой H.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IG) или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹⁸ представляет собой H.

30 В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IG) или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹⁵ представляет собой H или F.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IG) или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой CH₂F.

35 В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IG) или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой Me.

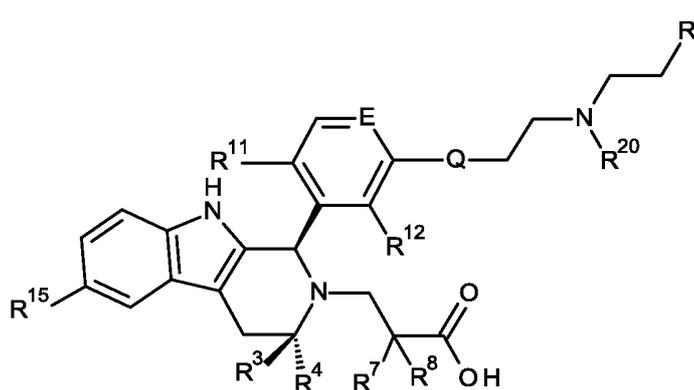
В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IG) или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁷ представляет собой Me, и R⁸ представляет собой H.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IG) или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой O.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IG) или его фармацевтически приемлемая соль, где

- 5 А представляет собой C-F, C-Cl или C-OMe;
 G представляет собой C-H, C-Me или C-F;
 как D, так и E представляют собой C-H; или D представляет собой C-H, и E представляет собой N;
 J представляет собой C-H;
 Q представляет собой O;
- 10 R¹ представляет собой CH₂F;
 R⁴ представляет собой Me;
 R⁷ представляет собой H;
 R⁸ представляет собой Me;
 R¹⁵ представляет собой H или F; и
- 15 как R¹⁷, так и R¹⁸ представляют собой H.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления настоящего описания предусмотрено соединение формулы (II),



(II),

- 20 где
- E представляет собой CH или N;
 Q представляет собой O, NH или NMe;
 R¹ представляет собой CH₂F или CHF₂;
 R³ представляет собой H или Me;
- 25 R⁴ представляет собой C₁₋₃алкил, CHF₂ или CF₃;
 R⁷ представляет собой H, Me или F;
 R⁸ представляет собой H, Me или F; или
 R⁷ и R⁸, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклобутильное кольцо;

R^{11} представляет собой H, F, Cl или OMe;

R^{12} представляет собой H, F, Cl, CHF_2 или Me;

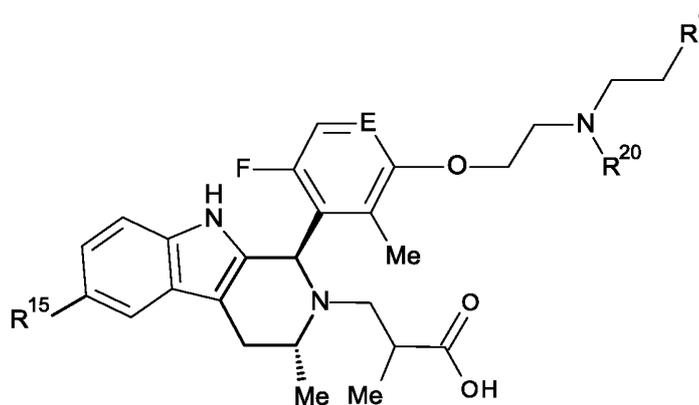
R^{15} представляет собой H или F; и

R^{20} представляет собой H или Me;

5 или его фармацевтически приемлемая соль.

В дополнительном варианте осуществления E в соединении формулы (II) представляет собой CH, и R^1 представляет собой CH_2F или CHF_2 ; или E в соединении формулы (II) представляет собой N, и R^1 представляет собой CH_2F .

10 В соответствии с дополнительным вариантом осуществления настоящего описания предусмотрено соединение формулы (IJ),



(IJ),

где

E представляет собой CH или N;

15 R^1 представляет собой CH_2F или CHF_2 ;

R^{15} представляет собой H или F; и

R^{20} представляет собой H или Me;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В дополнительном варианте осуществления R^{15} в соединении формулы (IJ) представляет собой H.

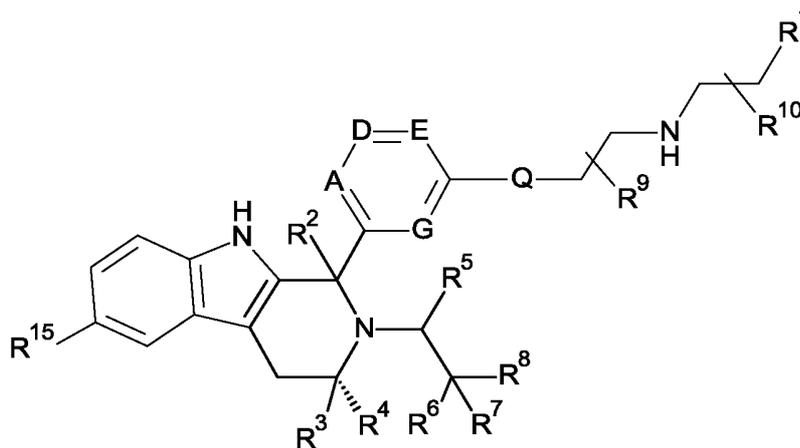
20 В дополнительном варианте осуществления E в соединении формулы (IJ) представляет собой N.

В дополнительном варианте осуществления E в соединении формулы (IJ) представляет собой CH, и R^1 представляет собой CH_2F или CHF_2 ; или E в соединении формулы (IJ) представляет собой N, и R^1 представляет собой CH_2F .

25 В дополнительном варианте осуществления R^1 в соединении формулы (IJ) представляет собой CH_2F .

В дополнительном варианте осуществления R^1 в соединении формулы (IJ) представляет собой CHF_2 .

В дополнительном аспекте предусмотрено соединение формулы (IZ).



(IZ),

где

A представляет собой CR¹¹ или N;

5 G представляет собой CR¹² или N;

D представляет собой CR¹³ или N;

E представляет собой CR¹⁴ или N;

Q представляет собой O, NH или NMe;

R¹ представляет собой CH₂F, CHF₂ или CF₃;

10 R² представляет собой H, Me, CH₂F, CHF₂ или CF₃;

R³ представляет собой H или Me;

R⁴ представляет собой C₁₋₃алкил, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH=CH₂, циклопропил или циклобутил;

R⁵ представляет собой H, Me, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, CH₂CN, CH₂OMe, CH₂OH, COOH или CH₂SO₂Me;

R⁶ представляет собой H, Me, F, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, CH₂CN, CH₂OMe, CH₂OH, COOH или SO₂Me;

15 R⁷ представляет собой H, Me или F;

R⁸ представляет собой H, Me или F; или

R⁷ и R⁸, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо или оксетановое кольцо;

R⁹ представляет собой H, Me, CH₂OH, CH₂OMe или F;

20 R¹⁰ представляет собой H, Me, CH₂OH, CH₂OMe или F;

R¹¹ представляет собой H, F, Cl, CN, C₁₋₃алкил или O-C₁₋₃алкил (где указанные C₁₋₃алкильные группы необязательно замещены дополнительной группой, выбранной из OMe, OH, F и CN);

R¹² представляет собой H, F, Cl, CN, Me или OMe;

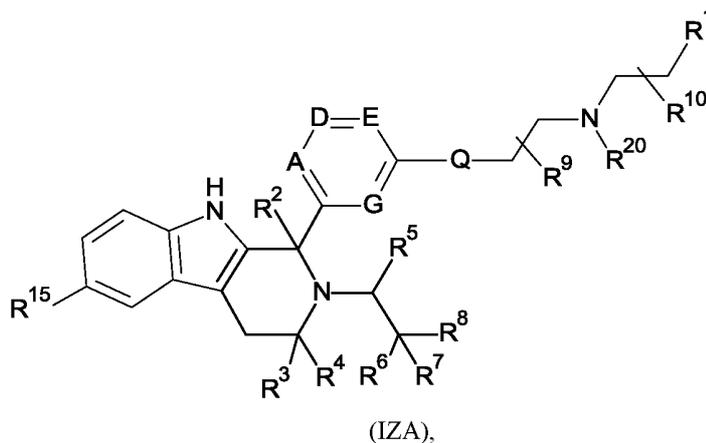
R¹³ представляет собой H, F, Cl, CN, Me или OMe;

25 R¹⁴ представляет собой H, F, Cl, CN, Me или OMe; и

R¹⁵ представляет собой H или F;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В дополнительном аспекте предусмотрено соединение формулы (IZA),



где

- 5 А представляет собой CR¹¹ или N;
 G представляет собой CR¹² или N;
 D представляет собой CR¹³ или N;
 E представляет собой CR¹⁴ или N;
 Q представляет собой O, NH или NMe;
- 10 R¹ представляет собой CH₂F, CHF₂ или CF₃;
 R² представляет собой H, Me, CH₂F, CHF₂ или CF₃;
 R³ представляет собой H или Me;
 R⁴ представляет собой C₁₋₃алкил, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH=CH₂, циклопропил или циклобутил;
 R⁵ представляет собой H, Me, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, CH₂CN, CH₂OMe, CH₂OH, COOH или CH₂SO₂Me;
- 15 R⁶ представляет собой H, Me, F, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, CH₂CN, CH₂OMe, CH₂OH, COOH или SO₂Me;
 R⁷ представляет собой H, Me или F;
 R⁸ представляет собой H, Me или F; или
 R⁷ и R⁸, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо или оксетановое кольцо;
- 20 R⁹ представляет собой H, Me, CH₂OH, CH₂OMe или F;
 R¹⁰ представляет собой H, Me, CH₂OH, CH₂OMe или F;
 R¹¹ представляет собой H, F, Cl, CN, C₁₋₃алкил или O-C₁₋₃алкил (где указанные C₁₋₃алкильные группы необязательно замещены дополнительной группой, выбранной из OMe, OH, F и CN);
 R¹² представляет собой H, F, Cl, CN, Me или OMe;
- 25 R¹³ представляет собой H, F, Cl, CN, Me или OMe;
 R¹⁴ представляет собой H, F, Cl, CN, Me или OMe;
 R¹⁵ представляет собой H или F; и
 R²⁰ представляет собой H или Me;
 или его фармацевтически приемлемая соль.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IZ), (IZA) или его фармацевтически приемлемая соль, где стереохимия в положении 1 тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ильного кольца соответствует конфигурации S.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IZ), (IZA) или его фармацевтически приемлемая соль, где стереохимия в положении 1 тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ильного кольца соответствует конфигурации R.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IZ), (IZA) или его фармацевтически приемлемая соль, где стереохимия в положении 3 тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ильного кольца соответствует конфигурации S.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IZ), (IZA) или его фармацевтически приемлемая соль, где стереохимия в положении 3 тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ильного кольца соответствует конфигурации R.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I), где соединение выбрано из группы, состоящей из:

3-фтор-N-(2-(3-((1R,3R)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)феноксипропан-1-амин);

N-1-(3-((1R,3R)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)-N-2-(3-фторпропил)этан-1,2-диамина;

N-1-(3-((1R,3R)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)-N-2-(3-фторпропил)-N-1-метилэтан-1,2-диамина;

3-фтор-N-(2-(3-((1R,3R)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-4-метоксифеноксипропан-1-амин);

3-фтор-N-(2-(3-((1R,3R)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-2-метоксифеноксипропан-1-амин);

N-(2-(3-((1R,3R)-2-(2,2-дифторэтил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-4-метоксифеноксипропан-1-амин);

3-фтор-N-(2-(4-метокси-3-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)феноксипропан-1-амин) и

2,2-дифтор-3-((1R,3R)-1-(5-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-метоксифенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)пропан-1-ола;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I), где соединение выбрано из группы, состоящей из:

N-(2-(2,4-дифтор-3-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)феноксипропан-1-амин);

3-фтор-N-(2-(4-фтор-3-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)феноксипропан-1-амин);

- 3-фтор-N-(2-(2-фтор-4-метокси-3-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)феноксид)этил)пропан-1-амина;
- 3-фтор-N-(2-((5-метокси-4-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-2-ил)окси)этил)пропан-1-амина;
- 5 N-(2-(2,4-дифтор-3-((1R,3R)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)феноксид)этил)-3-фторпропан-1-амина;
- 3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ола;
- 3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)фенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ола;
- 10 3-фтор-N-(2-(3-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)феноксид)этил)пропан-1-амина;
- 3-фтор-N-(2-(4-метил-3-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)феноксид)этил)пропан-1-амина;
- 15 3-фтор-N-(2-(3-метил-5-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)феноксид)этил)пропан-1-амина;
- 3-фтор-N-(2-(2-метил-5-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)феноксид)этил)пропан-1-амина;
- 3-фтор-N-(2-(2-метил-3-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)феноксид)этил)пропан-1-амина;
- 20 N-(2-(4-этил-3-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)феноксид)этил)-3-фторпропан-1-амина;
- N-(2-(4-хлор-3-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)феноксид)этил)-3-фторпропан-1-амина;
- 25 4-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)бензонитрила;
- 3-фтор-N-(2-(2-фтор-3-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)феноксид)этил)пропан-1-амина;
- N-(2-(2-хлор-3-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)феноксид)этил)-3-фторпропан-1-амина;
- 30 3-фтор-N-(2-(4-метокси-2-метил-3-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)феноксид)этил)пропан-1-амина;
- 3-фтор-N-(2-(3-фтор-4-метокси-5-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)феноксид)этил)пропан-1-амина;
- 35 3-фтор-N-(2-(2-фтор-4-метокси-5-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)феноксид)этил)пропан-1-амина;

N-(2-(2,5-дифтор-4-метокси-3-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)феноксид)этил)-3-фторпропан-1-амина;

N-(2-(3,4-дифтор-5-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)феноксид)этил)-3-фторпропан-1-амина;

5 N-(2-(2,5-дифтор-3-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)феноксид)этил)-3-фторпропан-1-амина;

3-фтор-N-(2-(2,4,5-трифтор-3-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)феноксид)этил)пропан-1-амина;

10 3-фтор-N-(2-(4-фтор-2-метил-3-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)феноксид)этил)пропан-1-амина;

3-фтор-N-(2-(((1S,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-2-ил)окси)этил)пропан-1-амина;

3-фтор-N-(2-(((1S,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)этил)пропан-1-амина;

15 3-фтор-N-(2-(((6-метокси-5-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-3-ил)окси)этил)пропан-1-амина;

3-фтор-N-(2-(((6-метил-5-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-3-ил)окси)этил)пропан-1-амина;

20 3-фтор-N-(2-(((4-метил-5-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-3-ил)окси)этил)пропан-1-амина;

3-фтор-N-(2-(((5-фтор-4-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-2-ил)окси)этил)пропан-1-амина;

N1-(3-фторпропил)-N2-(4-метокси-3-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)этан-1,2-диамина;

25 N1-(3-фторпропил)-N2-(6-метокси-5-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-3-ил)этан-1,2-диамина;

N1-(3-фторпропил)-N2-(5-метокси-4-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-2-ил)этан-1,2-диамина;

30 N1-(3-фторпропил)-N2-(5-метокси-6-((1S,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-2-ил)этан-1,2-диамина;

3-((1R,3R)-1-(2-хлор-5-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ола;

2,2-дифтор-3-((1R,3R)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)пропан-1-ола;

35 2,2-дифтор-3-((1R,3R)-6-фтор-1-(5-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-метоксифенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)пропан-1-ола;

2,2-дифтор-3-((1R,3R)-1-(5-(((R)-1-((3-фторпропил)амино)пропан-2-ил)окси)-2-метоксифенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)пропан-1-ола;

2,2-дифтор-3-((1R,3R)-1-(5-(((S)-1-((3-фторпропил)амино)пропан-2-ил)окси)-2-метоксифенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)пропан-1-ола;

5 2,2-дифтор-3-((1R,3R)-1-(5-(((S)-2-((3-фторпропил)амино)пропокси)-2-метоксифенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)пропан-1-ола;

2,2-дифтор-3-((1R,3R)-1-(5-(((R)-2-((3-фторпропил)амино)пропокси)-2-метоксифенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)пропан-1-ола;

10 N-(2-(3-((1R,3R)-2-(2,2-дифторэтил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-2,4-дифторфеноксипропан-1-амин)этил)-3-фторпропан-1-амин;

3-фтор-N-(2-(3-((1R,3R)-2-((1-фторциклопропил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-4-метоксифеноксипропан-1-амин)этил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-4-метоксифеноксипропан-1-амин;

(S)-3-((1R,3R)-1-(5-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-метоксифенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты;

15 (S)-3-((1R,3R)-1-(6-хлор-2-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты;

(S)-3-((1R,3R)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты и

3-фтор-N-(2-((5-метокси-6-((1S,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-2-ил)окси)этил)пропан-1-амин;

20 или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I), где соединение выбрано из группы, состоящей из:

(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты;

(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)фенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты;

3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)фенил)-8-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ола;

30 3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)фенил)-7-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ола;

3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)фенил)-5-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ола;

35 3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)фенил)-3,6-диметил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ола;

3-((1R,3R)-1-(3,5-дифтор-2-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)пиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ола;

3-((1R,3R)-1-(3,5-дифтор-2-(2-((3-фторпропил)амино)этоксипиридин-4-ил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ола;

3-((1R,3R)-1-(3,5-дифтор-2-(2-((3-фторпропил)амино)этоксипиридин-4-ил)-3,6-диметил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ола;

5 3-((1R,3R)-1-(3,5-дифтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этоксипиридин-4-ил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ола;

3-((1R,3R)-1-(2-(дифторметил)-3-(2-((3-фторпропил)амино)этоксифенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ола;

10 2-(2-((3-фторпропил)амино)этоксид)-6-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)бензонитрила;

(4-(2-((3-фторпропил)амино)этоксид)-2-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)метанола;

3-фтор-N-(2-(4-(метоксиметил)-3-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)феноксид)этил)пропан-1-амина;

15 3,3,3-трифтор-N-(2-(4-(метоксид)-3-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)феноксид)этил)пропан-1-амина;

3-фтор-N-(2-(3-фтор-5-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)феноксид)этил)пропан-1-амина;

20 3-фтор-N-(2-(2-фтор-5-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)феноксид)этил)пропан-1-амина;

N-(2-(3-((1R,3R)-1,3-диметил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)феноксид)этил)-3-фторпропан-1-амина;

N-(2-(2,4-дифтор-3-((1R,3R)-2-((1-фторциклопропил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)феноксид)этил)-3-фторпропан-1-амина;

25 N-(2-(2,4-дифтор-3-((1R,3R)-3-метил-2-((1-(метилсульфонил)циклопропил)метил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)феноксид)этил)-3-фторпропан-1-амина;

N-(2-(4-хлор-2-фтор-3-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)феноксид)этил)-3-фторпропан-1-амина;

30 N-(2-(2,4-диметил-3-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)феноксид)этил)-3-фторпропан-1-амина;

3-фтор-N-(2-(2-фтор-4-метил-3-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)феноксид)этил)пропан-1-амина;

2,2-дифтор-3-((1R,3R)-1-(2-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этоксид)-6-метоксифенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)пропан-1-ола;

35 N-(2-(3-((1R,3R)-2-(2,2-дифторэтил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-2-фтор-4-метоксифеноксид)этил)-3-фторпропан-1-амина;

- 3-фтор-N-(2-(2-фтор-3-((1R,3R)-2-((1-фторциклопропил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-4-метоксифеноксипропан-1-амин);
- 3-фтор-N-(2-(2-фтор-3-((1R,3R)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-4-метоксифеноксипропан-1-амин);
- 5 3-((1R,3R)-1-(2-хлор-6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ола;
- 2,2-дифтор-3-((1R,3R)-6-фтор-1-(2-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-6-метоксифенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)пропан-1-ола;
- 3-((1R,3R)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)пропаннитрила;
- 10 N1-(2,4-дифтор-3-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)-N2-(3-фторпропил)этан-1,2-диамина;
- 3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-3-((2-((3-фторпропил)амино)этил)амино)фенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ола;
- 15 N1-(2-фтор-4-метокси-3-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)-N2-(3-фторпропил)этан-1,2-диамина;
- N1-(2-фтор-4-метокси-5-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)-N2-(3-фторпропил)этан-1,2-диамина;
- 3-фтор-N-(2-((3-фтор-2-((1S,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)этил)пропан-1-амин);
- 20 N-(2-((3-хлор-2-((1S,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)этил)-3-фторпропан-1-амин);
- N1-(3-фтор-2-((1S,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-4-ил)-N2-(3-фторпропил)этан-1,2-диамина;
- 25 N1-(3-фторпропил)-N2-(3-метил-2-((1S,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-4-ил)этан-1,2-диамина;
- 2,2-дифтор-3-((1S,3R)-1-(4-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-3-метилпиридин-2-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)пропан-1-ола;
- 2,2-дифтор-3-((1S,3R)-1-(3-фтор-4-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)пиридин-2-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)пропан-1-ола;
- 30 N-(2-((2-((1S,3R)-2-(2,2-дифторэтил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-3-фторпиридин-4-ил)окси)этил)-3-фторпропан-1-амин);
- 3-фтор-N-(2-((3-фтор-2-((1S,3R)-2-((1-фторциклопропил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)этил)пропан-1-амин);
- 35 3-фтор-N-(2-((3-фтор-2-((1S,3R)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)этил)пропан-1-амин);

3-фтор-N-(2-((5-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-3-ил)окси)этил)пропан-1-амин;

3-фтор-N-(2-((4-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-2-ил)окси)этил)пропан-1-амин;

5 2,2-дифтор-3-((1R,3R)-1-(2-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)пропан-1-ола;

3-((1R,3R)-1-(3-хлор-2-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)пиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ола;

10 3-фтор-N-(2-((5-метил-6-((1S,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-2-ил)окси)этил)пропан-1-амин;

3-фтор-N-(2-((3-метил-4-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-2-ил)окси)этил)пропан-1-амин;

N-(2-((3,5-дифтор-4-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-2-ил)окси)этил)-3-фторпропан-1-амин;

15 N-(2-((3,5-дифтор-4-((1R,3R)-2-((1-фторциклопропил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-2-ил)окси)этил)-3-фторпропан-1-амин;

N-(2-((3,5-дифтор-4-((1R,3R)-6-фтор-2-((1-фторциклопропил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-2-ил)окси)этил)-3-фторпропан-1-амин;

20 2,2-дифтор-3-((1R,3R)-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)пропан-1-ола;

3-((1R,3R)-1-(3-хлор-5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)пиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ола;

3-фтор-N-(2-((6-метокси-5-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридазин-3-ил)окси)этил)пропан-1-амин;

25 3-фтор-N-(2-((6-((1S,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиримидин-4-ил)окси)этил)пропан-1-амин;

3-фтор-N-(2-((5-метил-6-((1S,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиримидин-4-ил)окси)этил)пропан-1-амин;

30 2,2-дифтор-3-((1S,3R)-1-(6-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-5-метилпиримидин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)пропан-1-ола;

3-((1R,3R)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)пропановой кислоты;

(R)-3-((1R,3R)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты;

35 2,2-дифтор-3-((1R,3R)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)пропановой кислоты;

3-((1R,3R)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

1-(((1R,3R)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)метил)циклобутан-1-карбоновой кислоты;

5 (R)-3-((1R,3R)-6-фтор-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты;

(S)-3-((1R,3R)-3-этил-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-метилфенил)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты;

10 (R)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((3,3-дифторпропил)амино)этокси)-6-фтор-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты;

(S)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((3,3-дифторпропил)амино)этокси)-6-фтор-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты;

(S)-3-((1R,3R)-1-(2-(диформетил)-6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты;

15 (S)-3-((1R,3R)-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты;

(R)-3-((1R,3R)-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты;

20 (S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-дихлор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты;

(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-дихлор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)фенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты;

(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-дихлор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)фенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты;

25 3-((1R,3R)-1-(2-хлор-6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S)-3-((1R,3R)-1-(2-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты;

30 (S)-3-((1R,3R)-1-(3-хлор-5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)пиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты;

(S)-3-((R)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3,3-диметил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты;

(S)-3-((1R,3R)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этил)амино)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты;

35 (S)-3-((1R,3R)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этил)(метил)амино)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты;

- (S)-3-((1R,3S)-3-(дифторметил)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-метилфенил)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты;
- (S)-3-((1R,3S)-1-(2-хлор-6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)фенил)-3-(дифторметил)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты;
- 5 (S)-3-((1R,3S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)пиридин-4-ил)-3-(дифторметил)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты;
- (S)-3-((1R,3S)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-(трифторметил)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты;
- (S)-3-((1R,3S)-1-(2-хлор-6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)фенил)-3-(трифторметил)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты;
- 10 (S)-3-((1R,3S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)пиридин-4-ил)-3-(трифторметил)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты;
- (S)-3-((1R,3R)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты;
- 15 (S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-3-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты;
- (S)-3-((1R,3R)-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты;
- (S)-3-((1R,3R)-6-фтор-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты;
- 20 (S)-3-((1R,3R)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этил)(метил)амино)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты;
- (S)-3-((1R,3R)-1-(2-(дифторметил)-6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты;
- 25 (S)-3-((1R,3S)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-(трифторметил)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты;
- (S)-3-((1R,3R)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)(метил-d3)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты;
- (R)-3-((1R,3R)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты;
- 30 (R)-3-((1R,3R)-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты;
- (R)-3-((1R,3R)-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил-d3)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты и
- 35 N-(2-(2,4-дифтор-3-((1R,3R)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)феноксипропил)-3-фтор-N-метилпропан-1-амин;
- или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I), где соединение выбрано из группы, состоящей из:

(2R)-3-[(1R,3R)-6-фтор-1-[5-фтор-2-[2-[3-фторпропил(метил)амино]этокси]-3-метил-4-пиридил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол-2-ил]-2-метил-пропановой кислоты;

3-((1R,3R)-6-фтор-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)пропановой кислоты;

3-((1R,3R)-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)пропановой кислоты;

3-((1R,3R)-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)бутановой кислоты;

(3R)-3-((1R,3R)-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)бутановой кислоты;

(3S)-3-((1R,3R)-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)бутановой кислоты;

(R)-3-((1R,3R)-6-фтор-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты;

(R)-3-((1R,3R)-1-(2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты;

(R)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((3,3-дифторпропил)амино)этокси)-6-фтор-2-метилфенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты

и

3-((1R,3R)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)пропановой кислоты;

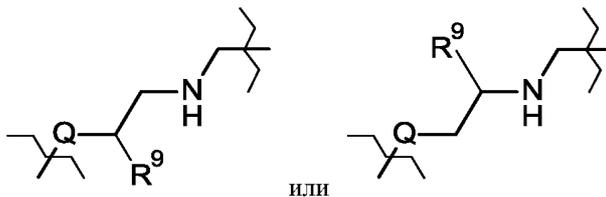
или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из любого из примеров в описании. Дополнительным признаком является любой из вариантов осуществления, описанных в настоящем описании, при условии, что любые из конкретных примеров исключены по отдельности. Дополнительным признаком является любой из вариантов осуществления, описанных в настоящем описании, при условии, что любые одно или несколько соединений, выбранных из представленного выше списка примеров соединений в соответствии с настоящим описанием, исключены по отдельности.

C₁₋₃-алкильная группа может быть разветвленной или неразветвленной. Примерами подходящих C₁₋₃-алкильных групп являются метил (Me), этил (Et), н-пропил (n-Pr) или изопропил (i-Pr).

Во избежание неоднозначности толкования в соединении формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) каждый из заместителей R⁹ и R¹⁰ может быть замещен в любом положении

соответствующей этильной цепи, с которой он связан. Следовательно, исключительно в качестве примера заместитель R^9 может быть присоединен в двух возможных положениях, как показано ниже:



Дополнительно во избежание неоднозначности толкования применение " " в формулах в настоящем описании обозначает точку присоединения между различными группами.

Дополнительно во избежание неоднозначности толкования если несколько заместителей независимо выбраны из данной группы, то выбранные заместители могут предусматривать одинаковые заместители или разные заместители из данной группы.

Соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) имеют два или более хиральных центров, и будет понятно, что соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) можно получать, выделять и/или поставлять в присутствии, или в отсутствие, или в дополнение к ним одного или нескольких из других возможных энантиомерных и/или диастереомерных изомеров соединений формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) в любых относительных долях. Получение энантиомерно обогащенных/энантиомерно чистых и/или диастереомерно обогащенных/диастереомерно чистых соединений можно проводить с помощью стандартных методик органической химии, хорошо известных из уровня техники, например, путем синтеза из энантиомерно обогащенных или энантиомерно чистых исходных материалов, применения соответствующего энантиомерно обогащенного или энантиомерно чистого катализатора в ходе синтеза и/или путем разделения рацемической или частично обогащенной смеси стереоизомеров, например, посредством хиральной хроматографии.

Для применения в области фармацевтики может быть предпочтительным получение соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли без присутствия других стереоизомерных форм в больших количествах.

Соответственно, в одном варианте осуществления предусмотрена композиция, содержащая соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемую соль необязательно вместе с одной или несколькими другими стереоизомерными формами соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в композиции в диастереомерном избытке (% de), составляющем $\geq 90\%$.

В дополнительном варианте осуществления % de в вышеупомянутой композиции составляет $\geq 95\%$.

В дополнительном варианте осуществления % de в вышеупомянутой композиции составляет $\geq 98\%$.

В дополнительном варианте осуществления % de в вышеупомянутой композиции составляет $\geq 99\%$.

5 В дополнительном варианте осуществления предусмотрена композиция, содержащая соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемую соль необязательно вместе с одной или несколькими другими стереоизомерными формами соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в композиции в энантиомерном избытке (% ee),
10 составляющем $\geq 90\%$.

В дополнительном варианте осуществления % ee в вышеупомянутой композиции составляет $\geq 95\%$.

15 В дополнительном варианте осуществления % ee в вышеупомянутой композиции составляет $\geq 98\%$.

В дополнительном варианте осуществления % ee в вышеупомянутой композиции составляет $\geq 99\%$.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрена композиция, содержащая соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемую соль необязательно вместе с одной или несколькими другими стереоизомерными формами соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в композиции в энантиомерном избытке (% ee),
20 составляющем $\geq 90\%$, и диастереомерном избытке (% de), составляющем $\geq 90\%$.

25 В дополнительных вариантах осуществления вышеупомянутой композиции % ee и % de могут иметь любую комбинацию значений, перечисленных ниже.

- % ee составляет $\leq 5\%$, и % de составляет $\geq 80\%$.
- % ee составляет $\leq 5\%$, и % de составляет $\geq 90\%$.
- % ee составляет $\leq 5\%$, и % de составляет $\geq 95\%$.
- 30 • % ee составляет $\leq 5\%$, и % de составляет $\geq 98\%$.
- % ee составляет $\geq 95\%$, и % de составляет $\geq 95\%$.
- % ee составляет $\geq 98\%$, и % de составляет $\geq 98\%$.
- % ee составляет $\geq 99\%$, и % de составляет $\geq 99\%$.

35 В дополнительном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его

фармацевтически приемлемую соль в сочетании с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

В одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, необязательно дополнительно содержащая одну или несколько других стереоизомерных форм соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в композиции в энантиомерном избытке (% ee), составляющем $\geq 90\%$.

В дополнительном варианте осуществления % ee в вышеупомянутой композиции составляет $\geq 95\%$.

В дополнительном варианте осуществления % ee в вышеупомянутой композиции составляет $\geq 98\%$.

В дополнительном варианте осуществления % ee в вышеупомянутой композиции составляет $\geq 99\%$.

В одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, необязательно дополнительно содержащая одну или несколько других стереоизомерных форм соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в композиции в диастереомерном избытке (% de), составляющем $\geq 90\%$.

В дополнительном варианте осуществления % de в вышеупомянутой композиции составляет $\geq 95\%$.

В дополнительном варианте осуществления % de в вышеупомянутой композиции составляет $\geq 98\%$.

В дополнительном варианте осуществления % de в вышеупомянутой композиции составляет $\geq 99\%$.

В одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, необязательно дополнительно содержащая одну или несколько других стереоизомерных форм соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ),

(IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в композиции в энантиомерном избытке (% ee), составляющем $\geq 90\%$, и диастереомерном избытке (% de), составляющем $\geq 90\%$.

В дополнительных вариантах осуществления вышеупомянутой фармацевтической композиции % ee и % de могут иметь любую комбинацию значений, перечисленных ниже.

- % ee составляет $\geq 95\%$, и % de составляет $\geq 95\%$.
- % ee составляет $\geq 98\%$, и % de составляет $\geq 98\%$.
- % ee составляет $\geq 99\%$, и % de составляет $\geq 99\%$.

Соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) и их фармацевтически приемлемые соли можно получать, применять или поставлять в аморфной форме, кристаллической форме или полукристаллической форме, и любое указанное соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть способны образовывать более чем одну кристаллическую/полиморфную форму, в том числе гидратированные формы (например, полугидрат, моногидрат, дигидрат, тригидрат или гидрат другого стехиометрического состава) и/или сольватированные формы. Следует понимать, что настоящее описание охватывает все без исключения такие твердые формы соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) и его фармацевтически приемлемых солей.

В дополнительных вариантах осуществления предусмотрено соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA), получаемое с помощью способов, описанных далее в данном документе в разделе "Примеры".

Подразумевается, что настоящее изобретение включает все изотопы атомов, встречающихся в соединениях по настоящему изобретению. Следует понимать, что изотопы предусматривают такие атомы, которые имеют одинаковое атомное число, но разные массовые числа. Например, изотопы водорода предусматривают тритий и дейтерий. Изотопы углерода предусматривают ^{13}C и ^{14}C . Изотопы азота предусматривают ^{15}N . В конкретном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IZ) или (IZA), где R^2 представляет собой дейтерий. В дополнительном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I), (IH), (IJ) или (IZA), где R^{20} представляет собой CD_3 .

Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) представляет собой, например, соль присоединения кислоты.

Подходящей фармацевтически приемлемой солью соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) может быть, например, соль присоединения кислоты соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA), например, соль присоединения кислоты образуемая с помощью неорганической или органической кислоты, такой как уксусная кислота, адипиновая кислота, бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, коричная кислота, лимонная кислота, D,L-молочная кислота, этандисульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, фумаровая кислота, хлористоводородная кислота, L-винная кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, метансульфоновая кислота, нападизиловая кислота, фосфорная кислота, сахарин,

янтарная кислота, серная кислота, *n*-толуолсульфоновая кислота, толуолсульфоновая кислота или трифторуксусная кислота.

Дополнительной подходящей фармацевтически приемлемой солью соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) является, например, соль, образующаяся в организме человека или животного после введения соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) в указанный организм человека или животного.

Соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемую соль можно получать в виде сокристаллической твердой формы. Следует понимать, что фармацевтически приемлемый сокристалл соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемых солей составляет аспект настоящего описания.

Следует понимать, что подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) также составляет аспект настоящего описания. Соответственно, соединения в соответствии с настоящим описанием можно вводить в форме пролекарства, которое представляет собой соединение, которое в организме человека или животного расщепляется с высвобождением соединения в соответствии с настоящим описанием. Пролекарство можно применять для изменения физических свойств и/или фармакокинетических свойств соединения в соответствии с настоящим описанием. Пролекарство может быть образовано, если соединение в соответствии с настоящим описанием содержит подходящую группу или заместитель, к которым можно присоединить группу, модифицирующую свойство. Примеры пролекарств включают расщепляемые *in vivo* сложноэфирные или амидные производные соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA).

Соответственно, один аспект настоящего описания включает такие соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA), которые определены выше в данном документе, если они образуются в результате органического синтеза, и если они образуются в организме человека или животного в результате расщепления пролекарства на их основе. Соответственно, настоящее описание включает такие соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA), которые получают с помощью способов органического синтеза, а также такие соединения, которые образуются в организме человека или животного посредством метаболизма соединения-предшественника, таким образом, соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) может представлять собой соединение, получаемое посредством синтеза, или соединение, получаемое посредством метаболизма.

Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) представляет собой такое соединение, которое, согласно обоснованному медицинскому заключению, является пригодным для введения в организм человека или животного без нежелательных видов фармакологической активности и без чрезмерной токсичности.

Разные формы пролекарства описаны, например, в следующих документах:

- a) Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985);
- b) Design of Pro-drugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);
- 5 d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, **8**, 1-38 (1992);
- e) H. Bundgaard, *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, **77**, 285 (1988);
- f) N. Kakeya, *et al.*, Chem. Pharm. Bull., **32**, 692 (1984);
- g) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14 и
- 10 h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

Эффекты *in-vivo* соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) частично могут проявляться благодаря одному или нескольким метаболитам, которые образуются в организме человека или животного после введения соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA). Как указано выше в данном документе, эффекты *in-vivo* соединения

15 формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) также могут проявляться посредством метаболизма соединения-предшественника (пролекарства).

Во избежание неоднозначности следует понимать, что если в настоящем описании группа обозначена как 'определенная выше в данном документе' или 'определенная в данном документе', то указанная группа включает первое встречающееся и наиболее широкое определение, а также все без

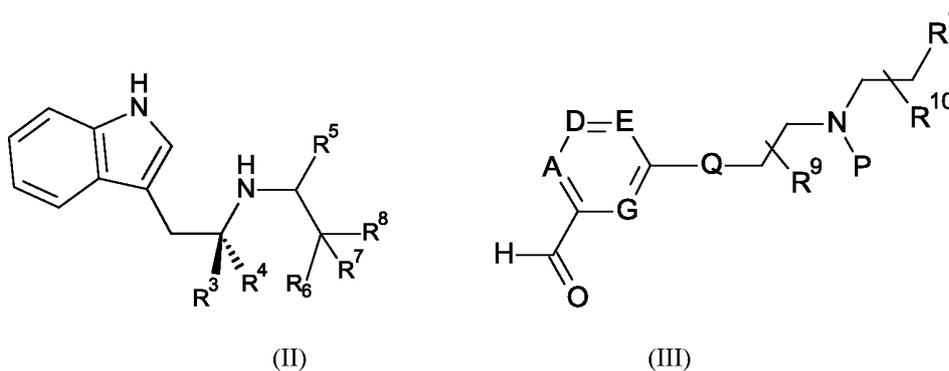
20 исключения альтернативные определения для данной группы.

В другом аспекте настоящего описания предусмотрен способ получения соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли. Подходящий способ проиллюстрирован следующими вариантами иллюстративного способа, в которых, если не указано иное, A, D, E, G, Q и R¹ - R¹⁰ имеют любое из значений, определенных выше в данном

25 документе. Необходимые исходные материалы можно получать с помощью стандартных процедур органической химии. Получение таких исходных материалов описано во взаимосвязи со следующими иллюстративными вариантами способа и в рамках прилагаемых примеров. Альтернативно необходимые исходные материалы можно получать с помощью процедур, аналогичных проиллюстрированным, которые находятся в рамках обычной квалификации специалиста в области органической химии.

30 Соединения формулы (I) можно получать, например, посредством следующего.

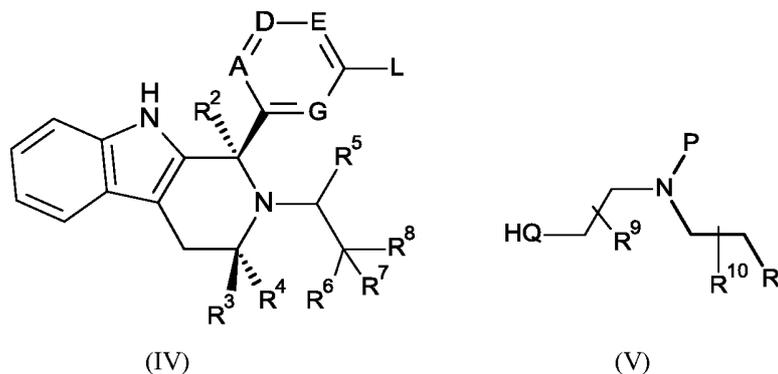
- a) Реакции соединения формулы (II) с соединением формулы (III) при условиях, известных в уровне техники, как подходящие для реакций Пикте-Шпенглера (как, например, в присутствии кислоты (такой как уксусная кислота) и в подходящем растворителе (например, толуоле) и при подходящей температуре (такой как 80-100°C) с защитной группой (P) при атоме азота, которая может быть удалена при условиях,
- 35 известных в уровне техники, или без нее.



b) Если Q представляет собой O, NH или NMe, путем этерификации или аминирования подходящего арилгалогенида формулы (IV), если L представляет собой, например, галоген (такой как Br), или

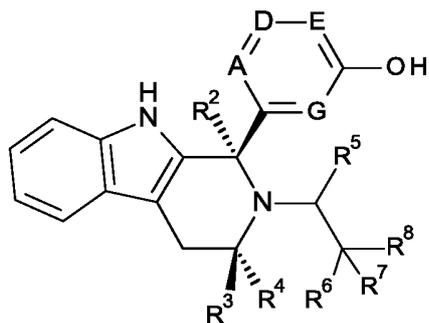
5 трифторметансульфонильную (трифлатную) группу, или остаток бороновой кислоты, или остаток боронатного сложного эфира, с помощью спирта или амина формулы (V) с применением подходящего металлического катализатора (например, прекатализатора 3-го поколения RockPhos или прекатализатора 3-го поколения BrettPhos) в подходящем растворителе (например, толуоле, THF или DME) в присутствии подходящего основания (например, карбоната цезия или карбоната калия) и при подходящей температуре

10 (такой как 90-120°C) с защитной группой (P) при атоме азота, которая может быть удалена при условиях, известных в уровне техники, или без нее.

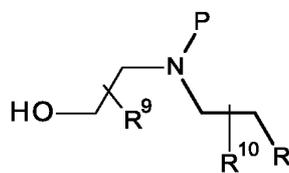


c) Если Q представляет собой O, путем алкилирования подходящего фенол- или

15 гидроксилгетероарильного соединения формулы (VI) с помощью спирта формулы (V) посредством реакции Мицунобу с применением соответствующих реагентов (таких как трифенилфосфин и динизопропил-(E)-диазен-1,2-дикарбоксилат) в подходящем растворителе (таком как DCM) с защитной группой (P) при атоме азота, которая может быть удалена при условиях, известных в уровне техники, или без нее.

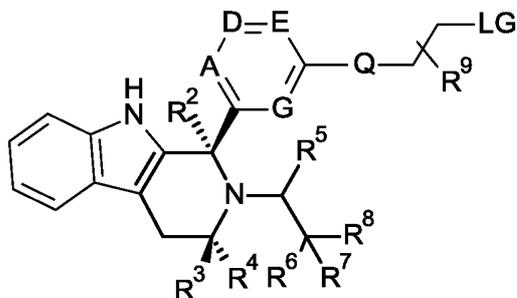


(VI)

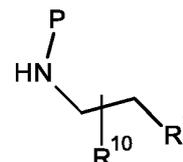


(V)

d) Алкилирования подходящего соединения формулы (VII), где LG представляет собой уходящую группу, известную в уровне техники, например, галогенид (такой как Br), трифторметансульфонат (трифлат) или метансульфонат (месилат), с помощью амина формулы (VIII) в подходящем растворителе (например, ацетонитриле) в присутствии подходящего основания (например, карбоната калия) и при подходящей температуре (например, 80-90°C) с защитной группой (P) при атоме азота, которая может быть удалена при условиях, известных в уровне техники, или без нее.



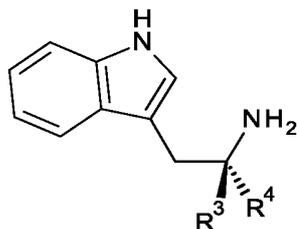
(VII)



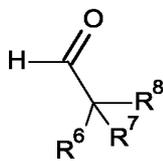
(VIII)

Соединения формулы (II) можно получать, например, посредством:

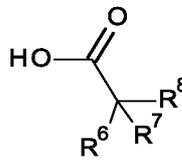
a) реакции соединения формулы (IX) с альдегидом формулы (X) в подходящем растворителе (например, THF) в присутствии подходящего восстановителя (такого как триацетоксиборгидрид натрия) и при подходящей температуре (такой как 20-30°C);



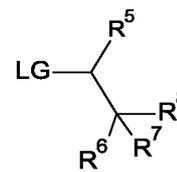
(IX)



(X)



(XI)



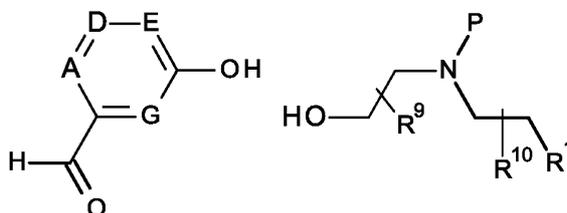
(XII)

b) (i) реакции соединения формулы (IX) с кислотой формулы (XI) в стандартных условиях для образования амидной связи (например, в присутствии реагента для реакции сочетания амидов (такого как NАTU) и подходящего основания (такого как триэтиламин) в подходящем растворителе (таком как

DMF)) с последующим (ii) восстановлением образовавшейся амидной связи с применением подходящего восстановителя (такого как боран) в подходящем растворителе (таком как THF) при подходящей температуре (такой как 60-70°C);

- с) реакции соединения формулы (IX) с соединением формулы (XII), где LG представляет собой подходящую уходящую группу (например, атом галогена (такой как бром или хлор) или трифторметансульфонат), в присутствии подходящего основания (такого как диизопропилэтиламин) в подходящем растворителе (например, DCM или диоксане) и при подходящей температуре (такой как 20-85°C).

Соединения формулы (III) можно получать посредством реакции соединения формулы (XIII) со спиртом формулы (V) при условиях, известных в уровне техники, как подходящие для реакций Мицунобу (как, например, в присутствии азодикарбоксилатного реагента (такого как DEAD) и трифенилфосфина и в подходящем растворителе (таком как THF) и при подходящей температуре (такой как 20-30°C).

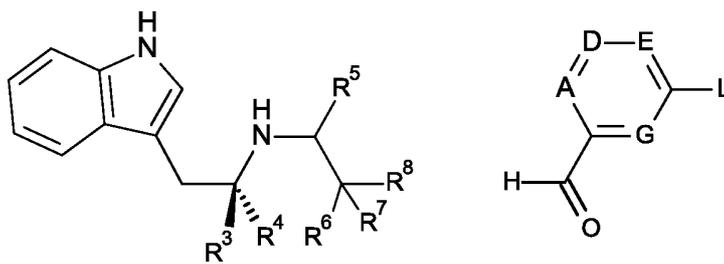


(XIII)

(V)

15

Соединения формулы (IV) можно получать посредством реакции соединения формулы (II) с соединением формулы (XIV), где L представляет собой подходящую функциональную группу, такую как галогенид (например, бромид или хлорид), трифлат, остаток бороновой кислоты или остаток сложного эфира бороновой кислоты, при условиях, известных в уровне техники, как подходящие для реакций Пикте-Шпенглера, как, например, в присутствии кислоты (такой как уксусная кислота) и в подходящем растворителе (например, толуоле) и при подходящей температуре (например, 80-100°C).



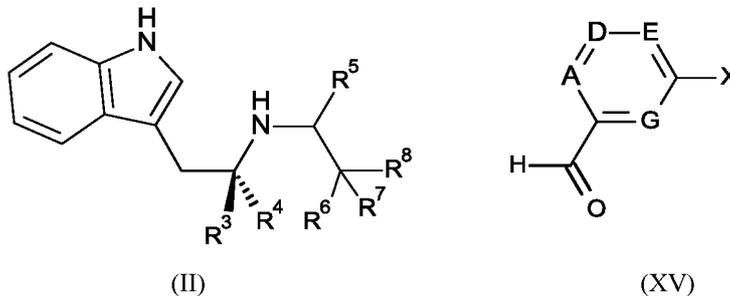
(II)

(XIV)

Соединения формулы (VI) можно получать посредством реакции соединения формулы (II) с соединением формулы (XV) при условиях, известных в уровне техники, как подходящие для реакций Пикте-Шпенглера (как, например, в присутствии кислоты (такой как уксусная кислота) и в подходящем растворителе (например, толуоле) и при подходящей температуре (например, 80-100°C). В определенных

25

аспектах X представляет собой OH (необязательно с защитной группой), или X представляет собой остаток бороновой кислоты или остаток сложного эфира бороновой кислоты, который можно превращать в OH с применением подходящего окислителя (такого как пероксид водорода) в присутствии подходящего основания (такого как гидроксид натрия) в подходящем растворителе (таком как THF).



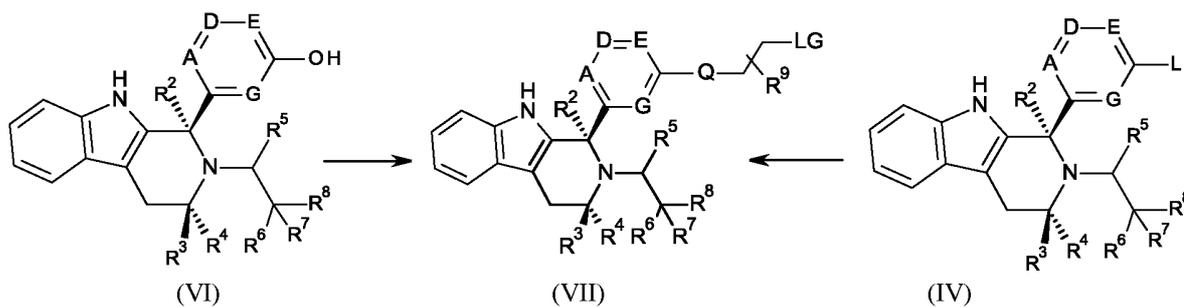
5

Соединения формулы (VII) можно получать посредством реакции соединения формулы (VI) с применением стандартной обработки функциональной группы, например, реакции Мицунобу с применением соответствующих реагентов (таких как трифенилфосфин и диизопропил-(E)-диазен-1,2-дикарбоксилат), с 2-галогенэтанолом (таким как 2-бромэтан-1-ол) в подходящем растворителе (таком как DCM).

Альтернативно соединения формулы (VII) можно получать посредством реакции соединения формулы (IV) с применением стандартной обработки функциональной группы, например этерификации, где L представляет собой, например, галоген (такой как Br), или трифторметансульфонильную (трифлатную) группу, или остаток бороновой кислоты, или остаток боронатного сложного эфира, с помощью соответствующего диола (с необязательной монозащитой) с применением подходящего металлического катализатора (например, прекатализатора 3-го поколения RockPhos) в подходящем растворителе (например, толуоле или DME) в присутствии подходящего основания (например, карбоната цезия). Затем (с удалением, при необходимости, защитной группы) спирт можно превращать в соответствующую уходящую группу (например, галогенид (такой как Br), трифторметансульфонат (трифлат) или метансульфонат (мезилат)) при стандартных условиях.

15

20



Следует понимать, что также возможны другие варианты стадий способа в вариантах способа, описанных выше.

25

Если требуется фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA), ее можно получить, например, посредством осуществления реакции

указанного соединения с подходящей кислотой или подходящим основанием. Если требуется фармацевтически приемлемое пролекарство соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA), его можно получить с применением традиционной процедуры.

Также будет понятно, что в некоторых из реакций, упомянутых выше в данном документе, может быть 5
необходимой или желательной защита каких-либо реакционноспособных функциональных групп в соединениях. Случаи, когда необходима или желательна защита, а также подходящие способы обеспечения защиты известны специалистам в данной области. Традиционные защитные группы можно применять в соответствии со стандартной практикой (для иллюстрации см. T. W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991). Таким образом, если реагенты содержат такие группы, 10
как amino, карбокси или гидроксильные, в некоторых из реакций, упомянутых в данном документе, может быть желательной защита группы.

Подходящей защитной группой для аминогруппы или алкиламиногруппы является, например, ацильная группа, например, алканоильная группа, такая как ацетильная, алкоксикарбонильная группа, например, метоксикарбонильная, этоксикарбонильная или *трет*-бутоксикарбонильная группа, 15
арилметоксикарбонильная группа, например, бензилоксикарбонильная, или ароильная группа, например, бензоильная. Условия снятия защитной группы для вышеуказанных защитных групп неизбежно изменяются в зависимости от выбора защитной группы. Так, например, ацильная группа, такая как алканоильная, или алкоксикарбонильная группа, или ароильная группа может быть удалена, например, путем гидролиза с использованием подходящего основания, такого как гидроксид щелочного металла, 20
например, гидроксид лития или натрия. Альтернативно алкоксикарбонильную группу, такую как *трет*-бутоксикарбонильная группа, можно удалять, например, путем обработки подходящей кислотой, такой как хлористоводородная, серная, муравьиная, фосфорная или трифторуксусная кислота, а арилметоксикарбонильную группу, такую как бензилоксикарбонильная группа, можно удалять, 25
например, путем гидрирования над катализатором, таким как палладий на угле, или путем обработки кислотой Льюиса, такой как трис(трифторацетат) бора. Подходящей альтернативной защитной группой для первичной аминогруппы является, например, фталоильная группа, которую можно удалить с помощью обработки алкиламином, например диметиламинопропиламином или гидразином.

Подходящей защитной группой для гидроксигруппы является, например, ацильная группа, например алканоильная группа, такая как ацетил, ароильная группа, например бензоил, арилметильная 30
группа, например бензил, или триалкил-, или диарилалкилсилан, такой как TBDMS или TBDPS. Условия снятия защитной группы для вышеуказанных защитных групп будут неизбежно варьироваться в зависимости от выбора защитной группы. Так, например, ацильная группа, такая как алканоильная или ароильная группа, может быть удалена, например, посредством гидролиза с использованием подходящего основания, такого как гидроксид щелочного металла, например, гидроксид лития или натрия. 35
Альтернативно арилметильная группа, такая как бензильная группа, может быть удалена, например, посредством гидрирования над катализатором, таким как палладий на угле.

Подходящей защитной группой для карбоксигруппы является, например, эстерифицирующая группа, например, метильная или этильная группа, которую можно удалить, например, посредством гидролиза с использованием основания, такого как гидроксид натрия, или, например, *трет*-бутильная группа, которую можно удалить, например, путем обработки кислотой, такой как трифторуксусная кислота, или, например, бензильная группа, которую можно удалить, например, посредством гидрирования над катализатором, таким как палладий на угле.

Защитные группы могут быть удалены на любом удобном этапе синтеза с помощью традиционных методик, хорошо известных в области химии.

Некоторые из промежуточных соединений, определенных в данном документе, являются новыми, и они представлены в виде дополнительных признаков настоящего описания.

Биологические анализы

Для измерения эффектов соединений в соответствии с настоящим описанием применяли следующие анализы.

Анализ связывания ER α

Способность соединений связываться с выделенным лиганд-связывающим доменом рецептора эстрогена альфа (LBD ER-альфа (GST)) оценивали в конкурентных анализах с применением обнаружения методом резонансного переноса энергии флуоресценции с временным разрешением (TR-FRET) LanthaScreen по конечной точке. Для измерения связывания соединения с помощью TR-FRET LanthaScreen по конечной точке применяли подходящий флуорофор (Fluormone ES2, ThermoFisher, код продукта P2645) и рекомбинантный лиганд-связывающий домен рецептора эстрогена альфа человека, остатки 307-554 (экспрессированные и очищенные на месте). Принцип анализа заключается в том, что LBD ER-альфа (GST) добавляют к флуоресцентному лиганду с образованием комплекса рецептор-флуорофор. Меченные тербием антитела к GST (код продукта PV3551) применяют для опосредованного мечения рецептора путем связывания с его GST-меткой, и конкурентное связывание регистрируют по способности испытуемого соединения вытеснить флуоресцентный лиганд, приводя к потере сигнала TR-FRET между Tb-меченым антителом к GST и меткой. Анализ проводили следующим образом, при этом добавление всех реагентов проводили с применением рабочей станции для микрожидкостных систем BioRAPTR FRD от Beckman Coulter.

1. С помощью акустического дозатора распределяют по 120 нл испытуемого соединения в черные 384-луночные аналитические планшеты с малым объемом лунок.
2. Готовят 1 x LBD ER-альфа/Tb-меченные Ab к GST в буфере для скрининга с применением ES2 и инкубируют в течение 15 минут.
3. Распределяют 6 мкл реагента, содержащего 1 x LBD AR/Tb-меченные Ab к GST, в каждую лунку аналитического планшета, затем распределяют 6 мкл реагента, представляющего собой флуорофор, в каждую лунку аналитического планшета.

4. Накрывают аналитический планшет, чтобы защитить реагенты от света и испарения, и инкубируют при комнатной температуре в течение 4 часов.
5. Обеспечивают возбуждение при 337 нм и измеряют сигнал флуоресцентного излучения для каждой лунки при 490 нм и 520 нм с применением BMG PheraSTAR.

5 Дозы соединения вносили непосредственно из микропланшета, использующегося в качестве источника соединения, содержащего серийно разведенное соединение (4 лунки, содержащие соответственно 10 мМ, 0,1 мМ, 1 мкМ и 10 нМ конечного соединения), в аналитический микропланшет с применением Labcyte Echo 550. Echo 550 представляет собой дозатор для жидкостей, в котором применяется акустическая технология для осуществления прямого переноса из микропланшета в
10 микропланшет растворов соединений в DMSO, и систему можно запрограммировать для переноса различных малых объемов, порядка нл, соединения из различных лунок исходного планшета для получения необходимого серийного разведения соединения в аналитическом планшете, который затем снова заполняют, чтобы нормализовать концентрацию DMSO по всему диапазону разбавления.

Всего в каждую лунку добавляли по 120 нл соединения с DMSO, и испытания соединений
15 осуществляли в формате построения кривой зависимости ответа от концентрации по 12 точкам в диапазоне конечной концентрации соединения, включающем соответственно 10, 2,917, 1,042, 0,2083, 0,1, 0,0292, 0,0104, 0,002083, 0,001, 0,0002917, 0,0001042 и 0,00001 мкМ. Данные TR-FRET по зависимости доза-ответ, полученные для каждого соединения, экспортировали в подходящий пакет программного обеспечения (такой как Origin или Genedata) для осуществления анализа аппроксимации кривой.
20 Конкурентное связывание ER-альфа выражали в виде значения IC₅₀. Его определяли путем расчета концентрации соединения, которая была необходима для 50% снижения связывания соединения, представляющего собой метку, с LBD ER-альфа.

Анализ супрессии ER в MCF-7

Способность соединений супрессировать численность рецептора эстрогена (ER) оценивали в
25 иммунофлуоресцентном анализе на клетках с применением клеточной линии MCF-7, полученной из карциномы протоков молочной железы человека. Клетки MCF-7 восстанавливали непосредственно из криофлакона (примерно 5×10^6 клеток) в аналитической среде (среда Игла в модификации Дульбекко (DMEM) без фенолового красного; Sigma D5921), содержащей 2 мМ L-глутамин и 5% (об./об.) фетальной телячьей сыворотки, обработанной древесным углем/декстраном. Один раз клетки отбирали с
30 применением шприца со стерильной иглой крупного калибра 18G x 1,5 дюйма (1,2 x 40 мм) и измеряли плотность клеток с применением счетчика Коултера (Beckman). Клетки дополнительно разбавляли в аналитической среде до плотности $3,75 \times 10^4$ клетки на мл и добавляли по 40 мкл на лунку в черные 384-луночные планшеты (Costar, № 3712) с прозрачным дном, обработанные для культуры ткани, с применением Thermo Scientific Matrix WellMate или Thermo Multidrop. После посева клеток планшеты
35 инкубировали в течение ночи при 37°C, 5% CO₂ (инкубатор карусельного типа Liconic). Данные испытаний получали с применением устройства для переформирования смесей LabCyte Echo, модель 555, которое является частью автоматизированной производственной ячейки (производственная ячейка

Integrated Echo 2). Для обеспечения 384-луночного планшета для отбора доз соединения (Labcyte P-05525-CV1) применяли исходные растворы соединений (10 мМ), представляющих собой испытуемые соединения. По 40 мкл каждого 10 мМ исходного раствора соединения распределяли в лунку первого квадранта и затем осуществляли поэтапные серийные разведения 1:100 в DMSO с применением

5 устройства для дозирования жидкостей Hydra II (MATRIX UK) с получением 40 мкл разбавленного соединения соответственно в лунках квадранта 2 (0,1 мМ), 3 (1 мкМ) и 4 (0,01 мкМ). Добавление в лунки ряда Р исходного планшета по 40 мкл DMSO позволяло нормализовать DMSO во всем диапазоне доз. Для введения доз в контрольные лунки на исходном планшете с соединениями в ряд О1 добавляли 40 мкл DMSO, и в ряд О3 добавляли 40 мкл 100 мкМ фульвестранта в DMSO.

10 В Echo применяется акустическая технология для осуществления прямого переноса по типу "из микропланшета в микропланшет" растворов соединений в DMSO в аналитические планшеты. Систему можно запрограммировать для многоэтапного переноса малых объемов, вплоть до 2,5 нл, между микропланшетами и получения таким образом серийного разведения соединения в аналитическом планшете, который затем снова заполняют, чтобы нормализовать концентрацию DMSO во всем

15 диапазоне разбавления. Соединения распределяли в планшеты с клетками, при этом исходный планшет с соединениями подготавливали, как указано выше, с получением 12 точек концентраций, с диапазоном доз от 3 мкМ до 3 пМ, каждая в двух повторностях, с помощью 3-кратных разведений и одного конечного 10-кратного разведения с применением производственной ячейки Integrated Echo 2. В контрольные лунки с максимальным сигналом вводили дозы DMSO с получением конечной концентрации 0,3%, и в

20 контрольные лунки с минимальным сигналом вводили дозы фульвестранта с получением конечной концентрации 100 нМ соответственно. Планшеты дополнительно инкубировали в течение 18-22 часов при 37°C, 5% CO₂, а затем фиксировали посредством добавления 20 мкл 11,1% (об./об.) раствора формальдегида (в фосфатно-солевом буфере (PBS)) с получением конечной концентрации формальдегида 3,7% (об./об.). Клетки фиксировали при комнатной температуре в течение 20 мин., а затем дважды

25 промывали с помощью 250 мкл PBS/Proclin (PBS с биоцидным консервантом) с применением устройства для промывки планшетов BioTek, затем во все лунки добавляли по 40 мкл PBS/Proclin и планшеты хранили при 4°C. Описанный выше способ фиксации осуществляли на производственной ячейке Integrated Echo 2. Иммуное окрашивание проводили с применением автоматизированной производственной ячейки AutoElisa. PBS/Proclin удаляли из всех лунок с помощью вакуумирования, и

30 клетки пермеабелизировали с помощью 40 мкл PBS, содержащего 0,5% Tween™ 20 (об./об.) в течение 1 часа при комнатной температуре. Планшеты трижды промывали в 250 мкл PBS/0,05% (об./об.) Tween 20 с помощью Proclin (PBST с биоцидным консервантом) и затем добавляли 20 мкл 1:1000 раствора моноклонального антитела кролика к ERα (SP1)(Thermofisher) в PBS/Tween™/3% (вес./об.) бычий сывороточный альбумин. Планшеты инкубировали в течение ночи при 4°C (инкубатор

35 карусельного типа Liconic) и затем трижды промывали в 250 мкл PBS/0,05% (об./об.) Tween™ 20 с Proclin (PBST). Затем планшеты инкубировали с антителом козы к IgG кролика с AlexaFluor 594 или антителом козы к иммуноглобулинам кролика с AlexaFluor 488 (Molecular Probes) в количестве 20 мкл/лунка с

раствором 1:5000 Hoechst в PBS/Tween™/3% (вес./об.) бычий сывороточный альбумин в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем планшеты трижды промывали в 250 мкл PBS/0,05% (об./об.) Tween™ 20 с Proclin (PBST с биоцидным консервантом). В каждую лунку добавляли по 20 мкл PBS, и планшеты накрывали при помощи черной пленки для планшетов, и хранили при 4°C перед считыванием. Планшеты считывали с применением Cellomics Arrayscan, считывая уровень флуоресценции при 594 нм (момент времени 24 ч.) или 488 нм (момент времени 5 ч.) для измерения уровня содержания рецептора ER α в каждой лунке. Среднюю общую интенсивность нормализовали по количеству клеток, получая значение общей интенсивности на клетку. Данные экспортировали в подходящий пакет программного обеспечения (такой как Origin) для анализа аппроксимации кривой. Уровень супрессии рецептора ER α выражали в виде значения IC₅₀ и определяли путем расчета концентрации соединения, которая была необходима для получения 50% снижения среднего значения максимального сигнала общей интенсивности.

Были получены данные, показанные в таблице А (нижеприведенные данные могут представлять собой результат однократного эксперимента или среднее по двум или большему количеству экспериментов).

15 Таблица А

Пример	Значение IC ₅₀ для связывания ER (нМ)	Значение IC ₅₀ для супрессии ER (нМ)
1	12	3,7
2	34	49
3	180	98
4	2,6	0,28
5	45	25
6	2,1	0,19
7	1,5	0,12
8	1,4	0,20
9	1,2	0,088
10	2,9	0,23
11	1,2	0,14
12	0,62	0,059
13	1,6	0,22
14	0,69	0,092
15	0,55	0,079
16	1,7	3,7
17	3,8	1,6
18	10	6,2

19	360	110
20	1,0	0,29
21	2,6	1,6
22	1,4	0,12
23	2,7	0,5
24	2,0	0,85
25	0,88	0,25
26	0,85	0,16
27	2,7	1,6
28	2,8	0,8
29	2,0	0,44
30	2,1	0,32
31	5,4	7,2
32	2,7	0,38
33	1,6	0,081
34	190	-(41%)
35	1,9	1,1
36	2,6	0,35
37	12	35
38	н. и.	0,19
39	1,4	0,26
40	7,9	0,53
41	12	6,0
42	3,7	1,9
43	82	220
44	1,0	0,14
45	0,78	0,034
46	1,0	0,22
47	2,5	11 (81%)
48	4,4	13
49	1,2	0,15
50	1,0	0,81 (81%)
51	1,2	0,12
52	0,58	0,34

53	150	- (40%)
54	5,9	1,0
55	4,0	0,53
56	39	14
57	2,6	0,34
58	7,9	1,9
59	2,3	3,1
60	0,84	0,12
61	0,79	0,19
62	0,71	0,076
63	1,1	0,32
64	0,96	0,071
65	0,64	0,058
66	0,71	0,34
67	0,70	0,099
68	0,69	0,095
69	1,4	1,5
70	1300	180
71	3,4	2,0 (90%)
72	1,4	0,49
73	9,4	18
74	31	59
75	52	58
76	1,0	0,21
77	7,3	6,2
78	1,3	0,12
79	1,4	0,16
80	2,0	1,2
81	>110	0,17
82	0,80	0,042
83	1,7	0,28 (90%)
84	0,94	0,16 (83%)
85	1,3	0,089
86	0,86	0,17

87	0,54	0,065
88	2,2	0,28
89	0,91	0,14
90	0,65	0,3
91	9,4	15
92	1,6	0,4
93	1,4	0,39
94	3,6	9,2
95	5,6	3,3
96	1,4	0,2
97	2,2	0,66
98	1,9	1,2
99	3,4	3,8
100	5,2	11
101	9,2	27
102	2,0	2,9
103	0,56	0,084
104	0,72	0,17
105	42	39
106	0,92	0,095
107	1,3	0,21
108	1,0	0,3
109	1,2	0,41
110	0,43	0,045
111	0,60	0,07
112	2,0	0,95
113	17	>300
114	0,74	0,2
115	1,0	0,31
116	15	1,1
117	9,2	0,92
118	1,2	5,5
119	6,9	1,0
120	11	2,5

121	2,8	0,53
122	4,9	0,39
123	11	0,96
124	3,9	0,68
125	1,3	0,62
126	1,2	0,43
127	1,8	0,49
128	3,4	1,1
129	8,9	2,6
130	1,8	1,3
131	13	2,4
132	2,0	0,98
133	1,5	1,5
134	5,8	1,6 (85%)
135	160	16
136	2,0	>300
137	1,7	0,52
138	1,6	1,6
139	1,5	0,9
140	1,4	1,0
141	2,8	0,98
142	1,5	0,95
143	2,1	0,39
144	5,6	7,9 (88%)
145	1,1	0,35
146	1,1	0,4
147	51	н. и.
148	1,1	0,42 (68%)
149	1,5	0,85 (86%)
150	5,2	0,53
151	8,2	1,1
152	1,5	0,38
153	2,2	0,44
154	1,2	0,89 (79%)

155	1,0	0,21
156	1,2	1,4
157	1,8	1,0
158	1,5	1,0
159	0,9	0,18
160	1,9	0,36
161	1,7	1,1
162	1,4	0,48
163	3,3	1,2

¹ Соединения, исследуемые в анализе супрессии ER, в анализе демонстрируют значения супрессии (>90%), если не указано иное, в таком случае % супрессии показан в скобках.
(н. и. = не исследовали)

5

Анализ методом вестерн-блоттинга

Способность соединений супрессировать рецептор эстрогена (ER) оценивали с помощью вестерн-блоттинга с применением клеточных линий рака молочной железы человека (MCF-7 и CAMA-1). Клетки помещали в 12-луночные обработанные для культуры ткани планшеты из расчета 0,5 x 10⁶/луночка в RPMI без фенолового красного, содержащем 2 mM L-глутамин и 5% (об./об.) фетальной телячьей сыворотки, обработанной древесным углем (F6765, Sigma). Клетки инкубировали с соединениями (100 нМ) или контролем в виде среды-носителя (0,1% DMSO) в течение 48 ч. при 37°C, 5% CO₂, после чего промывали один раз с помощью PBS и лизировали с помощью 80 мкл буфера для лизиса (25 mM Трис/НСl, 3 mM EDTA, 3 mM EGTA, 50 mM NaF, 2 mM ортованадата натрия, 0,27 M сахарозы, 10 mM β-глицерофосфата, 5 mM пиррофосфата натрия, 0,5% TritonX-100, pH 6,8) на льду.

Перед осуществлением белкового анализа клетки соскабливали, подвергали воздействию ультразвука и центрифугировали (набор для белкового анализа 500-0116, DC Bio-Rad), затем образцы доводили до концентрации белка 1-2 мг/мл в буфере для лизиса, содержащем 1 x буфер для образцов LDS (NP0007, Invitrogen) и 1 x средство для восстановления образцов NuPAGE (NP0009, Invitrogen). Образцы кипятили в течение 10 мин. при 95°C и затем замораживали при -20°C до возникновения необходимости в применении.

10-20 мкг белка загружали в 26-луночные гели Criterion (BioRad 345-0034). Гели выдерживали при 125 В в течение 1 ч. 25 мин. в подвижном буфере (24 mM Tris Base Sigma, 192 mM глицин, 3,5 mM SDS, приготовленный в дистиллированной воде). Затем при 30 В в течение 2 ч. в буфере для блоттинга (25 mM Tris, 192 mM глицина, 20% (об./об.) метанола, pH 8,3, приготовленном в дистиллированной воде) осуществляли перенос с гелей на нитроцеллюлозную мембрану. Мембрану для блоттинга окрашивали с помощью Ponseau S (P7170, Sigma) и вырезали в соответствии с маркерами с соответствующей молекулярной массой.

25

Мембраны блокировали в течение 1 часа при комнатной темп. в 5% Marvel (вес./об.) в фосфатно-солевом буфере, содержащем 0,05% Tween™ 20 (PBS/Tween). Затем мембраны для блоттинга инкубировали с моноклональным антителом кролика к ER α (SP1) (Thermofisher), разведенным 1:1000, при 4°C в течение ночи (при осторожном встряхивании) с последующими несколькими промывками с помощью PBS/Tween. Вторичное антитело к иммуноглобулинам кролика, конъюгированное с HRP (7074, CST), разведенное до разведения 1:2000, инкубировали в течение 2 ч. при комнатной температуре (при осторожном встряхивании) с последующими несколькими промывками с помощью PBS/Tween. Все антитела готовили в 5% Marvel (вес./об.) в PBS/Tween.

Иммуноблоты проявляли с применением реактивов для хемилюминесцентного анализа Pierce WestDura (Thermo Scientific 34076) и проявляли/количественно определяли на G-box с применением программного обеспечения Syngene. Значение супрессии рецептора ER α нормализовали по контролю в виде среды-носителя (супрессия 0%) и контролю, представляющему собой 100 нМ фульвестрант (супрессия 100%), прогнанным на том же геле.

В таблице В показаны данные, полученные для выбранных примеров (нижеприведенные данные могут представлять собой результат однократного эксперимента или среднее по двум или большему количеству экспериментов).

Таблица В

	Пример	Вестерн-блоттинг для САМА1 % дегр. ER по сравнению с Fv	Вестерн-блоттинг для MCF7 % дегр. ER по сравнению с Fv
	1	66	79
	4	75	56
	6	81	97
	7	90	100
	8	93	98
	9	101	97
	10	101	94
	11	92	94
	12	89	92
	13	92	83
	14	95	95
	15	91	94
	16	83	89
	19	103	101

20	91	88
21	95	99
22	96	96
23	95	95
35	92	94
40	70	86
44	94	95
45	93	89
46	89	83
51	93	92
55	94	89
57	88	93
58	83	76
60	97	92
61	83	94
62	96	95
63	85	94
64	98	96
65	97	94
76	85	92
88	93	90
90	93	76
92	91	93
96	100	94
97	84	89
107	98	95
110	83	91
111	92	84
117	92	96
121	107	85
123	90	91
124	82	93
126	89	93
127	100	96
133	86	88
137	95	90

140	86	84
141	н. и.	79
142	80	85
143	71	87
145	87	94
152	90	93

Анализ с использованием гепатоцитов человека

Метаболическую устойчивость соединений в гепатоцитах человека оценивали с применением следующего протокола.

- 5 1. Готовят 10 мМ исходные растворы соединения и контрольных соединений в соответствующем растворителе (DMSO). Инкубационную среду (среду L-15) помещают в водяную баню при 37°C и нагревают в течение по меньшей мере 15 минут перед применением.
- 10 2. Добавляют 80 мкл ацетонитрила в каждую лунку 96-луночного планшета с глубокими лунками (планшет для блокировки).
3. В новом 96-луночном планшете разбавляют 10 мМ испытуемые соединения и контрольные соединения до 100 мкМ путем объединения 198 мкл ацетонитрила и 2 мкл 10 мМ исходного раствора.
- 15 4. Извлекают флакон с криоконсервированными (при температуре менее -150°C) гепатоцитами человека (гепатоциты человека от 10 доноров LiverPool, полученные из Celsis IVT, Чикаго, Иллинойс (№ продукта S01205)) из хранилища, убедившись, что флаконы остаются при криогенных температурах до тех пор, пока не начнется процесс оттаивания. Как можно быстрее размораживают клетки, поместив флакон в водяную баню при 37°C и осторожно встряхивая флаконы. Флаконы должны оставаться в водяной бане до тех пор, пока все кристаллы льда не растворятся и больше не будут видны. После завершения размораживания флакон опрыскивают 70% этанолом, флакон переносят в бокс микробиологической безопасности.
- 20 5. Открывают флакон и выливают содержимое в коническую пробирку объемом 50 мл, содержащую среду для размораживания. Помещают коническую пробирку объемом 50 мл в центрифугу и центрифугируют при 100 g в течение 10 минут. После завершения центрифугирования среду для размораживания удаляют вакуумированием и гепатоциты ресуспендируют в достаточном количестве инкубационной среды с получением $\sim 1,5 \times 10^6$ клеток/мл.
- 25 6. С применением Cellometer Vision подсчитывают клетки и определяют плотность жизнеспособных клеток. Клетки с низкой жизнеспособностью (жизнеспособность <80%)
- 30

неприемлемы для применения. Клетки разводят инкубационной средой до рабочей плотности клеток, составляющей $1,0 \times 10^6$ жизнеспособных клеток/мл.

7. В каждую лунку 96-луночного планшета для культур клеток переносят по 247,5 мкл гепатоцитов. Помещают планшет на встряхиватель для планшетов Eppendorf Thermomixer Comfort для нагревания гепатоцитов в течение 10 минут.
8. Добавляют 2,5 мкл 100 мкМ испытуемого соединения или контрольных соединений на инкубационную лунку, содержащую клетки, перемешивают до достижения гомогенной суспензии через 0,5 мин., что при достижении будет определять момент времени 0,5 мин. Через 0,5 мин. 20 мкл инкубированной смеси переносят в лунки в "планшете для блокировки" с последующим перемешиванием вихревым способом.
9. Планшет инкубируют на встряхивателе для планшетов Eppendorf Thermomixer Comfort при 37°C при 900 об./мин. Через 5, 15, 30, 45, 60, 80, 100 и 120 мин. инкубационную систему перемешивают, и в каждый момент времени образцы инкубированной смеси объемом 20 мкл переносят в лунки в отдельном "планшете для блокировки" с последующим перемешиванием вихревым способом.
10. Планшеты для блокировки центрифугируют в течение 20 минут при 4000 об./мин. 4 различных соединения собирают в одну кассету и применяют для LC/MS/MS-анализа.

Все расчеты проводили с применением Microsoft Excel. Площади пиков определяли по полученным ионным хроматограммам. Собственный клиренс *in vitro* (*in vitro* Cl_{int} , в л/мин./ 10^6 клеток) исходного соединения определяли с помощью регрессионного анализа кривой зависимости Ln процента исчезновения исходного соединения от времени. Собственный клиренс *in vitro* (*in vitro* Cl_{int} , в л/мин./ 10^6 клеток) определяли из значения наклона с применением следующего уравнения, и его значения показаны в таблице С:

$$in\ vitro\ Cl_{int} = kV/N$$

V = объем инкубирования (0,25 мл);

N = число гепатоцитов на лунку ($0,25 \times 10^6$ клеток).

Таблица С

Пример	Cl_{int} (мкл/мин./ 10^6 клеток)
9	4
14	6
55	<1
57	2
121	<1
123	<1

126	<1
127	<1
143	4
145	5
151	<1
152	2
157	2
160	1

Физические свойства

logD

Липофильность лекарственного средства является важным физическим свойством, которое может влиять на множество биологических и метаболических свойств соединения, например абсорбцию, распределение, метаболизм, экскрецию и профили токсичности соединения. Коэффициент распределения между 1-октанолом и водным буфером, LogDO/W, при pH 7,4 является наиболее широко применяемым показателем липофильности соединения. Применяемый в настоящее время способ измерения LogDO/W основан на традиционной методике встряхиваемой колбы, однако с модификацией, состоящей в измерении одновременно десяти соединений в смесях с применением UPLC с количественной масс-спектрометрией (MS) в качестве способа измерения относительных концентраций в октанолe и воде. Максимальная емкость составляет 379 рабочих соединений (48 совокупностей по 10 соединений, в т. ч. три соединения QC) на эксперимент. 2 образца контроля качества (QC), циклобензаприн со средним значением LogD и никардипин с высоким значением LogD, применяют со всеми совокупностями для обеспечения надлежащего качества. Применяют дополнительный образец QC, кофеин, с низким значением LogD, который произвольным образом размещают во всех циклах. Способ был тщательно проверен на соответствие ранее использовавшимся методикам встряхиваемой колбы.

Растворимость

Для того чтобы соединение, предназначенное для перорального применения, достигло места действия и для того чтобы произошла абсорбция соединения для перорального введения из кишечника, такое соединение должно находиться в растворе, и, следовательно, соединения, которые обладают высокой собственной растворимостью, могут быть более подходящими для фармацевтического применения. Термодинамическую растворимость исследуемого соединения измеряют в стандартных условиях. Это метод встряхиваемой колбы, в котором применяются растворы на основе 10 мМ DMSO, которые поставляют из хранилища жидких соединений Compound Managements, и этот способ характеризуется высокой пропускной способностью. Высушенные соединения уравнивают в водном фосфатном буфере (pH 7,4) в течение 24 часов при 25°C, затем часть с растворенным соединением отделяют от

остатка. Растворы анализируют и подвергают количественному определению с применением UPLC/MS/MS, образцы QC включают в каждый цикл анализа для обеспечения качества анализа.

Связывание с белком плазмы крови человека

Связывание с белком плазмы крови человека является ключевым фактором в контроле количества свободного (несвязанного) лекарственного средства, доступного для связывания с мишенью, и, следовательно, играет важную роль в наблюдаемой эффективности лекарственных средств *in vivo*. Следовательно, соединения, которые характеризуются высоким содержанием свободной фракции (низким уровнем связывания с белком плазмы крови) могут демонстрировать повышенную эффективность относительно соединения с аналогичными уровнями активности и степени воздействия.

Автоматизированный анализ методом равновесного диализа в плазме крови человека осуществляют с применением устройства RED (для быстрого равновесного диализа) и обработки образцов. Анализ обычно длится от двух до трех дней, включая выдачу результатов. После диализа в течение 18 часов образцы плазмы крови и буфера готовят для анализа методом жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии. Образцы обычно тестируют в одной повторности и количественно оценивают с помощью LC/MSMS, применяя калибровочную кривую, построенную по 7 точкам, в плазме крови. Соединения объединяют в плазматические совокупности по не более 10 соединений. В каждом цикле применяют по три эталонных соединения: пропранолол, метопролол и варфарин. Варфарин применяют в качестве контроля в каждой совокупности, а пропранолол и метопролол в каждом цикле размещают произвольным образом. Макрос Excel для внутреннего пользования применяют для подготовки файлов для роботизированной станции и масс-спектрометра и также применяют для расчетов содержания несвязанной фракции ($f_u\%$) в плазме крови.

В таблице D показаны данные по $\log D$, растворимости и связыванию с белком плазмы крови, полученные для выбранных примеров (нижеприведенные данные могут представлять собой результат однократного эксперимента или среднее по двум или большему количеству экспериментов).

Таблица D

Пример	$\log D$ pH 7,4	Растворимость (мкМ)	Связывание с белком плазмы крови человека (% свободного)
1	3,0	303	6,5
2	3,1	895	3,8
3	3,0	712	2,6
4	2,5	543	10
5	3,0	357	2,8
6	3,2	154	2,2

7	3,7	35	1,5
8	2,6	617	5,6
9	3,6	100	1,6
10	3,6	67	2,0
11	3,4	102	0,85
13	2,6	493	3,5
14	2,4	606	4,0
15	2,9	571	3,2
16	4,1	74	1,2
17	4,0	68	0,36
18	4,5	27	0,55
19	4,6	5	0,49
20	4,6	11	0,24
21	4,6	3	0,10
22	4,2	0,7	0,61
23	3,4	73	3,7
24	3,7	88	0,84
25	4,3	19	0,080
26	4,6	8	0,22
27	4,2	6	0,42
28	3,8	40	1,2
29	>3,2	58	<3,2
30	4,1	39	0,72
31	4,1	40	0,41
32	4,1	55	0,52
33	4,5	8	0,090
34	3,7	151	2,2
35	3,1	222	5,4
36	3,5	183	2
37	3,6	434	2,3
38	н. и.	н. и.	0,91
39	3,6	259	н. и.
40	3,0	366	0,89
41	2,9	242	1,8
42	2,9	349	н. и.
43	2,2	358	2,8

44	3,3	278	2,3
45	3,3	227	1,2
46	2,8	462	2,4
47	2,7	488	6,1
48	2,8	307	н. и.
49	2,8	335	н. и.
50	2,8	461	7,1
51	3,2	122	2,3
52	3,0	426	3,3
53	0,1	>1000	80
54	0,9	>1000	18
55	0,9	875	26
56	2,7	445	4,6
57	1,3	>1000	17
58	0,4	>1000	38
59	0,9	>1000	28
60	3,0	351	1,9
61	3,0	446	2,0
62	3,3	302	1,2
63	3,1	273	0,97
64	2,7	944	5,4
65	3,0	462	1,9
66	3,0	441	1,3
67	4,0	80,6	1,6
68	3,2	56,6	1,2
69	3,6	150	2,2
70	2,2	231	23
71	3,8	<1,6	0,44
72	5,2	<0,2	<0,1
73	4,4	7	0,24
74	4,1	0,9	0,61
75	4,5	0,9	0,08
76	3,1	147	4,6
77	2,4	410	5,5
78	4,0	26	0,21
79	4,8	3,9	<0,4

80	4,5	13	0,12
81	2,6	736	2,9
82	2,9	475	1,9
83	2,9	595	2,5
84	2,4	640	6
85	3,1	224	1,0
86	2,9	385	2,6
87	3,1	71	1,6
88	3,4	118	0,58
89	2,7	670	<3,4
90	2,8	365	1,1
91	2,9	280	0,93
92	2,7	468	н. и.
93	4,3	0,5	0,34
94	2,4	698	7
95	2,5	869	4,6
96	2,4	960	7,1
97	1,8	>1000	6,8
98	2,3	594	н. и.
99	2,1	285	н. и.
100	2,5	>1000	н. и.
101	3,3	329	8,4
102	3,8	251	1,4
103	2,9	660	2
104	3,0	431	2,8
105	3,4	136	1
106	3,9	264	0,34
107	3,6	120	1
108	3,2	375	2,3
109	>3,6	176	1,9
110	3,1	939	н. и.
111	3,1	469	1,4
112	3,2	92	1,5
113	4,1	<1,6	н. и.
114	3,3	276	1,7
115	2,1	983	11

116	0,3	>1000	58
117	0,8	948	46
118	1,8	111	8,4
119	1,3	>1000	31
120	н. и.	н. и.	н. и.
121	1,4	>1000	30
122	1,1	>1000	18
123	1,1	954	36
124	1,3	958	14
125	0,9	978	7,4
126	1,2	966	15
127	1,8	952	24
128	1,0	973	15
129	1,5	953	23
130	1,5	854	7,8
131	1,2	>1000	32
132	0,6	914	34
133	1,2	772	16
134	0,6	>1000	36
135	0,5	>1000	32
136	1,1	328	2,1
137	1,4	>1000	11
138	1,6	995	8,3
139	1,0	916	13
140	1,7	775	5,7
141	1,5	638	5,2
142	1,4	796	6,2
143	1,5	>1000	28
144	н. и.	н. и.	н. и.
145	1,8	>1000	15
146	1,9	887	14
147	н. и.	н. и.	19
148	1,5	788	10
149	2,2	523	5,3
150	1,3	924	32
151	1,0	>1000	45

152	1,9	860	20
153	1,9	>1000	22
154	3,5	49	2,7
155	2,3	978	9,2
156	1,7	882	18
157	1,2	943	29
158	1,8	>1000	21
159	1,7	>1000	13
160	1,7	951	32
161	1,3	>1000	6,3
162	1,8	>1000	27
163	0,7	>1000	49

(н. и. = не исследовали)

Анализ связывания с hERG

Калиевые каналы, кодируемые hERG (ген специфических калиевых каналов сердца человека), являются важными для нормальной электрической активности сердца. Аритмия может возникать в результате блокирования hERG-каналов разнородной группой лекарственных средств. Данный побочный эффект является частой причиной получения неудовлетворительного результата при доклинических испытаниях безопасности лекарственного средства [Sanguinetti et al., Nature., 2006, 440, 463-469.], и, следовательно, сведение к минимуму активности в отношении блокирования hERG-канала может быть актуальным свойством для кандидатных лекарственных средств.

Целью анализа связывания с hERG является оценка эффектов испытуемых соединений в отношении потенциал-зависимого калиевого канала, кодируемого геном специфических калиевых каналов сердца человека (hERG), с применением конститутивно экспрессирующей клеточной линии CHO на автоматизированной системе для фиксации потенциала Nanion Syncropatch 384PE.

Анализ проводили следующим образом, причем все реагенты применяли при комнатной температуре, если не указано иное.

Приготовление реагентов включает:

1. Внутренний раствор "IC700", применяемый для заливки в нижнюю часть чипа (в mM): 130 KF, 20 KCl, 1 MgCl₂, 10 EGTA и 10 HEPES, (все от Sigma-Aldrich; pH 7,2–7,3 с применением 10 M KOH, 320 мосм) и с добавкой 25 мкМ эсцина.
2. Внешний буфер и буфер для клеток (в mM): 137 NaCl, 4 KCl, 10 HEPES, 10 D-глюкозы, 2 CaCl₂, 1 MgCl₂ (pH 7,4, NaOH)

3. "Эталонный" буфер NMDG, применяемый для установления стабильной базовой линии перед добавлением испытуемых соединений: 80 NaCl, 4 KCl, 2 CaCl₂, 1 MgCl₂, 60 NMDG Cl, 5 моногидрата D-глюкозы, 10 HEPES (pH 7,4 NaOH 298 мосм)

4. Усилитель контакта, применяемый для улучшения способности клеток образовывать контакт: 80 NaCl, 3 KCl, 10 CaCl₂, 10 HEPES, 1 MgCl₂ (pH 7,4 NaOH)

5. Препараты клеток:

1. При применении культуры клеток, клетки необходимо инкубировать при 30°C в течение примерно 4-6 дней до применения. В день анализа клетки снимают с применением аккутазы и ресуспендируют в 20 мл буфера для клеток до плотности от 0,8 до 1e6 клеток/мл.

10 2. При использовании готовых для анализа криопробирок быстро размораживают две криопробирки при 37°C и медленно вносят с помощью пипетки в 23 мл внешнего раствора.

3. Перед началом анализа все преп. клеток необходимо инкубировать в течение 15 мин. во встряхивателе-инкубаторе для клеток, установленном на 10°C.

Приготовление соединений:

15 Все соединения распределяли с помощью акустической технологии в четырех повторностях с применением Labcyte Echo. 10 мМ исходный раствор применяют для получения 6 исходных планшетов с соединениями, каждый с отличной концентрацией, для нанесения на клетки кумулятивных доз (0,03167 мМ, затем 0,1 мМ, затем 0,3167 мМ, 1 мМ, 3,167 мМ, 10 мМ). В каждую лунку исходных планшетов добавляют по 90 мкл эталонного буфера, содержащего 600 нл соединения с получением

20 конечной концентрации соединения, составляющей соответственно 0,1 мкМ, 0,39 мкМ, 1,2 мкМ, 3,9 мкМ, 12,5 мкМ и 39,6 мкМ.

Анализ на hERG (все стадии распределения осуществляли на Nanion syncropatch с применением настройки для дозирования жидкостей)

1. В 384-луночные 4-канальные чипы со средним сопротивлением вносят 40 мкл внешнего буфера и заливают внутренний буфер в нижнюю часть планшета.

2. В каждую лунку чипа распределяют по 20 мкл клеток, затем по 20 мкл усилителя контакта.

3. Из каждой лунки в блок промывки удаляют по 40 мкл реагента, оставляя остаточный объем, составляющий 40 мкл.

4. Распределяют 40 мкл эталонного буфера со стадией удаления 40 мкл через 3 мин., повторяют эту

30 стадию.

5. Распределяют 40 мкл соединения из планшета 1 (0,03167 мМ), регистрируют 'в реальном времени' при воздействии в течение 3 мин., после чего удаляют 40 мкл. Эту стадию повторяют еще для 5 следующих планшетов с соединениями в возрастающих концентрациях для построения кумулятивной кривой концентрация-эффект для каждой лунки чипа Syncropatch.

35 Опосредованные hERG токи генерировали с применением протокола создания перепада напряжения, состоящего из прерывистого поддержания напряжения на уровне -80 мВ, со стадией повышения до 60 мВ продолжительностью 500 мс, с последующей стадией снижения до -40 мВ продолжительностью 500 мс, с

шагом 15 секунд. Величину тока через hERG измеряли автоматически на основе записи в режиме вычитания утечки с помощью программного обеспечения Nanion путем записи пика "следового" тока hERG при -40 мВ с шагом 15 секунд и используя последние три такие отклика для каждой концентрации для построения кривой концентрация-эффект.

- 5 Расчет результатов проводят с применением пакета APC в составе Genedata. Для стандартной нормализации данных лунок с применением в качестве эталона групп нейтральных контрольных лунок и групп лунок с контролем ингибитором в GeneData Assay Analyzer для нормализации значений сигнала до желаемого диапазона сигнала применяется следующее уравнение:

$$N(x) = CR + \frac{x - \langle cr \rangle}{\langle sr \rangle - \langle cr \rangle} (SR - CR)$$

10

$$\langle sr \rangle - \langle cr \rangle$$

x представляет собой исходное значение измеренного сигнала от лунки;

<cr> представляет собой среднее значений измеренных сигналов от лунок на планшете, представляющих собой центральный эталон (нейтральный);

<sr> представляет собой среднее значений измеренных сигналов от лунок на планшете, представляющих

15

собой эталон шкалы (с ингибитором);

CR представляет собой необходимое значение для центрального эталона (нейтральный), нормализованное по среднему;

SR представляет собой необходимое значение для эталона шкалы (с ингибитором), нормализованное по среднему.

20

В таблице E показаны данные по связыванию с hERG для выбранных примеров (нижеприведенные данные могут представлять собой результат однократного эксперимента или среднее по двум или большему количеству экспериментов).

25

Таблица E

Пример	IC ₅₀ hERG (мкМ)	Пример	IC ₅₀ hERG (мкМ)
1	4,4	76	4,2
6	5,4	77	5,4
7	3,8	79	10
8	4,6	80	10
9	9,6	81	3,9
10	3,6	82	4,3
11	5,4	83	4
12	8,2	84	2,8
13	2,6	85	4,2

14	5,1	86	3,9
15	4,6	87	2,4
17	4,1	88	4,8
18	4,5	89	6,1
20	3,8	90	5
22	4,2	91	2,6
23	5,4	92	23
24	7	93	6,6
25	5,2	94	9,9
26	4,1	95	7,2
27	4,8	96	10
28	3,6	97	18
29	5,1	98	>32
30	2,3	99	20
31	11	100	19
32	5,8	101	7,1
33	5,3	102	7,2
34	3,4	103	4,3
35	5,6	104	4,3
36	8,7	105	3,5
37	3,5	106	7,3
38	5	107	8,1
39	3,9	108	6
40	4,1	110	2,8
41	4,9	111	5,1
42	7,1	112	19
43	3,1	114	5,9
44	2,9	115	11
45	1,5	117	>40
46	2,7	119	>40
47	3,2	121	>40
48	2,7	123	>40
49	5,6	125	>40
50	5,3	126	>40
51	4,1	128	>40
52	5,5	132	>40

53	>40	133	>40
54	>40	137	>40
55	>40	138	>40
57	>40	140	>40
58	>40	143	>40
59	>40	145	>40
60	4,4	149	>40
61	2,7	151	>40
62	5	152	>40
63	4,7	154	4,3
64	6,1	156	>40
65	9,4	157	>40
66	5,4	158	>40
67	5,7	159	>40
68	2	161	>40
69	2,7	162	>40
70	6,3		
71	5,8		
73	6,7		
74	12		
75	7,7		

Проницаемость

С целью максимизации абсорбции соединения для перорального введения лекарственное средство должно характеризоваться достаточным уровнем трансмембранного переноса, а также избегать выведения Р-гликопротеином. Наиболее широко применяемой системой для прогнозирования абсорбции соединения для перорального введения является определение уровня проникновения соединений через монослой клеточной линии аденокарциномы толстой кишки человека Caco-2.

Двунаправленная проницаемость Caco-2 человека в направлении от А к В и от В к А

Для определения двунаправленной проницаемости (выведение и захват) соединений в клетках Caco-2 применяли автоматизированный анализ, который проводили в течение 2 часов при рН 7,4. Образцы анализировали посредством LC/MS/MS для оценки кажущихся коэффициентов проницаемости (P_{app}) соединений в монослоях клеток Caco-2, и результаты приведены в единицах $\times 10^{-6}$ см/с.

Долю выведения (ER) можно определять с применением следующего уравнения:

$$ER = P_{app(B-A)} / P_{app(A-B)},$$

где $P_{app (B-A)}$ означает кажущийся коэффициент проницаемости для направления от базолатеральной к апикальной стороне, и $P_{app (A-B)}$ означает кажущийся коэффициент проницаемости для направления от апикальной к базолатеральной стороне.

Рapp для пассивной проницаемости Caco-2 человека в направлении от А к В

- 5 Для определения пассивной проницаемости соединений в монослоях клеток Caco-2 применяли автоматизированный анализ, который проводили в течение 2 часов при pH 6,5 на апикальной стороне и pH 7,4 на базолатеральной стороне. Анализ ингибирования Caco-2 АВ проводят с применением химического ингибирования в Caco-2 клетках трех основных эффлюксных транспортеров: ABCB1 (P-gp), ABCG2 (BCRP) и ABCC2 (MRP2). Инкубацию как апикальной, так и базолатеральной стороны проводят с помощью смеси ингибиторов (50 мкМ хинидина, 20 мкМ сульфасалазина и 100 мкМ бензбромарона).
10 Образцы анализировали посредством LC/MS/MS для оценки кажущихся коэффициентов проницаемости (Рapp) соединений в монослоях клеток Caco-2, и результаты приведены в единицах $\times 10^{-6}$ см/с.

В таблице F показаны данные по проницаемости, полученные для выбранных примеров

- 15 (нижеприведенные данные могут представлять собой результат однократного эксперимента или среднее по двум или большему количеству экспериментов).

Таблица F

Пример	Рapp для двунаправленной проницаемости Caco-2 ($\times 10^{-6}$ см/с)	Доля выведения для двунаправленной проницаемости Caco-2	Рapp для пассивной проницаемости Caco-2 ($\times 10^{-6}$ см/с)
9	1,0	1,0	н. и.
10	1,4	1,6	н. и.
11	3,6	1,4	н. и.
14	4,4	1,3	13
52	8,8	1,0	н. и.
55	0,55	23	<0,7
57	0,15	105	<1,2
59	0,035	480	<0,3
64	2,6	6,1	н. и.
76	6,4	0,55	н. и.
117	0,27	34	<0,3
119	0,85	25	3,5
121	0,20	58	н. и.

122	0,58	40	<1,0
123	1,1	16	<1,0
124	1,1	23	1,9
125	0,13	130	<0,6
126	0,46	52	1,2
127	0,43	48	2,0
133	0,29	51	2,5
137	0,35	64	4,6
138	0,16	94	1,8
139	0,26	54	<0,9
140	0,51	36	4,0
141	0,54	36	3,4
142	0,34	40	3,2
143	3,2	11	3,3
144	0,50	35	4,0
145	5,6	3,4	17
151	2,2	9,5	4,3
152	11	2,2	16
155	7,3	2,6	23
156	4,6	4,2	9,2
157	3,6	5,6	12
160	4,4	6,4	4,2

(н. и. = не исследовали)

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрена
 5 фармацевтическая композиция, которая содержит соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемую соль, определенные выше в данном документе, в сочетании с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

Подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества для состава в виде
 10 таблетки включают, например, инертные разбавители, гранулирующие средства и разрыхлители, связывающие средства, смазывающие средства, консерванты и антиоксиданты. Дополнительное подходящее фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество может представлять собой хелатирующее средство. Составы в виде таблеток могут не быть покрытыми оболочкой или быть покрытыми оболочкой с целью модификации их распадаемости и последующего всасывания активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте либо для улучшения их устойчивости и/или внешнего вида, в

любом случае с использованием традиционных покрывающих средств и процедур, хорошо известных из уровня техники.

Композиции для перорального применения могут в качестве альтернативы быть представлены в форме твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, или в форме мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или маслом.

Водные суспензии, как правило, содержат активный ингредиент в тонкоизмельченной форме вместе с одним или несколькими суспендирующими средствами, диспергирующими или смачивающими средствами. Водные суспензии также могут содержать один или несколько консервантов, антиоксидантов, красителей, ароматизаторов и/или подсластителей.

Масляные суспензии можно составлять путем суспендирования активного ингредиента в растительном масле или в минеральном масле. Масляные суспензии также могут содержать загуститель. Подсластители, такие как изложенные выше, и ароматизаторы можно добавлять для получения препарата для перорального введения с привлекательным вкусом. Такие композиции можно подвергнуть консервации путем добавления антиоксиданта.

Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для получения водной суспензии путем добавления воды, как правило, содержат активный ингредиент вместе с диспергирующим или смачивающим средством, суспендирующим средством и одним или несколькими консервантами. Также могут присутствовать дополнительные вспомогательные вещества, такие как подсластители, ароматизаторы и красители.

Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим описанием также могут быть представлены в форме эмульсий типа масло-в-воде. Масляная фаза может представлять собой растительное масло или минеральное масло или смесь любого из них. Эмульсии могут также содержать подсластители, ароматизаторы и консерванты.

Сиропы и эликсиры могут быть составлены с подсластителями, а также могут содержать смягчительное средство, консервант, ароматизатор и/или краситель.

Фармацевтические композиции также могут быть представлены в форме стерильной инъекционной водной или масляной суспензии, которая может быть составлена в соответствии с известными процедурами с применением одного или нескольких соответствующих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств, которые были упомянуты выше. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичной приемлемой для парентерального введения системе разбавителей или растворителей.

Композиции, предназначенные для введения путем ингаляции, могут быть представлены в форме традиционного аэрозоля под давлением, предназначенного для распределения активного ингредиента в виде аэрозоля, содержащего мелкодисперсные твердые частицы или жидкие капли. Можно применять традиционные пропелленты для аэрозолей, такие как летучие фторированные углеводороды или

углеводороды, и при этом аэрозольное устройство в целях удобства устроено таким образом, чтобы распределять отмеренное количество активного ингредиента. Также могут быть подходящими ингаляторы сухого порошка.

Для получения дополнительной информации о составлении читателю дается ссылка на главу 25.2 тома 5 Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; председатель редакционного совета), Pergamon Press 1990.

Количество активного ингредиента, которое объединяют с одним или несколькими вспомогательными веществами для получения единичной лекарственной формы, будет неизбежно варьироваться в зависимости от подвергаемого лечению реципиента и конкретного пути введения.

Например, для перорального введения людям, как правило, будет требоваться введение, например, от 1 мг до 2 г активного средства (в более подходящем случае от 100 мг до 2 г, например, от 250 мг до 1,8 г, как, например, от 500 мг до 1,8 г, в частности, от 500 мг до 1,5 г, в целях удобства от 500 мг до 1 г), составленного в виде смеси с соответствующим и надлежащим количеством вспомогательных веществ, которое может варьироваться от приблизительно 3 до приблизительно 98 процентов по весу от общего количества композиции. Следует понимать, что в случае, если требуется большая доза, могут потребоваться несколько лекарственных форм, например, две или более таблеток или капсул, с распределенной между ними в целях удобства дозой активного ингредиента. Как правило, стандартные лекарственные формы будут содержать от приблизительно 10 мг до 0,5 г соединения в соответствии с настоящим описанием, хотя стандартная лекарственная форма может содержать до 1 г. В целях удобства единичная твердая лекарственная форма может содержать от 1 до 300 мг активного ингредиента.

Размер дозы соединений в соответствии с настоящим описанием для терапевтических или профилактических целей будет, естественно, варьироваться в соответствии с природой и тяжестью состояния заболевания, возрастом и полом животного или пациента и путем введения, в соответствии с широко известными принципами медицины.

При использовании соединений в соответствии с настоящим описанием для терапевтических или профилактических целей их обычно вводят так, чтобы суточная доза находилась в диапазоне, например, от 1 мг/кг до 100 мг/кг веса тела, при необходимости, в виде разделенных доз. Как правило, при использовании парентерального пути будут вводить более низкие дозы. Таким образом, например, для внутривенного введения, как правило, будут применять дозу в диапазоне, например, от 1 мг/кг до 25 мг/кг веса тела. Аналогично, для введения путем ингаляции будут применять дозу в диапазоне, например, от 1 мг/кг до 25 мг/кг веса тела. Тем не менее, предпочтительным является пероральное введение, в частности, в форме таблеток.

В одном аспекте настоящего описания соединения в соответствии с настоящим описанием или их фармацевтически приемлемые соли вводятся в виде таблеток, содержащих от 10 мг до 100 мг соединения в соответствии с настоящим описанием (или его фармацевтически приемлемой соли), где для достижения необходимой дозы, в зависимости от необходимости, вводят одну или несколько таблеток.

Как указано выше, известно, что передача сигнала с помощью ER α вызывает опухолеобразование посредством одного или нескольких из эффектов опосредования пролиферации раковых и других клеток, опосредования событий ангиогенеза и опосредования подвижности, миграции и инвазивности раковых клеток. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что соединения в соответствии с настоящим описанием обладают сильной противоопухолевой активностью, которая, как полагают, достигается посредством антагонистического воздействия и супрессии в отношении ER α , который вовлечен в этапы передачи сигнала, которые обуславливают пролиферацию и выживание опухолевых клеток, а также инвазивность и способность к миграции у метастазирующих опухолевых клеток.

Соответственно, соединения в соответствии с настоящим описанием могут иметь ценность в качестве противоопухолевых средств, в частности, в качестве избирательных ингибиторов пролиферации, выживания, подвижности, диссеминации и инвазивности раковых клеток млекопитающих, приводя к подавлению роста и выживанию опухолей и к подавлению роста метастатических опухолей. В частности, соединения в соответствии с настоящим описанием могут иметь ценность в качестве антипролиферативных и антиинвазивных средств при сдерживании распространения и/или лечении заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли. В частности, соединения в соответствии с настоящим описанием могут быть применимыми в предупреждении или лечении тех опухолей, которые являются чувствительными к подавлению функции ER α , которые при этом вовлечены в этапы передачи сигнала, обуславливающие пролиферацию и выживание опухолевых клеток, а также способность к миграции и инвазивность у метастазирующих опухолевых клеток. Кроме того, соединения в соответствии с настоящим описанием могут быть применимыми в предупреждении или лечении тех опухолей, для которых это опосредовано исключительно или частично антагонистическим воздействием и супрессией в отношении ER α , т. е. соединения можно применять для получения ингибирующего эффекта в отношении ER α у теплокровного животного, нуждающегося в таком лечении.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в качестве лекарственного препарата у теплокровного животного, такого как человек.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в получении антипролиферативного эффекта у теплокровного животного, такого как человек.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения у теплокровного животного, такого как человек, в качестве антиинвазивного средства при сдерживании распространения и/или лечении заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено применение соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, для получения антипролиферативного эффекта у теплокровного животного, такого как человек.

5 В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено применение соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для применения в получении антипролиферативного эффекта у теплокровного животного, такого как человек.

10 В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено применение соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для применения у теплокровного животного, такого как человек, в качестве антиинвазивного средства при сдерживании распространения и/или лечении заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли.

15 В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрен способ получения антипролиферативного эффекта у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

20 В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрен способ получения антиинвазивного эффекта посредством сдерживания распространения и/или лечения заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли, у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

30 В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в предупреждении или лечении рака у теплокровного животного, такого как человек.

35 В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено применение соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для применения в предупреждении или лечении рака у теплокровного животного, такого как человек.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрен способ предупреждения или лечения рака у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в

таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемая соль, определенных выше в данном документе, для применения в предупреждении или лечении заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли, у теплокровного животного, такого как человек.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено применение соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для применения в предупреждении или лечении заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли, у теплокровного животного, такого как человек.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрен способ предупреждения или лечения заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли, у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемая соль, определенных выше в данном документе, для применения в предупреждении или лечении таких опухолей, которые являются чувствительными к подавлению функции $ER\alpha$, которые вовлечены в этапы передачи сигнала, обуславливающие пролиферацию, выживание, инвазивность и способность к миграции опухолевых клеток.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено применение соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для применения в предупреждении или лечении таких опухолей, которые являются чувствительными к подавлению функции $ER\alpha$, которые вовлечены в этапы передачи сигнала, обуславливающие пролиферацию, выживание, инвазивность и способность к миграции опухолевых клеток.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрен способ предупреждения или лечения таких опухолей, которые являются чувствительными к подавлению функции $ER\alpha$, которые вовлечены в этапы передачи сигнала, обуславливающие пролиферацию, выживание, инвазивность и способность к миграции опухолевых клеток, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF),

(IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемая соль, определенных выше в данном документе, для применения в обеспечении ингибирующего эффекта в отношении ER α .

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено применение соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для применения в обеспечении ингибирующего эффекта в отношении ER α .

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания также предусмотрен способ обеспечения ингибирующего эффекта в отношении ER α , который включает введение эффективного количества соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемая соль, определенных выше в данном документе, для применения в обеспечении селективного ингибирующего эффекта в отношении ER α .

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено применение соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для применения в обеспечении селективного ингибирующего эффекта в отношении ER α .

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания также предусмотрен способ обеспечения селективного ингибирующего эффекта в отношении ER α , который включает введение эффективного количества соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

В данном документе описаны соединения, которые могут связываться с лиганд-связывающим доменом ER α и являются селективными разрушителями рецептора эстрогена. В биохимических и клеточных анализах показано, что соединения в соответствии с настоящим описанием являются активными в отношении связывания рецепторов эстрогена и снижают клеточные уровни ER α , а также, следовательно, могут быть применимыми в лечении эстроген-чувствительных заболеваний или состояний (в том числе заболеваний, характеризующихся возникновением устойчивости к препаратам эндокринной терапии), т. е. для применения в лечении рака молочной железы и видов гинекологического рака (в том числе эндометрия, яичников и шейки матки) и видов рака, экспрессирующих белки ER α с мутациями,

которые могут представлять собой мутации de novo или такие, которые возникли в результате лечения с помощью более раннего препарата эндокринной терапии, такого как ингибитор ароматазы.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в лечении рака молочной железы или видов гинекологического рака.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в лечении рака молочной железы, эндометрия, яичников или шейки матки.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в лечении рака молочной железы.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в лечении рака молочной железы, где у раковых клеток развилась устойчивость к одному или нескольким другим препаратам эндокринной терапии.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрен способ лечения рака молочной железы или видов гинекологического рака, который включает введение эффективного количества соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрен способ лечения рака молочной железы, эндометрия, яичников или шейки матки, который включает введение эффективного количества соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрен способ лечения рака молочной железы, который включает введение эффективного количества соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрен способ лечения рака молочной железы, где у раковых клеток развилась устойчивость к одному или нескольким другим препаратам эндокринной терапии, который включает введение эффективного количества соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено применение соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически

приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для применения в лечении рака молочной железы или видов гинекологического рака.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено применение соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для применения в лечении рака молочной железы, эндометрия, яичников или шейки матки.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено применение соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для применения в лечении рака молочной железы.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено применение соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для применения в лечении рака молочной железы, где у раковых клеток развилась устойчивость к одному или нескольким другим препаратам эндокринной терапии.

В одном признаке настоящего описания подлежащий лечению рак представляет собой рак молочной железы. В дополнительном аспекте данного признака рак молочной железы является эстроген-рецептор-положительным (ER-положительным). В одном варианте осуществления данного аспекта соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с другим противораковым средством, таким как противогормональное средство, определенное в данном документе.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в лечении ER-положительного рака молочной железы.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрен способ лечения ER-положительного рака молочной железы, который включает введение эффективного количества соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено применение соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для применения в лечении ER-положительного рака молочной железы.

Противораковое лечение, определенное в данном документе, может применяться в качестве монотерапии или может включать, в дополнение к применению соединений в соответствии с настоящим описанием, традиционное хирургическое вмешательство, или лучевую терапию, или химиотерапию.

Такая химиотерапия может предусматривать применение одной или нескольких из следующих категорий противоопухолевых средств:

- (i) другие антипролиферативные/антинеопластические лекарственные средства и их комбинации, применяемые в медицинской онкологии, такие как алкилирующие средства (например, цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин, циклофосфамид, хлорметин, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфид, темозоломид и нитрозомочевина); антиметаболиты (например, гемцитабин и антифолаты, такие как фторпиримидины, как, например, 5-фторурацил и тегафур, ралтитрексед, метотрексат, цитозин-арабинозид и гидроксимочевина); противоопухолевые антибиотики (например, антрациклины, такие как адриамицин, блеомицин, доксорубин, дауномицин, эпирубицин, идарубин, митомицин-С, дактиномицин и митрамицин); антимитотические средства (например, алкалоиды барвинка, как, например, винкристин, винбластин, виндезин и винорелбин, а также таксоиды, такие как таксол и таксотер, и ингибиторы polo-киназы) и ингибиторы топоизомеразы (например, эпиподофиллотоксины, такие как эпопозид и тенипозид, амсакрин, топотекан и камптотецин);
- (ii) противогормональные средства, такие как антиэстрогены (например, тамоксифен, фульвестрант, торемифен, ралоксифен, дролоксифен и идоксифен), прогестогены (например, мегестрол ацетат), ингибиторы ароматазы (например, такие как анастрозол, летрозол, ворозол и эксеместан);
- (iii) ингибиторы функции факторов роста и их нисходящих путей передачи сигнала: включены Ab-модуляторы любых мишеней, представляющих собой факторы роста или рецепторы факторов роста, рассмотренные Stern *et al.* Critical Reviews in Oncology/Haematology, 2005, 54, pp11-29); также включены низкомолекулярные ингибиторы таких мишеней, например ингибиторы киназ - примеры включают трастузумаб, представляющий собой антитело к erbB2 [Herceptin™], панитумумаб, представляющий собой антитело к EGFR, цетуксимаб, представляющий собой антитело к EGFR [эрбитукс, C225], и ингибиторы тирозинкиназ, в том числе ингибиторы рецепторов семейства erbB, такие как ингибиторы тирозинкиназ, относящихся к семейству рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR/erbB1), такие как гефитиниб или эрлотиниб, ингибиторы тирозинкиназы erbB2, такие как лапатиниб, и смешанные ингибиторы erb1/2, такие как афатаниб; подобные стратегии доступны для других классов факторов роста и их рецепторов, например ингибиторов семейства факторов роста гепатоцитов или их рецепторов, в том числе c-met и hgp; ингибиторы инсулина и семейства инсулиновых факторов роста или их рецепторов (IGFR, IR), ингибиторы семейства факторов роста тромбоцитов или их рецепторов (PDGFR) и ингибиторы передачи сигнала, опосредованной другими рецепторными тирозинкиназами, такими как c-kit, AnLK и CSF-1R; также включены модуляторы, мишенью которых являются сигнальные белки в пути передачи сигнала PI3-киназы, например, ингибиторы изоформ PI3-киназы, таких как PI3K- $\alpha/\beta/\gamma$ и ser/thr-киназ, таких как АКТ, mTOR (такой как AZD2014), PDK, SGK, PI4K или PIP5K; также включены ингибиторы серин-треониновых киназ, не перечисленных выше, например ингибиторы raf, такие как вемурафениб, ингибиторы MEK, такие как селуметиниб (AZD6244), ингибиторы Abl, такие как иматиниб или нилотиниб, ингибиторы Btk, такие как ибрутиниб, ингибиторы Syk, такие как фостаматиниб, ингибиторы аврора-киназы (например, AZD1152), ингибиторы других ser/thr-киназ, таких как

разновидности JAK, разновидности STAT и IRAK4, и ингибиторы циклинзависимых киназ, например ингибиторы CDK1, CDK7, CDK9 и CDK4/6, такие как палбоциклинб;

iv) модуляторы сигнальных путей ответа на повреждение ДНК, например, ингибиторы PARP (например, олапариб), ингибиторы ATR или ингибиторы ATM;

5 v) модуляторы сигнальных путей апоптоза и гибели клеток, такие как модуляторы семейства Bcl (например, АВТ-263/навитоклак, АВТ-199);

(vi) антиангиогенные средства, такие как средства, ингибирующие эффекты фактора роста эндотелия сосудов [например, бевацизумаб, представляющий собой антитело к фактору роста клеток эндотелия сосудов (Avastin™), и, например, ингибитор тирозинкиназы рецептора VEGF, такой как сорафениб, акситиниб, пазопаниб, сунитиниб и вандетаниб, а также соединения, воздействующие посредством

10 других механизмов (например, линомид, ингибиторы функции интегрин $\alpha v \beta 3$ и ангиостатин)];

(vii) средства, повреждающие сосуды, такие как комбретастатин А4;

(viii) антиинвазивные средства, например, ингибиторы киназ семейства c-Src, такие как дазатиниб (J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661) и босутиниб (SKI-606), а также ингибиторы металлопротеиназ, такие

15 как маримастат, ингибиторы функции рецепторов активатора плазминогена урокиназного типа или антитела к гепараназе;

(ix) иммунотерапевтические подходы, в том числе, например, ex vivo и in vivo подходы к повышению иммуногенности опухолевых клеток пациента, такие как трансфекция цитокинами, такими как интерлейкин-2, интерлейкин-4 или гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, подходы для уменьшения Т-клеточной толерантности, подходы с использованием трансфицированных

20 иммунных клеток, таких как цитокин-трансфицированные дендритные клетки, подходы с использованием цитокин-трансфицированных опухолевых клеточных линий и подходы с использованием антиидиотипических антител. Конкретные примеры включают моноклональные антитела, мишенью

которых являются PD-1 (например, BMS-936558) или CTLA4 (например, ипилимумаб и тремелимумаб);

25 (x) виды антисмысловой или основанной на RNAi терапии, например, направленные на перечисленные мишени;

(xi) подходы генной терапии, в том числе, например, подходы к замене аберрантных генов, таких как аберрантный p53 или аберрантные BRCA1 или BRCA2, подходы GDEPT (геноопосредованной ферментативной пролекарственной терапии), такие как подходы с использованием цитозиндезаминазы, тимидинкиназы или бактериального фермента нитроредуктазы, и подходы к повышению переносимости

30 пациентом химиотерапии или лучевой терапии, такие как генная терапия множественной лекарственной устойчивости.

Соответственно, в одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемая соль и

35 дополнительное противоопухолевое вещество для совместного лечения рака.

В соответствии с данным аспектом настоящего описания предусмотрена комбинация, подходящая для применения в лечении рака, содержащая соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID),

(IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемую соль и другое противоопухолевое средство, в частности, любое из противоопухолевых средств, перечисленных в пунктах (i) – (xi) выше. В частности, применение противоопухолевых средств, перечисленных в пунктах (i) – (xi) выше, представляет собой стандарт оказания медицинской помощи при конкретном виде рака, подлежащего лечению; специалисту в данной области будет понятно значение термина “стандарт оказания медицинской помощи”.

Следовательно, в дополнительном аспекте настоящего описания предусмотрено соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации с другим противоопухолевым средством, в частности, противоопухолевым средством, выбранным из средств, перечисленных в пунктах (i) – (xi) выше в данном документе.

В дополнительном аспекте настоящего описания предусмотрено соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации с другим противоопухолевым средством, в частности, противоопухолевым средством, выбранным из средств, перечисленных в пункте (i) выше.

В дополнительном аспекте настоящего описания предусмотрено соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемая соль и любое из противоопухолевых средств, перечисленных в пункте (i) выше.

В дополнительном аспекте настоящего описания предусмотрена комбинация, подходящая для применения в лечении рака, содержащая соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемую соль и таксоид, такой как, например, таксол или таксотер, преимущественно таксотер.

В дополнительном аспекте настоящего описания предусмотрено соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации с другим противоопухолевым средством, в частности, противоопухолевым средством, выбранным из средств, перечисленных в пункте (ii) выше в данном документе.

В дополнительном аспекте настоящего описания предусмотрена комбинация, подходящая для применения в лечении рака, содержащая соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемую соль и любое средство из противогормональных средств, перечисленных в пункте (ii) выше, например, любой из антиэстрогенов, перечисленных в пункте (ii) выше, или, например, из ингибиторов ароматазы, перечисленных в пункте (ii) выше.

В дополнительном аспекте настоящего описания предусмотрена комбинация, подходящая для применения в лечении рака, содержащая соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор mTOR, такой как AZD2014.

В дополнительном аспекте настоящего описания предусмотрена комбинация, подходящая для применения в лечении рака, содержащая соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор PI3K α , такой как соединение 1-(4-

(5-(5-амино-6-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пирозин-2-ил)-1-этил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипропан-1-он, или его фармацевтически приемлемую соль.

В дополнительном аспекте настоящего описания предусмотрена комбинация, подходящая для применения в лечении рака, содержащая соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор CDK4/6, такой как палбоциклиб.

В одном аспекте вышеуказанная комбинация соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли с противоопухолевым средством, перечисленным в пункте (ii) выше, или ингибитором mTOR (таким как AZD2014), или ингибитором PI3K- α (таким как соединение 1-(4-(5-(5-амино-6-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пирозин-2-ил)-1-этил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипропан-1-он), или ингибитором CDK4/6 (таким как палбоциклиб) является подходящей для применения в лечении рака молочной железы или видов гинекологического рака, таких как рак молочной железы, эндометрия, яичников или шейки матки, в частности рак молочной железы, такой как ER-положительный рак молочной железы.

В тех случаях, когда в данном документе используют термин "комбинация", его следует понимать как относящийся к одновременному, раздельному или последовательному введению. В одном аспекте настоящего описания "комбинация" относится к одновременному введению. В другом аспекте настоящего описания "комбинация" относится к раздельному введению. В дополнительном аспекте настоящего описания "комбинация" относится к последовательному введению. Если введение является последовательным или раздельным, то задержка во введении второго компонента не должна быть такой, чтобы был потерян полезный эффект комбинации. Если комбинацию двух или более компонентов вводят по отдельности или последовательно, будет понятно, что режим дозирования для каждого компонента может отличаться от режимов дозирования других компонентов и не зависит от них. В целях удобства соединения в соответствии с настоящим описанием вводят в виде дозы один раз в день.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с противоопухолевым средством, выбранным из средств, перечисленных в пунктах (i) – (xi) выше в данном документе, в сочетании с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с любым из противогормональных средств, перечисленных в пункте (ii) выше, например, любым из антиэстрогенов, перечисленных в пункте (ii) выше, или, например, из ингибиторов ароматазы, перечисленных в пункте (ii) выше, в сочетании с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

В дополнительном аспекте настоящего описания предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его

фармацевтически приемлемую соль и ингибитор mTOR, такой как AZD2014, в сочетании с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

В дополнительном аспекте настоящего описания предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор PI3K α , такой как соединение 1-(4-(5-(5-амино-6-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиразин-2-ил)-1-этил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипропан-1-он, в сочетании с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

В дополнительном аспекте настоящего описания предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемую соль, и ингибитор CDK4/6 (такой как палбоциклиб) в сочетании с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с противоопухолевым средством, выбранным из средств, перечисленных в пунктах (i) – (xi) выше в данном документе, в сочетании с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом для применения в лечении рака.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с любым из противогормональных средств, перечисленных в пункте (ii) выше, например, любым из антиэстрогенов, перечисленных в пункте (ii) выше, или, например, из ингибиторов ароматазы, перечисленных в пункте (ii) выше, в сочетании с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом для применения в лечении рака.

В дополнительном аспекте настоящего описания предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор mTOR, такой как AZD2014, в сочетании с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом для применения в лечении рака.

В дополнительном аспекте настоящего описания предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор PI3K α , такой как соединение 1-(4-(5-(5-амино-6-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиразин-2-ил)-1-этил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипропан-1-он, в сочетании с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом для применения в лечении рака.

В дополнительном аспекте настоящего описания предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор CDK4/6 (такой как палбоциклиб) в сочетании с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом для применения в лечении рака.

В одном аспекте вышеуказанные фармацевтические композиции на основе соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли с противоопухолевым средством, перечисленным в пункте (ii) выше, или ингибитором mTOR (таким как AZD2014), или ингибитором PI3K- α (таким как соединение 1-(4-(5-(5-амино-6-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пирозин-2-ил)-1-этил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипропан-1-он), или ингибитором CDK4/6 (таким как палбоциклиб) являются подходящими для применения в лечении рака молочной железы или видов гинекологического рака, таких как рак молочной железы, эндометрия, яичников или шейки матки, в частности рак молочной железы, такой как ER-положительный рак молочной железы.

В соответствии с другим признаком настоящего описания предусмотрено применение соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с противоопухолевым средством, выбранным из средств, перечисленных в пунктах (i) – (xi) выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для применения в лечении рака у теплокровного животного, такого как человек.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено применение соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с любым из противогормональных средств, перечисленных в пункте (ii) выше, например любым из антиэстрогенов, перечисленных в пункте (ii) выше, или, например, из ингибиторов ароматазы, перечисленных в пункте (ii) выше, в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для применения в лечении рака у теплокровного животного, такого как человек.

В дополнительном аспекте настоящего описания предусмотрено применение соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с ингибитором mTOR, таким как AZD2014, в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для применения в лечении рака у теплокровного животного, такого как человек.

В дополнительном аспекте настоящего описания предусмотрено применение соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с ингибитором PI3K α , таким как соединение 1-(4-(5-(5-амино-6-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пирозин-2-ил)-1-этил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипропан-1-он, в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для применения в лечении рака у теплокровного животного, такого как человек.

В дополнительном аспекте настоящего описания предусмотрено применение соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с ингибитором CDK4/6 (таким как палбоциклиб) в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении рака у теплокровного животного, такого как человек.

В одном аспекте вышеуказанные варианты применения соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с противоопухолевым средством, перечисленным в пункте (ii) выше, или ингибитором mTOR (таким как

AZD2014), или ингибитором PI3K- α (таким как соединение 1-(4-(5-(5-амино-6-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пирозин-2-ил)-1-этил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипропан-1-он), или ингибитором CDK4/6 (таким как палбоциклиб) являются подходящими для применения в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для лечения рака молочной железы или видов гинекологического рака, таких как рак молочной железы, эндометрия, яичников или шейки матки, в частности рак молочной железы, такой как ER-положительный рак молочной железы.

Следовательно, в дополнительном признаке настоящего описания предусмотрен способ лечения рака у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с противоопухолевым средством, выбранным из средств, перечисленных в пунктах (i) – (xi) выше в данном документе.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрен способ лечения рака у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с любым из противогормональных средств, перечисленных в пункте (ii) выше, например любым из антиэстрогенов, перечисленных в пункте (ii) выше, или, например, из ингибиторов ароматазы, перечисленных в пункте (ii) выше.

В дополнительном аспекте настоящего описания предусмотрен способ лечения рака у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с ингибитором mTOR, таким как AZD2014.

В дополнительном аспекте настоящего описания предусмотрен способ лечения рака у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с ингибитором PI3K α , таким как соединение 1-(4-(5-(5-амино-6-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пирозин-2-ил)-1-этил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипропан-1-он.

В дополнительном аспекте настоящего описания предусмотрен способ лечения рака у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с ингибитором CDK4/6 (таким как палбоциклиб).

В одном аспекте вышеуказанные комбинации, фармацевтические композиции, варианты применения и способы лечения рака представляют собой способы лечения рака молочной железы или

видов гинекологического рака, таких как рак молочной железы, эндометрия, яичников или шейки матки, в частности рака молочной железы, такого как ER-положительный рак молочной железы.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрен набор, содержащий соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с противоопухолевым средством, выбранным из средств, перечисленных в пунктах (i) – (xi) выше в данном документе.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрен набор, содержащий соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с противоопухолевым средством, выбранным из средств, перечисленных в пунктах (i) или (ii) выше в данном документе.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрен набор, содержащий:

- a) соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемую соль в виде первой стандартной лекарственной формы;
- 15 b) противоопухолевое средство, выбранное из средств, перечисленных в пунктах (i) – (xi) выше в данном документе, в виде второй стандартной лекарственной формы и
- c) средство-контейнер для вмещения указанных первой и второй лекарственных форм.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрен набор, содержащий:

- 20 a) соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемую соль в виде первой стандартной лекарственной формы;
- b) противоопухолевое средство, выбранное из средств, перечисленных в пунктах (i) – (ii) выше в данном документе, в виде второй стандартной лекарственной формы и
- c) средство-контейнер для вмещения указанных первой и второй лекарственных форм.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрен набор, содержащий:

- a) соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемую соль в виде первой стандартной лекарственной формы;
- b) противоопухолевое средство, выбранное из противоопухолевых средств, перечисленных в пункте (ii) выше, ингибитор mTOR (такой как AZD2014), PI3K α -ингибитор, такой как соединение 1-(4-(5-(5-амино-6-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиразин-2-ил)-1-этил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипропан-1-он, и ингибитор CDK4/6, такой как палбоциклиб, в виде второй стандартной лекарственной формы и
- 25 c) средство-контейнер для вмещения указанных первой и второй лекарственных форм.

Комбинированную терапию, описанную выше, можно проводить вдобавок к стандартному лечению, как правило, осуществляемому в соответствии с его обычным графиком назначения.

Хотя соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) преимущественно представляют ценность в качестве терапевтических средств для применения у теплокровных животных (в том числе у человека), они также применимы во всех случаях, когда необходимо подавлять функцию ER α . Таким образом, они являются применимыми в качестве фармакологических стандартов для применения в разработке новых биологических тестов и в поиске новых фармакологических средств.

Персонализированное оказание медицинской помощи

Другой аспект настоящего описания основан на идентификации связи между статусом гена, кодирующего ER α , и потенциальной восприимчивостью к лечению соединением формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA). В частности, статус гена ER α может указывать на то, что у пациента с меньшей вероятностью будет возникать ответ на существующую гормональную терапию (такую как ингибиторы ароматазы), по меньшей мере частично потому что некоторые мутации ER α , как полагают, возникают в качестве механизмов устойчивости к существующим видам лечения. SERD, в частности SERD, который можно вводить перорально в потенциально больших дозах без излишнего неудобства, можно, следовательно, преимущественно применять для лечения пациентов с мутациями ER α , которые могут быть устойчивы к другим видам терапии. Таким образом, это обеспечивает возможности, способы и инструменты для отбора пациентов для лечения соединением формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA), в частности, пациентов, больных раком. Настоящее описание относится к инструментам и способам отбора пациентов (в том числе к персонализированной медицине). Отбор основан на том, содержат клетки опухоли, подлежащие обработке, ген ER α дикого типа или мутантный. Статус гена ER α можно, следовательно, применять в качестве биомаркера для индикации того, что выбор лечения с помощью SERD может быть целесообразным. Во избежание неоднозначности толкования, считается, что соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA), описанные в данном документе, характеризуются аналогичной активностью в отношении гена ER α дикого типа и мутантного гена ER α , по меньшей мере гена ER α с мутациями, идентифицированными на дату подачи данной заявки.

Существует явная потребность в биомаркерах, которые позволят расширить категорию или отобрать пациентов, опухоли которых будут отвечать на лечение с помощью SERD, таким как соединением формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA). Биомаркеры для отбора пациентов, которые позволяют идентифицировать пациентов, с наибольшей долей вероятности отвечающих на одно средство по сравнению с другими, являются идеальными для лечения рака, поскольку они позволяют снижать частоту случаев ненужного лечения пациентов с нечувствительными опухолями и потенциальных побочных эффектов таких средств.

Биомаркер можно описать как "характеристический параметр, который можно объективно измерить и оценить в качестве показателя нормальных биологических процессов, патогенных процессов или фармакологических ответов на терапевтическое вмешательство". Биомаркер представляет собой

любой идентифицируемый и поддающийся измерению показатель, связанный с конкретным состоянием или заболеванием, для которого наблюдается корреляция между наличием или уровнем биомаркера и некоторым аспектом состояния или заболевания (в том числе наличием, уровнем или изменением уровня, типом, стадией состояния или заболевания, предрасположенностью к нему или способностью отвечать на лекарственное средство, применяемое для лечения состояния или заболевания). Корреляция может быть

5 качественной, количественной или как качественной, так и количественной. Обычно биомаркер представляет собой соединение, фрагмент соединения или группу соединений. Такие соединения могут представлять собой любые соединения, обнаруживаемые или вырабатываемые в организме, в том числе белки (и пептиды), нуклеиновые кислоты и другие соединения.

10 Биомаркеры могут иметь прогностический потенциал и в этом качестве могут применяться для прогнозирования или определения наличия, уровня, типа или стадии конкретных состояний или заболеваний (в том числе наличия или уровня конкретных микроорганизмов или токсинов), предрасположенности (в том числе генетической предрасположенности) к конкретным состояниям или

15 заболеваниями или ответа на конкретные виды лечения (в том числе виды лекарственного лечения). Считается, что биомаркеры будут играть все более важную роль в будущем изыскании и разработке лекарственных средств благодаря улучшению эффективности программ исследований и разработок.

Биомаркеры могут использоваться в качестве средств диагностики, индикаторов прогрессирования заболевания, индикаторов лечения и прогностических факторов клинического исхода. Например, в различных проектах исследования биомаркеров предпринимаются усилия по идентификации маркеров

20 определенных видов рака и определенных сердечно-сосудистых и иммунологических заболеваний.

Считается, что разработка новых валидированных биомаркеров приведет как к значительному снижению затрат на оказание медицинской помощи и разработку лекарственных средств, так и к значительному улучшению лечения широкого спектра заболеваний и состояний.

Для оптимального планирования клинических испытаний и получения наиболее полной

25 информации от этих испытаний может потребоваться биомаркер. Маркер может поддаваться измерению в тканях-имитаторах и опухолевых тканях. В идеальном случае эти маркеры также будут коррелировать с эффективностью и, таким образом, в конечном счете их можно использовать для отбора пациентов.

Таким образом, техническая задача, лежащая в основе данного аспекта настоящего описания, заключается в определении способа стратификации пациентов по лечению соединением формулы (I),

30 (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA). Данная техническая задача решается путем предусмотрения вариантов осуществления, описанных в данном документе в формуле изобретения и/или в описании.

Считается, что опухоли, которые содержат ER α дикого типа, являются восприимчивыми к лечению соединением формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA), например в

35 качестве первоочередного лечения. Опухоли могут также отвечать на лечение соединением формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) в качестве терапии второй линии, третьей линии или последующей терапии, и это можно применять, в частности, если опухоли содержат мутантный ER α

и могут, таким образом, быть устойчивыми к существующим видам терапии, таким как AI. В случае лечения опухолей с резистентностью может требоваться более высокая доза соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA), чем при опухолях, экспрессирующих рецептор дикого типа.

5 В настоящем описании предусмотрен способ определения чувствительности клеток к соединению формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA). Данный способ включает определение статуса гена ER α в указанных клетках. Клетку определяют как чувствительную к соединению формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA), если оно ингибирует увеличение числа клеток в анализе роста клеток (посредством ингибирования пролиферации клеток и/или
10 посредством увеличения степени гибели клеток). Способы в соответствии с настоящим описанием являются применимыми для прогнозирования того, какие клетки с большей долей вероятности будут отвечать на соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) путем ингибирования роста.

Образец, “характеризующий опухоль”, может представлять собой фактический выделенный
15 образец опухоли или может представлять собой образец, который был подвергнут дополнительной обработке, например, образец подвергнутой ПЦР-амплификации нуклеиновой кислоты из образца опухоли.

Определения

20 В данном разделе “Персонализированное оказание медицинской помощи” принято следующее.

“Аллель” относится к определенной форме генетического локуса, отличающейся от других форм своей конкретной нуклеотидной или аминокислотной последовательностью.

“Реакции амплификации” представляют собой реакции нуклеиновых кислот, которые приводят к специфичной амплификации нуклеиновых кислот-мишеней среди нуклеиновых кислот, не являющихся
25 мишенями. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) является хорошо известной реакцией амплификации.

Как используется в данном документе, “рак” относится к неопластическому росту в результате трансформации клеток в неопластический фенотип. В такую трансформацию клеток часто вовлечена генетическая мутация.

“Ген” представляет собой сегмент ДНК, который содержит всю информацию, необходимую для
30 регулируемого биосинтеза РНК-продукта, в том числе промотор, экзоны, интроны и другие элементы последовательности, управляющие экспрессией, которые могут быть расположены в пределах 5'- или 3'-фланкирующих участков (но не в транскрибируемых частях гена).

“Статус гена” относится к тому, является ли ген геном дикого типа или нет (т. е. мутантным).

“Метка” относится к композиции, способной производить выявляемый сигнал, указывающий на
35 наличие полинуклеотида-мишени в анализируемом образце. Подходящие метки включают в себя радиоактивные изотопы, хромофоры нуклеотидов, ферменты, субстраты, флуоресцентные молекулы, хемилюминесцентные фрагменты, магнитные частицы, биолюминесцентные фрагменты и т. п. Таким

образом, меткой является любая композиция, выявляемая спектроскопическими, фотохимическими, биохимическими, иммунохимическими, электрическими, оптическими или химическими способами.

"Несинонимичное изменение" относится к изменению (вариации) в кодирующей последовательности гена или перекрывающемся с ней участке, которые приводят к получению отличающейся (измененной) полипептидной последовательности. Эти изменения могут влиять на функцию белка или не влиять на нее и охватывают миссенс-варианты (где в результате происходит замена одной аминокислоты на другую), нонсенс-варианты (где в результате происходит усечение полипептида вследствие образования преждевременного стоп-кодона) и инсерционно-делеционные варианты.

"Синонимичное изменение" относится к изменению (вариации) в кодирующей последовательности гена, которые не влияют на последовательность кодируемого полипептида. Эти изменения могут опосредованно влиять на функцию белка (например, путем изменения экспрессии гена), но в отсутствие свидетельств противоположного, как правило, считаются безвредными.

"Нуклеиновая кислота" относится к однонитевым или двухнитевым молекулам ДНК и РНК, в том числе к природным нуклеиновым кислотам, обнаруживаемым в природе, и/или модифицированным искусственным нуклеиновым кислотам, имеющим модифицированные остовы или нуклеиновые основания, как известно из уровня техники.

"Праймер" относится к олигонуклеотидной последовательности однонитевой ДНК, способной действовать в качестве точки инициации для синтеза продукта удлинения праймера, который комплементарен нити нуклеиновой кислоты, подлежащей копированию. Длина и последовательность праймера должны быть таковы, чтобы он мог праймировать синтез продуктов удлинения. Типичный праймер имеет длину по меньшей мере примерно 7 нуклеотидов и последовательность, по сути, комплементарную последовательности-мишени, но предпочтительными являются несколько более длинные праймеры. Обычно праймеры содержат приблизительно 15-26 нуклеотидов, но также можно использовать более длинные или более короткие праймеры.

"Полиморфный сайт" представляет собой положение в локусе, в котором в популяции обнаруживаются по меньшей мере две альтернативные последовательности.

"Полиморфизм" относится к изменению последовательности, наблюдаемому у индивидуума в полиморфном сайте. Типы полиморфизма включают нуклеотидные замены, вставки, делеции и микросателлиты и могут, но не обязательно, обуславливать выявляемые различия в экспрессии генов или функции белка. В отсутствие свидетельств эффекта в отношении экспрессии или функции белка типы обычного полиморфизма, в том числе несинонимичные варианты, как правило, считаются включенными в определение последовательности гена дикого типа. Каталог типов полиморфизма человека и соответствующих аннотаций, включающих валидацию, частоту наблюдения и ассоциацию с заболеваниями, поддерживается NCBI (dbSNP: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>). Следует обратить внимание, что термин "полиморфизм" при использовании в отношении последовательностей генов не следует путать с термином "полиморфизм" при использовании в отношении твердотельной

формы соединения, то есть кристаллической или аморфной природы соединения. Специалисту в данной области будет понятно предполагаемое значение по его контексту.

“Зонд” относится к однонитевым олигонуклеотидам, специфичным к последовательности, которые имеют последовательность, в точности комплементарную последовательности-мишени аллеля, подлежащего выявлению.

“Ответ” определяется по измерениям, производимым в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей (RECIST), предусматривающими классификацию пациентов на две основные группы: тех, которые демонстрируют частичный ответ или стабилизацию заболевания, и тех, которые демонстрируют признаки прогрессирования заболевания.

“Жесткие условия гибридизации” относятся к инкубированию в течение ночи при 42°C в растворе, содержащем 50% формамида, 5x SSC (750 mM NaCl, 75 mM цитрат тринатрия), 50 mM фосфат натрия (pH 7,6), 5x раствор Денхардта, 10% сульфата декстрана и 20 пг/мл денатурированной дегидратированной в результате гидродинамического сдвига ДНК из молок лососевых рыб, с последующим промыванием фильтров в 0,1x SSC при приблизительно 65°C.

“Выживаемость” охватывает общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования у пациента.

“Общую выживаемость” (OS) определяют как время от начала введения лекарственного средства до смерти по любой причине. “Выживаемость без прогрессирования заболевания” (PFS) определяют как время от начала введения лекарственного средства до первого проявления прогрессирования заболевания или смерти по любой причине.

В соответствии с одним аспектом настоящего описания предусмотрен способ отбора пациентов для лечения соединением формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA), при этом способ включает получение от пациента образца, который содержит опухолевые клетки; определение того, является ли ген ERα в содержащем опухолевые клетки образце, полученном от пациента, геном дикого типа или мутантным; и отбор пациента для лечения соединением формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) на основании этого.

Способ может включать или не включать в себя стадию фактического взятия пробы у пациента. Таким образом, в соответствии с одним аспектом настоящего описания предусмотрен способ отбора пациентов для лечения соединением формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA), при этом способ включает определение того, является ли ген ERα в предварительно выделенном из организма пациента образце, содержащем опухолевые клетки, геном дикого типа или мутантным; и отбор пациента для лечения соединением формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) на основании этого.

В одном варианте осуществления пациента выбирают для лечения соединением формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA), если ДНК опухолевой клетки содержит мутантный ген ERα. В других вариантах осуществления пациента, ДНК опухолевой клетки которого содержит ген

ER α дикого типа, выбирают для лечения соединением формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA).

Для целей настоящего описания статус гена дикого типа предназначен указывать на нормальную или соответствующую экспрессию гена и нормальную функцию кодируемого белка. В отличие от этого, мутантный статус предназначен указывать на экспрессию белка с измененной функцией в соответствии с известными ролями мутантных генов ER α при раке (как описано в данном документе). Любое количество генетических или эпигенетических изменений, в том числе без ограничения мутация, амплификация, делеция, геномная перестройка или изменения в профиле метилирования, может приводить к возникновению мутантного статуса. Однако, если такие изменения, несмотря ни на что, приводят к соответствующей экспрессии нормального белка или функционально эквивалентного варианта, то статус гена считается статусом дикого типа. Примеры вариантов, которые обычно не обуславливают возникновение функционального мутантного статуса гена, включают синонимичные кодирующие варианты и типы обычного полиморфизма (синонимичные или несинонимичные). Как обсуждается ниже, статус гена можно оценить с помощью функционального анализа, или заключение о нем можно сделать на основании природы выявленных отклонений от эталонной последовательности.

В определенных вариантах осуществления статус дикого типа или мутантный статус гена ER α определяют по наличию или отсутствию несинонимичных изменений нуклеиновых кислот в генах. Наблюдаемые несинонимичные изменения, соответствующие известным типам обычного полиморфизма без аннотированных функциональных эффектов, не способствуют возникновению мутантного статуса гена.

Другие изменения в гене ER α , которые указывают на мутантный статус, включают изменения сайта сплайсинга, которые снижают распознавание границы интрон-экзон в ходе преобразования пре-мРНК в мРНК. Это может приводить к пропуску экзона или включению в норму интронной последовательности в подвергшуюся сплайсингу мРНК (удерживание интрона или использование скрытых границ сплайсинга). В свою очередь это может привести к получению аберрантного белка с вставками и/или делециями относительно нормального белка. Таким образом, в других вариантах осуществления ген имеет мутантный статус, если присутствует вариант, который изменяет последовательность распознавания сайта сплайсинга на границе интрон-экзон.

В случае ESR1 доступны эталонные последовательности для гена (номер доступа в GenBank: NG_008493), мРНК (номер доступа в GenBank: NM_000125) и белка (номер доступа в GenBank: NP_000116 или доступ через Swiss-Prot: P03372). Специалист в данной области сможет определить статус гена ESR1, т. е. является ли определенный ген ESR1 геном дикого типа или мутантным геном, на основании сравнения последовательности ДНК или белка с диким типом.

Будет очевидно, что последовательности генов и мРНК, раскрытые для гена ER α , представляют собой иллюстративные последовательности. У нормальных индивидуумов существуют две копии каждого гена, материнская и отцовская копии, которые по всей вероятности будут иметь некоторые различия в последовательностях, более того, в популяции существуют многочисленные аллельные

варианты данной последовательности гена. Другие последовательности, которые считаются последовательностями дикого типа, включают такие, которые имеют одно или несколько синонимичных изменений в последовательности нуклеиновой кислоты (причем эти изменения не меняют последовательность кодируемого белка), несинонимичных типов обычного полиморфизма (например, 5 типов полиморфизма в клетках зародышевой линии), изменяющих последовательность белка, но не влияющих на функцию белка, и изменений в последовательностях интронов, не затрагивающих сайт сплайсинга.

Для определения статуса гена ER α существует множество методик, доступных для специалиста в данной области. Статус гена можно определять путем определения последовательности нуклеиновой 10 кислоты. Это можно осуществлять путем прямого секвенирования полноразмерного гена или анализа конкретных сайтов в гене, например, сайтов, часто подвергающихся мутации.

Образцы

Образец от пациента, подлежащий тестированию для выявления статуса гена, может 15 представлять собой любой образец, содержащий опухолевую ткань или опухолевые клетки, полученный или получаемый от индивидуума. В целях удобства тестируемый образец представляет собой образец крови, мазок из полости рта, биоптат или другую биологическую жидкость или ткань, полученные от индивидуума. Конкретные примеры включают циркулирующие опухолевые клетки, циркулирующую ДНК в плазме или сыворотке крови, клетки, выделенные из асцитической жидкости пациентов, 20 страдающих от рака яичника, легочную мокроту пациентов с опухолями в легком, тонкоигльный пунктат, полученный от пациента, страдающего от рака молочной железы, мочу, периферическую кровь, соскоб клеток, волосяной фолликул, образец кожи, полученный путем шипковой биопсии, или образец буккального эпителия.

Будет понятно, что тестируемый образец может в равной степени представлять собой 25 последовательность нуклеиновой кислоты, соответствующую последовательности в тестируемом образце, и это означает, что весь участок в образце нуклеиновой кислоты или его часть перед анализом можно сначала амплифицировать с помощью любой удобной методики, например, полимеразной цепной реакции (ПЦР). Нуклеиновая кислота может представлять собой геномную ДНК или фракционированную или общую клеточную РНК. В конкретных вариантах осуществления РНК представляет собой общую 30 клеточную РНК и используется непосредственно в качестве матрицы для мечения первой нити кДНК с применением случайных праймеров или поли-А-содержащих праймеров. Нуклеиновую кислоту или белок в тестируемом образце можно экстрагировать из образца в соответствии со стандартными методиками (см. Green & Sambrook, Eds., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, (2012, 4-е издание, том 1-3, ISBN 9781936113422), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.).

35 Диагностические способы настоящего описания можно осуществлять, используя образец, предварительно взятый у индивидуума или пациента. Такие образцы можно консервировать путем

замораживания или фиксации и заливать в формалин/парафин или другую среду. Альтернативно можно получать и использовать свежий образец, содержащий опухолевые клетки.

Способы в соответствии с настоящим описанием можно применять, используя клетки из любой опухоли. Подходящие опухоли для лечения соединением формулы (I) (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) были описаны выше в данном документе.

Способы выявления нуклеиновых кислот

В контексте настоящего описания выявление мутантных нуклеиновых кислот ER α можно использовать для выбора лечения лекарственным средством. Поскольку мутации в этих генах происходят на уровне ДНК, способы в соответствии с настоящим описанием могут основываться на выявлении мутаций или вариаций в геномной ДНК, а также транскриптов и самих белков. Может быть желательным подтверждение мутаций в геномной ДНК путем анализа транскриптов и/или полипептидов, чтобы убедиться в том, что выявленная мутация в действительности экспрессируется в субъекте.

Специалисту в данной области будет очевидно, что существует большое количество аналитических процедур, которые можно применять для выявления наличия или отсутствия вариантов нуклеотидов в одном или нескольких положениях в гене. Как правило, для выявления аллельной вариации требуется методика различения мутаций, необязательно реакция амплификации (как, например, основанная на полимеразной цепной реакции) и необязательно система, генерирующая сигнал. Существует большое число методик выявления мутаций, доступных из уровня техники и их можно применять в комбинации с системой, генерирующей сигнал, множество из которых доступны из уровня техники. Обзор множества способов обнаружения аллельной вариации приведен в Nollau et al., *Clin. Chem.*, 1997, **43**, 1114-1120; Anderson SM. *Expert Rev Mol Diagn.*, 2011, **11**, 635-642; Meyerson M. et al., *Nat Rev Genet.*, 2010, **11**, 685-696; и в стандартных руководствах, например, "Laboratory Protocols for Mutation Detection", под ред. U. Landegren, Oxford University Press, 1996, и "PCR", 2-е издание, Newton & Graham, BIOS Scientific Publishers Limited, 1997.

Как указано выше, определение наличия или отсутствия конкретной вариации или множества вариаций в гене ER α у пациента, страдающего от рака, можно осуществлять различными способами. Такие тесты обычно осуществляют с применением ДНК или РНК, собранной из биологических образцов, например, биоптатов тканей, мочи, кала, мокроты, крови, клеток, соскобов тканей, пунктатов молочной железы или других клеточных материалов, и их можно осуществлять различными способами, включающими без ограничения ПЦР, гибридизацию с аллель-специфичными зондами, ферментативное выявление мутаций, химическое расщепление сайтов ошибочного спаривания, масс-спектрометрию или секвенирование ДНК, в том числе минисеквенирование.

Подходящие методики выявления мутаций включают методики с использованием амплификационной системы для идентификации мутаций (ARMS), амплификационной системы для идентификации мутаций с линейным удлинением (ALEX), системы конкурентного праймирования олигонуклеотидами (COPS), Taqman, молекулярных маяков, полиморфизма длин рестрикционных

фрагментов (RFLP), а также ПЦР с введением сайтов рестрикции и резонансного переноса энергии флуоресценции (FRET).

В конкретных вариантах осуществления способ, используемый для определения нуклеотида(нуклеотидов) в биомаркерном гене, выбран из аллель-специфической амплификации (аллель-специфической ПЦР), такой как амплификационная система для идентификации мутаций (ARMS), секвенирования, аллельного дискриминантного анализа, гибридизации, полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (RFLP) или анализа по методу лигирования олигонуклеотидных зондов (OLA).

В определенных вариантах осуществления гибридизацию с аллель-специфическими зондами можно проводить с помощью: (1) аллель-специфических олигонуклеотидов, связанных с твердой фазой (например, стеклом, кремнием, нейлоновыми мембранами) в растворе с меченной пробой, как, например, во многих применениях ДНК-чипов; или (2) связанного образца (часто клонированной ДНК или ДНК, амплифицированной с помощью ПЦР) в растворе с мечеными олигонуклеотидами (либо аллель-специфическими, либо короткими, чтобы обеспечить секвенирование путем гибридизации). В диагностические тесты может быть включен набор вариаций, часто на твердой подложке, что позволяет одновременно определять больше одной вариации. Такие гибридизационные зонды хорошо известны из уровня техники (см., например, Green & Sambrook, Eds., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, (2012, 4-ое издание, том 1-3, ISBN 9781936113422), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, Нью-Йорк) и могут охватывать два или более сайтов с вариациями.

Таким образом, в одном варианте осуществления выявление наличия или отсутствия по меньшей мере одной мутации предусматривает приведение нуклеиновой кислоты ER α , содержащей предполагаемый сайт мутации, в контакт с по меньшей мере одним зондом на основе нуклеиновой кислоты. В условиях избирательной гибридизации зонд предпочтительно гибридизуется с последовательностью нуклеиновой кислоты, содержащей сайт с вариацией и содержащей комплементарные нуклеотидные основания в сайте с вариацией. Гибридизацию можно выявлять с помощью детектируемой метки с использованием меток, известных специалисту в данной области техники. Такие метки включают без ограничения радиоактивные, флуоресцентные, окрашивающие и ферментные метки.

В другом варианте осуществления выявление наличия или отсутствия по меньшей мере одной мутации предусматривает приведение нуклеиновой кислоты ER α , содержащей предполагаемый сайт мутации, в контакт с по меньшей мере одним праймером на основе нуклеиновой кислоты. В условиях избирательной гибридизации праймер предпочтительно гибридизуется с последовательностью нуклеиновой кислоты, содержащей сайт с вариацией и содержащей комплементарные нуклеотидные основания в сайте с вариацией.

Олигонуклеотиды, используемые в качестве праймеров для специфической амплификации, могут содержать нуклеотидное основание, комплементарное в отношении рассматриваемой мутации, в центре молекулы (так, что амплификация зависит от дифференциальной гибридизации; см., например, Gibbs, et

al., 1989. *Nucl. Acids Res.*, 17, 2437-248) или на самом краю 3'-конца одного праймера, где, при соответствующих условиях, ошибочное спаривание оснований может предотвратить или уменьшить осуществляемое полимеразой удлинение цепи (см., например, Prossner, 1993, *Tibtech*, 11 238).

В еще одном варианте осуществления выявление наличия или отсутствия по меньшей мере одной мутации предусматривает секвенирование по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты и сравнение полученной последовательности с известной последовательностью нуклеиновой кислоты дикого типа.

Альтернативно наличие или отсутствие по меньшей мере одной мутации предусматривает определение последовательности по меньшей мере одной нуклеиновой кислоты с помощью масс-спектрометрии.

В одном варианте осуществления выявление наличия или отсутствия по меньшей мере одной вариации в нуклеиновой кислоте предусматривает осуществление полимеразной цепной реакции (ПЦР). Целевую последовательность нуклеиновой кислоты, содержащую предполагаемую вариацию, амплифицируют, и определяют нуклеотидную последовательность амплифицированной нуклеиновой кислоты. Определение нуклеотидной последовательности амплифицированной нуклеиновой кислоты предусматривает секвенирование по меньшей мере одного сегмента нуклеиновой кислоты. Альтернативно продукты амплификации можно анализировать любым способом, пригодным для разделения продуктов амплификации в соответствии с их размером, включая автоматический и ручной гель-электрофорез и т. п.

Мутации в геномной нуклеиновой кислоте преимущественно выявляют с помощью методик, основанных на изменении подвижности амплифицированных фрагментов нуклеиновой кислоты. Например, в Chen et al., *Anal Biochem* 1996, 239, 61-9, описано выявление мутаций одиночных оснований с помощью анализа конкурентного изменения подвижности. Кроме того, в продажу поступают системы для анализа, основанные на методике Marcelino et al., *BioTechniques* 1999, 26, 1134-1148.

В конкретном примере для выявления мутаций можно применять капиллярный гетеродуплексный (гибридизационный) анализ, основанный на изменении подвижности дуплексных нуклеиновых кислот в капиллярных системах в результате наличия ошибочного спаривания оснований.

Для получения из образцов нуклеиновых кислот для анализа обычно требуется амплификация нуклеиновых кислот. Многие способы амплификации основаны на ферментативной цепной реакции (такой как полимеразная цепная реакция, лигазная цепная реакция или самоподдерживающаяся репликация последовательностей) или на репликации всего вектора, в который было произведено клонирование, или его части. Предпочтительно амплификация в соответствии с настоящим описанием представляет собой экспоненциальную амплификацию, примером которой является полимеразная цепная реакция.

В литературе описано много методов амплификации мишеней и сигналов, например, общие обзоры этих способов приведены в Landegren, U., et al., *Science*, 1988 242, 229-237 и Lewis, R., *Genetic Engineering News* 1990, 10, 54-55. Такие способы амплификации можно применять в способах в

соответствии с описанием, представленным авторами настоящего изобретения, и они включают полимеразную цепную реакцию (ПЦР), ПЦР *in situ*, реакцию амплификации с лигазой (LAR), гибридизацию с лигазой, репликазу Q β -бактериофага, транскрипционно-опосредованную амплификационную систему (TAS), геномную амплификацию с секвенированием транскрипта (GAWTS), амплификацию, основанную на последовательности нуклеиновых кислот (NASBA), и гибридизацию *in situ*. Праймеры, подходящие для применения в различных методиках амплификации, можно получать согласно способам, известным из уровня техники.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) представляет собой способ амплификации нуклеиновых кислот, описанный, среди прочего, в патентах США №№ 4683195 и 4683202. ПЦР состоит из повторяющихся циклов реакций удлинения праймеров, вызываемых ДНК-полимеразой. ДНК-мишень подвергается тепловой денатурации, и два олигонуклеотида, которые расположены с обоих концов последовательности-мишени на противоположных цепях ДНК, подлежащей амплификации, гибридизируются. Эти олигонуклеотиды становятся праймерами для применения с ДНК-полимеразой. ДНК копируется путем удлинения праймера с получением второй копии обеих цепей. Путем повторения цикла тепловой денатурации, гибридизации и удлинения праймеров ДНК-мишень можно амплифицировать в миллион или более раз приблизительно за два-четыре часа. ПЦР представляет собой инструмент молекулярной биологии, который необходимо применять в сочетании с методикой выявления для определения результатов амплификации. Преимущество ПЦР заключается в том, что она повышает чувствительность путем амплификации количества ДНК-мишеней в от 1 миллиона до 1 миллиарда раз в течение примерно 4 часов. ПЦР можно применять для амплификации любой известной нуклеиновой кислоты в целях диагностики (Mok et al., *Gynaecologic Oncology*, 1994, 52: 247-252).

Методику аллель-специфической амплификации, такую как амплификационная система для идентификации мутаций (ARMSTM) (Newton et al., *Nucleic Acids Res.*, 1989, 17, 2503-2516), также можно применять для выявления мутаций одиночных оснований. В соответствующих условиях ПЦР-амплификации для предпочтительной амплификации абсолютно совпадающих аллелей (Newton et al., 1989, выше) достаточно ошибочного спаривания пары оснований, происходящего на 3'-конце праймера, что позволяет различать близкородственные молекулы. Амплификационная система, в которой применяются описанные выше праймеры, основывается на том, что олигонуклеотиды с ошибочно спаренными остатками на 3'-конце не будут выполнять функцию праймеров при ПЦР в соответствующих условиях. Эта амплификационная система позволяет проводить генотипирование исключительно путем исследования реакционных смесей после электрофореза в агарозном геле.

Анализ продуктов амплификации можно осуществлять с помощью любого способа, способного обеспечивать разделение продуктов амплификации в соответствии с их размером, в том числе с помощью гель-электрофореза в автоматическом и ручном режиме, масс-спектрометрии и т. п.

Способы выделения, амплификации и анализа нуклеиновой кислоты являются обычными для специалиста в данной области, и примеры протоколов могут быть найдены, например, в Green & Sambrook, Eds., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, (2012, 4-е издание, том 1-3, ISBN

9781936113422), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. Особенно полезным источником протоколов для способов, применяемых в ПЦР-амплификации, является PCR (Basics: From Background to Bench), M. J. McPherson, S. G. Mailer, R. Beynon, C. Howe, Springer Verlag; 1-е издание (15 октября 2000 г.), ISBN: 0387916008.

5 В настоящем описании также предусмотрены наборы для прогнозирования и диагностики, содержащие "вырожденные" праймеры для амплификации целевой последовательности нуклеиновой кислоты из гена ER α и инструкции, включающие протокол амплификации и анализ результатов. Альтернативно набор может также содержать буферы, ферменты и контейнеры для осуществления амплификации и анализа продуктов амплификации. Набор может также быть компонентом набора для
10 скрининга или диагностики, содержащего другие инструменты, такие как ДНК-микроматрицы или другие подложки. Предпочтительно набор также предусматривает одну или несколько матриц с контролями, такими как нуклеиновые кислоты, выделенные из образцов нормальной ткани, и/или ряды образцов, представляющие различные вариации в эталонных генах.

В одном варианте осуществления в наборе предусмотрены две или более пары праймеров,
15 причем каждая пара пригодна для амплификации отдельного участка эталонного гена (ER α) (каждый участок представляет собой сайт возможной вариации), с обеспечением, таким образом, набора для анализа в биологическом образце экспрессии нескольких вариаций в гене в одной реакции или в нескольких параллельных реакциях.

Праймеры в наборах могут быть мечеными, например флуоресцентно мечеными, для
20 способствования детектированию продуктов амплификации и последующего анализа вариаций в нуклеиновой кислоте. В наборе может быть также предусмотрено выявление более чем одной вариации за один анализ. Поэтому комбинированный набор будет содержать праймеры, пригодные для амплификации различных сегментов эталонного гена. Праймеры можно метить дифференциально, например, с использованием различных флуоресцентных меток, чтобы дифференцировать различные
25 вариации.

В другом аспекте в настоящем описании предусмотрен способ лечения пациента, страдающего раком, включающий присвоение гену ER α в опухолевых клетках пациента статуса мутантного гена или гена дикого типа и, если ген ER α является мутантным, – введение пациенту эффективного количества соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA).

30 Применяемые в данном документе термины "эффективный" и "эффективность" охватывают как фармакологическую эффективность, так и физиологическую безопасность. Фармакологическая эффективность относится к способности лечения обеспечивать желаемый биологический эффект у пациента. Физиологическая безопасность относится к уровню токсичности или другим неблагоприятным физиологическим эффектам на клеточном уровне, на уровне органов и/или организма в целом (часто
35 называемым побочными эффектами), возникающим в результате введения терапевтического средства. "Менее эффективный" означает, что лечение приводит к терапевтически менее значимому уровню

фармакологической эффективности и/или терапевтически более высокому уровню неблагоприятных физиологических эффектов.

В соответствии с другим аспектом настоящего описания предусмотрено применение соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения пациента, страдающего от рака, опухолевые клетки которого были идентифицированы как содержащие мутантный ген ER α .

В соответствии с другим аспектом настоящего описания предусмотрено соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемая соль для лечения видов рака, при которых опухолевые клетки идентифицированы как несущие мутантный ген ER α .

В соответствии с другим аспектом настоящего описания предусмотрен способ лечения видов рака, при которых опухолевые клетки идентифицированы как несущие мутантный ген ER α , включающий введение эффективного количества соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA) или его фармацевтически приемлемой соли.

В еще нескольких дополнительных вариантах осуществления настоящее описание относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IZ) или (IZA), предназначенной для применения в предупреждении и лечении рака с опухолевыми клетками, идентифицированными как несущие мутантный ген ER α .

Применительно ко всем вышеприведенным аспектам определяемые/выявляемые мутантные формы ER α являются таковыми по любым положениям во всем гене.

Применительно ко всем вышеприведенным аспектам, при применении в качестве примера такой опухоли, как рак молочной железы, конкретными определенными/выявленными мутантными формами ER α являются формы с мутациями в положениях Ser463Pro, Val543Glu, Leu536Arg, Tyr537Ser, Tyr537Asn и Asp538Gly.

Примеры

Настоящее описание далее будет проиллюстрировано в следующих примерах, в которых, как правило, придерживались следующего:

- (i) Операции проводили при температуре окружающей среды, т. е. в диапазоне 17-25°C и в атмосфере инертного газа, такого как азот, если не указано иное.
- (ii) Выпаривание проводили путем ротационного выпаривания или с использованием оборудования Genevac или испарителя Biotage v10 *in vacuo*, а процедуры выделения продукта проводили после удаления остаточных твердых веществ путем фильтрации.
- (iii) Операции очистки с помощью флэш-хроматографии осуществляли на автоматизированной системе Teledyne Isco CombiFlash Rf или Teledyne Isco CombiFlash Companion с применением предварительно заполненных диоксидом кремния колонок RediSep Rf Gold (20-40 мкм, сферические частицы), картриджей GraceResolv (диоксид кремния Davisil) или картриджей Silicycle (40-63 мкм).
- (iv) Препаративную хроматографию проводили на устройстве для препаративной HPLC Gilson с UV-системой сбора или посредством сверхкритической жидкостной хроматографии, осуществляемой на устройстве Waters Prep 100 SFC-MS с MS- и UV-системой сбора или на устройстве Thar MultiGram III SFC с UV-системой сбора.
- (v) Хиральную препаративную хроматографию проводили на устройстве Gilson с UV-системой сбора (233 инжектор/коллектор фракций, 333 и 334 насосы, 155 UV-детектор) или на устройстве Varian Prep Star (2 x SD1 насосы, 325 UV-детектор, 701 коллектор фракций) с насосом, работающим с инжектором Gilson 305.
- (vi) Значения выхода, при наличии, не обязательно были достижимым максимумом.
- (vii) Обычно структуры конечных продуктов формулы (I) подтверждали с помощью спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР); значения химического сдвига при ЯМР измеряли по дельта-шкале [спектры протонного магнитного резонанса определяли с помощью устройства Bruker Avance 500 (500 МГц) или Bruker Avance 400 (400 МГц)]; измерения проводили при температуре окружающей среды, если не указано иное; были использованы следующие сокращения: s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; m, мультиплет; dd, дублет дублетов; ddd, дублет дублета дублетов; dt, дублет триплетов; bs, широкий сигнал.
- (viii) Обычно также определяли характеристики конечных продуктов формулы (I) с помощью масс-спектропии после жидкостной хроматографии (LCMS или UPLC); UPLC проводили с применением Waters UPLC, оснащенного масс-спектрометром Waters SQ (температура колонки 40, UV = 220-300 нм, масс-спектрометрия = ESI с переключением положительного/отрицательного заряда) при скорости потока 1 мл/мин. с применением системы растворителей от 97% А + 3% В до 3% А до 97% В за 1,50 мин. (общее время цикла с уравниванием до исходных условий и т. д. 1,70 мин.), где А = 0,1% муравьиная кислота в воде (для работы с кислотой) или 0,1% аммиак в воде (для работы с основанием), В = ацетонитрил. Для кислотного анализа применяемая колонка представляла собой Waters

Acquity HSS T3, 1,8 мкм, 2,1 x 50 мм, для основного анализа применяемая колонка представляла собой Waters Acquity BEH 1,7 мкм, 2,1 x 50 мм; LCMS проводили с применением системы Waters Alliance HT (2795), оснащенной масс-спектрометром Waters ZQ ESCi и колонкой Phenomenex Gemini –NX (50 x 2,1 мм, 5 мкм) при скорости потока 1,1 мл/мин. от 95% А до 95% В за 4 мин. с удержанием 0,5 мин.

- 5 Модификатор поддерживали на постоянном уровне 5% С (50:50 ацетонитрил:вода 0,1% муравьиная кислота) или D (50:50 ацетонитрил:вода 0,1% гидроксид аммония (0,88 SG) в зависимости от того, был ли способ кислотным или основным.

(ix) Ионообменную очистку обычно осуществляли с применением картриджа SCX-2 (Biotage, диоксид кремния, функционализированный пропиルスльфоновой кислотой. Изготовленный с применением трифункционального силана. Без блокирования конечных групп).

(x) Чистоту промежуточного соединения оценивали с помощью тонкослойной хроматографии, масс-спектрометрического, HPLC- (высокоэффективной жидкостной хроматографии) и/или ЯМР-анализа.

(xi) Прекатализатор 3-го поколения RockPhos поставлялся Strem Chemicals Inc. и Sigma-
15 Aldrich.

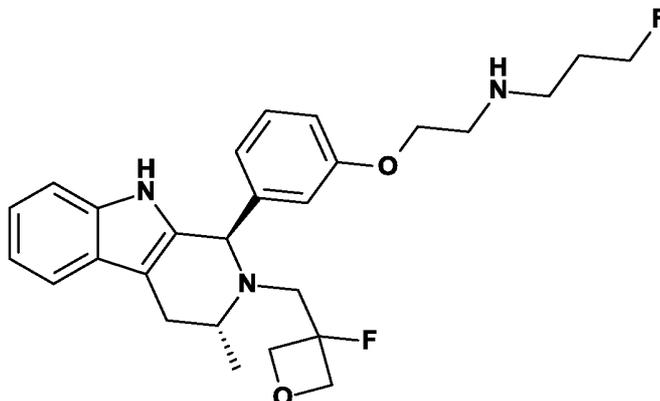
(xii) Применяли следующие сокращения:

AcOH	уксусная кислота
водн.	водный
Прекатализатор 3-го поколения 20 Brettphos	[(2-ди-циклогексилфосфино-3,6- диметокси- 2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'- бифенил)]палладия(II) метансульфонат
Cbz	бензилоксикарбамат
CDCl ₃	дейтерохлороформ
25 Конц.	концентрированный
DCM	дихлорметан
DIPEA	диизопропилэтиламин
DMF	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
30 EtOAc	этилацетат
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
35 Прекатализатор 3-го поколения RockPhos	[(2-ди- <i>трет</i> -бутилфосфино-3- метокси-6- метил-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2- (2-аминобифенил)]палладия(II)

	метансульфонат
к. т.	комнатная температура
насыщ.	насыщенный
раств.	раствор
5 TBAF	фторид тетра-н-бутиламмония
TBDMS	<i>трет</i> -бутилдиметилсилил
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
Прекатализатор 2-го поколения	хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-
10 Xphos	триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'- бифенил)]палладий(II)

Пример 1

15 **3-Фтор-N-(2-(3-((1R,3R)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенокси)этил)пропан-1-амин**



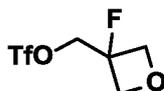
2,2,2-Трифторуксусную кислоту (0,33 мл, 4,35 ммоль) добавляли к перемешанному раствору *трет*-бутил-
(2-(3-((1R,3R)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-
ил)фенокси)этил(3-фторпропил)карбамата (67 мг, 0,12 ммоль) в DCM (3,3 мл) при -5°C в атмосфере
20 азота. Полученную смесь перемешивали при -5°C в течение 1 часа. Осторожно добавляли насыщенный
раствор NaHCO₃ (5 мл) и смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 10 мл). Объединенные
органические вещества высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта.
Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters SunFire, 5 мк
диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 1% NH₃) и
25 MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимые
соединения, выпаривали до сухого состояния с получением 3-фтор-N-(2-(3-((1R,3R)-2-((3-фтороксетан-3-
ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенокси)этил)пропан-1-амин (35 мг,
63%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 22°C): 1,16 (3H, d), 1,83 - 1,95 (2H, m),

2,60 (1H, dd), 2,77 - 2,86 (3H, m), 2,88 - 3 (3H, m), 3,10 - 3,21 (1H, m), 3,29 - 3,39 (1H, m), 3,98 - 4,05 (2H, m), 4,40 (1H, dd), 4,48 (1H, t), 4,58 (1H, t), 4,59 - 4,74 (2H, m), 4,82 (1H, dd), 4,97 (1H, s), 6,78 - 6,83 (2H, m), 6,87 (1H, d), 7,10 - 7,23 (3H, m), 7,27 - 7,30 (1H, m), 7,54 (1H, d), 7,61 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 470.

5

Трет-бутил-(2-(3-((1*R*,3*R*)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)феноксипропил)карбамат, применяемый в качестве исходного материала, получали, как описано далее.

10 Получение (3-фтороксетан-3-ил)метилтрифторметансульфоната

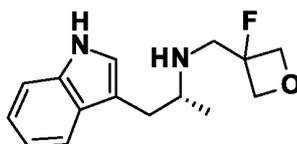


15

2,6-Лутидин (0,441 мл, 3,79 ммоль) добавляли к перемешанному раствору (3-фтороксетан-3-ил)метанола (335 мг, 3,16 ммоль) в безводном DCM (15 мл) при -10°C. Затем ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (0,560 мл, 3,32 ммоль) добавляли по каплям с помощью шприца в течение 3 минут и обеспечивали перемешивание реакционной смеси при -10°C в течение 40 минут. Охлаждающую баню удаляли и раствор последовательно промывали с помощью холодного водного раствора HCl (1 н.; 2 x 5 мл) и насыщенного водного раствора NaHCO₃ (2 x 5 мл), затем высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Высушивание под вакуумом обеспечивало получение (3-фтороксетан-3-ил)метилтрифторметансульфоната (431 мг, 57%) в виде бледно-желтого масла, которое применяли без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, 27 °C) 4,53 - 4,67 (2H, m), 4,79 - 4,95 (4H, m).

20

Получение (R)-N-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-1-(1*H*-индол-3-ил)пропан-2-амин



25

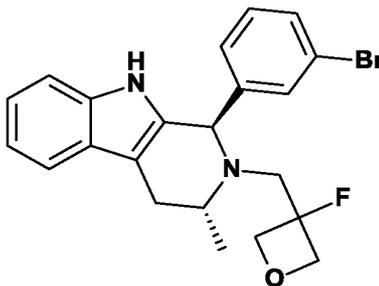
Раствор (3-фтороксетан-3-ил)метилтрифторметансульфоната (431 мг, 1,81 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли по каплям к перемешанному раствору (*R*)-1-(1*H*-индол-3-ил)пропан-2-амин (287 мг, 1,65 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,345 мл, 1,97 ммоль) в DCM (7 мл) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь перемешивали в течение 8 часов, а затем разбавляли с помощью DCM и промывали водой. Фазы разделяли и органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 30 до 100% EtOAc в гексанах. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением (*R*)-*N*-((3-

30

фтороксетан-3-ил)метил)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амин (384 мг, 89%) в виде бесцветной смолы. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , 27 °C) 1,12 (3H, d), 2,82 (2H, dd), 2,95 - 3,07 (3H, m), 3,12 (1H, t), 4,49 (2H, ddd), 4,67 (1H, dd), 4,70 - 4,78 (1H, m), 6,92 (1H, d), 7,05 - 7,14 (1H, m), 7,18 (1H, td), 7,29 (1H, d), 7,59 (1H, d), 8,34 (1H, br s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 263.

5

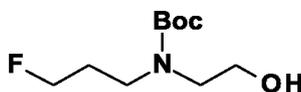
Получение (1R,3R)-1-(3-бромфенил)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индола



10 Уксусную кислоту (1,0 мл) добавляли к перемешанному раствору (*R*)-*N*-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амин (700 мг, 2,67 ммоль) и 3-бромбензальдегида (311 мкл, 2,67 ммоль) в толуоле (9,3 мл). Полученную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли между DCM (50 мл) и 1 М NaOH (25 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (1*R*,3*R*)-1-(3-бромфенил)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индола (809 мг, 71%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , 27°C): 1,18 (3H, d), 2,60 (1H, dd), 2,79 (1H, dd), 2,92 (1H, t), 3,18 (1H, dd), 3,23 - 3,30 (1H, m), 4,37 (1H, dd), 4,69 (2H, ddd), 4,86 (1H, dd), 5,02 (1H, s), 7,11 - 7,23 (4H, m), 7,31 (1H, d), 7,35 (1H, s), 7,40 (1H, dd), 7,55 (1H, d), 7,64 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 429.

20

Получение трет-бутил-3-фторпропил(2-гидроксиэтил)карбамата

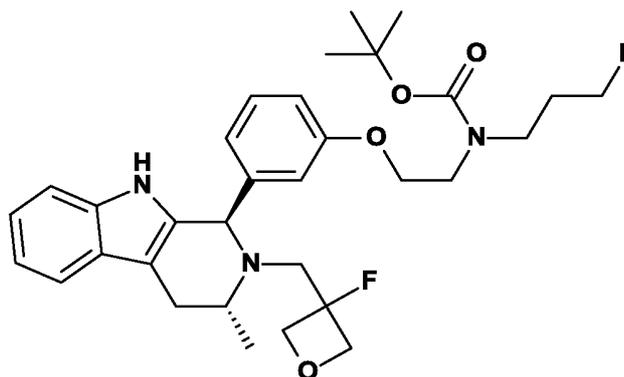


25

Раствор 1-йод-3-фторпропана (7,0 г, 37 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли к суспензии этаноламина (4,50 мл, 74,5 ммоль) и карбоната калия (25,7 г, 186 ммоль) в ацетонитриле (60 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов и затем разбавляли с помощью DCM (20 мл). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли ди-*tert*-бутилдикарбонат (19,0 мл, 81,9 ммоль). Смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 4% метанола в DCM, с получением *трет*-бутил-(3-фторпропил)(2-гидроксиэтил)карбамата (3,82 г, 46%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): 1,4 (9H, s), 1,70 - 2,00 (2H, m), 3,10 - 3,20 (2H, m), 3,30 (2H, d), 3,50 (2H, d), 4,30 - 4,60 (2H, m), 4,60 (1H, br t). *масса/заряд*: ES+ [M+Na]⁺ 244.

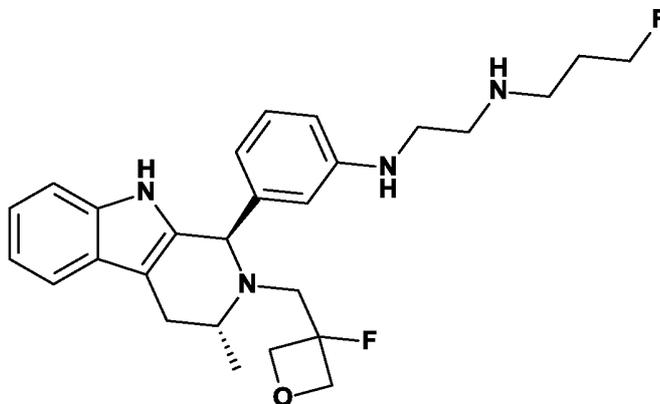
Получение трет-бутил-(2-(3-((1R,3R)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенокси)этил)(3-фторпропил)карбамата



10

(1R,3R)-1-(3-бромфенил)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол (100 мг, 0,23 ммоль), карбонат цезия (190 мг, 0,58 ммоль) и RockPhos 3-го поколения (19,75 мг, 0,02 ммоль) загружали в колбу и колбу вакуумировали и снова заполняли ее азотом 3 раза. Добавляли раствор *трет*-бутил-(3-фторпропил)(2-гидроксиэтил)карбамата (103 мг, 0,47 ммоль) в дегазированном толуоле (0,78 мл) и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 16 часов. После охлаждения реакционную смесь разделяли между водой (20 мл) и EtOAc (20 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 0-50% этилацетата в гептане. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали *in vacuo* с получением *трет*-бутил-(2-(3-((1R,3R)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенокси)этил)(3-фторпропил)карбамата (77 мг, 58%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C): 1,16 (3H, d), 1,35 - 1,51 (9H, m), 1,97 (2H, s), 2,52 - 2,65 (1H, m), 2,84 (1H, dd), 2,88 - 2,98 (1H, m), 3,15 (1H, dd), 3,32 - 3,44 (3H, m), 3,49 - 3,60 (2H, m), 3,97 - 4,09 (2H, m), 4,40 (2H, dd), 4,50 (1H, s), 4,57 - 4,66 (1H, m), 4,65 - 4,73 (1H, m), 4,75 - 4,84 (1H, m), 4,95 (1H, s), 6,76 - 6,84 (2H, m), 6,86 (1H, d), 7,09 - 7,18 (2H, m), 7,20 (1H, t), 7,28 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,66 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 570.

25

Пример 2**N-1-(3-((1R,3R)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)-N-2-(3-фторпропил)этан-1,2-диамин**

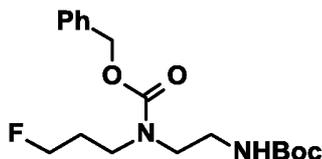
- 5 Бензил-(2-((3-((1R,3R)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)амино)этил(3-фторпропил)карбамат (55 мг, 0,09 ммоль) и 10% палладий на угле (19,4 мг, 0,02 ммоль) в этаноле (1 мл) перемешивали в атмосфере водорода при 21°C в течение 30 минут. Смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и твердые вещества фильтровали через целит с промыванием осадка на фильтре с помощью DCM (10 мл). Объединенные органические вещества объединяли и
- 10 концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters SunFire, 5 мк диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 1% NH₃) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимые соединения, выпаривали до сухого состояния с получением N1-(3-((1R,3R)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)-N2-(3-фторпропил)этан-1,2-диамина (25 мг, 59%)
- 15 в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27°C): 1,15 (3H, d), 1,79 - 1,92 (2H, m), 2,59 (1H, dd), 2,75 (2H, t), 2,82 - 3,00 (4H, m), 3,06 - 3,20 (3H, m), 3,36 - 3,45 (1H, m), 4,05 (1H, s), 4,39 - 4,49 (2H, m), 4,54 - 4,64 (2H, m), 4,69 (1H, dd), 4,78 (1H, dd), 4,88 (1H, s), 6,51 - 6,57 (2H, m), 6,62 (1H, d), 7,08 - 7,18 (3H, m), 7,26 (1H, s), 7,53 (1H, d), 7,57 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 469.

20

Бензил-(2-((3-((1R,3R)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)амино)этил(3-фторпропил)карбамат, применяемый в качестве исходного материала, получали, как описано далее.

Получение бензил-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил(3-фторпропил)карбамата

25

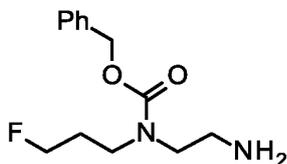


Раствор 1-йод-3-фторпропана (3,52 г, 18,7 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли к суспензии *tert*-бутил-(2-аминоэтил)карбамата (5,0 г, 31 ммоль) и карбоната калия (8,63 г, 62,4 ммоль) в ацетонитриле (30 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и затем фильтровали.

- 5 Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем добавляли DCM (50 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли DIPEA (7,10 мл, 40,7 ммоль) с последующим медленным добавлением по каплям бензилхлорформиата (4,56 мл, 32,0 ммоль). После завершения добавления ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством
- 10 флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 80% этилацетата в гексане, с получением бензил-(2-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)этил)(3-фторпропил)карбамата (2,1 г, 21%) в виде масла. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, 27°C): 1,37 (9H, s), 1,74 - 1,98 (2H, m), 3,01 - 3,13 (2H, m), 3,19 - 3,41 (4H, m), 4,29 - 4,63 (2H, m), 5,07 (2H, s), 6,88 (1H, br. s), 7,30 - 7,39 (5H, m).

15

Получение бензил-(2-аминоэтил)(3-фторпропил)карбамата

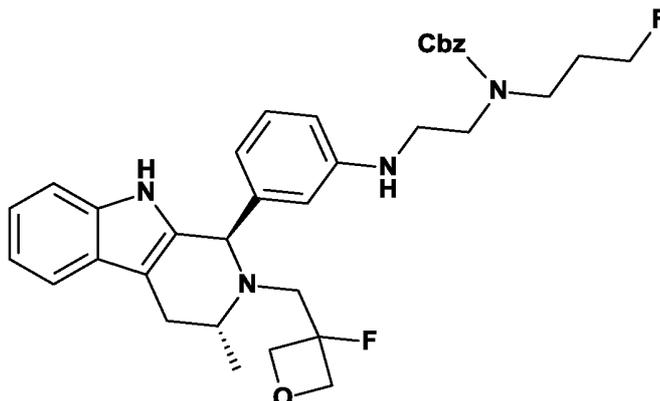


- Трифторуксусную кислоту (3,48 мл, 45,1 ммоль) добавляли к раствору бензил-(2-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)этил)(3-фторпропил)карбамата (1,6 г, 4,5 ммоль) в DCM (16 мл) и перемешивали
- 20 при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил-(2-аминоэтил)(3-фторпропил)карбамата (1,1 г, 98%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, 27°C): 1,73 - 1,98 (2H, m), 2,88 (2H, br. s), 3,37 (4H, q), 4,45 (2H, dt), 5,09 (2H, s), 6,43 (2H, br. s), 7,25 - 7,49 (5H, m).

25

Получение бензил-(2-((3-((1*R*,3*R*)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пирrido[3,4-*b*]индол-1-ил)фенил)амино)этил)(3-фторпропил)карбамата

30

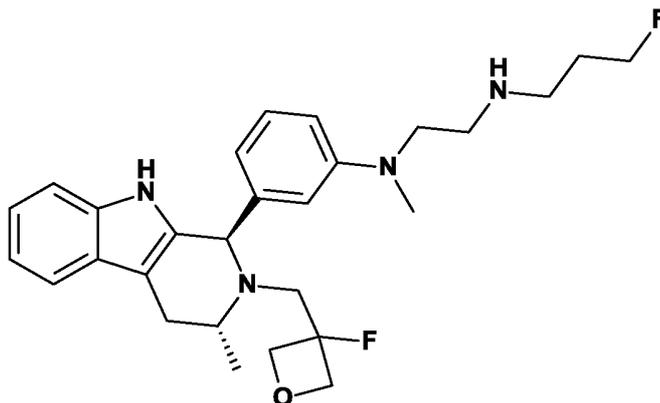


BrettPhos Pd G3 (42,2 мг, 0,05 ммоль) добавляли к дегазированной смеси (1*R*,3*R*)-1-(3-бромфенил)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индола (200 мг, 0,47 ммоль), бензил-(2-аминоэтил)(3-фторпропил)карбамата (154 мг, 0,61 ммоль) и карбоната калия (129 мг, 0,93 ммоль) в THF (4,3 мл) при 21°C. Полученную смесь нагревали до 70°C и перемешивали при 70°C в течение 16 часов. Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры, концентрировали ее при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 80% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением бензил-(2-((3-((1*R*,3*R*)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)фенил)амино)этил)(3-фторпропил)карбамата (110 мг, 39%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27°C) 1,15 (3*H*, d), 1,90 (2*H*, s), 2,59 (1*H*, dd), 2,81 - 2,99 (2*H*, m), 3,04 - 3,17 (1*H*, m), 3,19 - 3,61 (8*H*, m), 4,33 - 4,62 (4*H*, m), 4,66 - 4,91 (3*H*, m), 5,14 (2*H*, d), 6,32 - 6,70 (3*H*, m), 7,07 - 7,15 (2*H*, m), 7,23 (1*H*, d), 7,28 - 7,39 (6*H*, m), 7,49 - 7,56 (1*H*, m), 7,66 (1*H*, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 603.

15

Пример 3

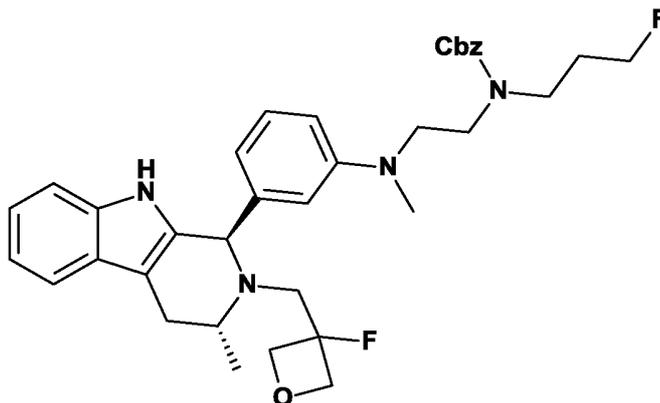
N-1-(3-((1*R*,3*R*)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)фенил)-*N*-2-(3-фторпропил)-*N*-1-метилэтан-1,2-диамин



Раствор бензил-2-((3-((1R,3R)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-
 b]индол-1-ил)фенил)(метил)амино)этил(3-фторпропил)карбамата (55,5 мг, 0,09 ммоль) в этаноле (2 мл)
 5 гидрогенизировали в аппарате для гидрирования H-Cube с применением 30-мм картриджа, содержащего
 10% палладий на угле, при 21°C, 30 бар и скорости потока 1 мл/минуту в течение 30 минут. Смесь
 концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный
 продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters SunFire, 5 мк диоксид кремния,
 19 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 1% NH₃) и MeCN с
 10 уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимые соединения,
 выпаривали до сухого состояния с получением N1-(3-((1R,3R)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-
 2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)-N2-(3-фторпропил)-N1-метилэтан-1,2-диамина
 (1,5 мг, 3%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27°C): 1,16 (3H, d), 1,74 - 1,88
 (2H, m), 2,60 (1H, dd), 2,70 (2H, t), 2,78 (2H, t), 2,87 (1H, dd), 2,91 (3H, s), 2,92 - 2,99 (1H, m), 3,06 - 3,18
 (1H, m), 3,35 - 3,45 (3H, m), 4,40 - 4,49 (2H, m), 4,53 (1H, t), 4,60 (1H, dd), 4,69 (1H, dd), 4,78 (1H, dd), 4,90
 15 (1H, s), 6,56 (1H, d), 6,67 (1H, dd), 6,75 (1H, s), 7,07 - 7,17 (3H, m), 7,26 (1H, s), 7,52 (1H, d), 7,61 (1H, s).
 масса/заряд: ES+ [M+H]⁺ 483.

Бензил-2-((3-((1R,3R)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-
 1-ил)фенил)(метил)амино)этил(3-фторпропил)карбамат, применяемый в качестве исходного материала,
 20 получали, как описано далее.

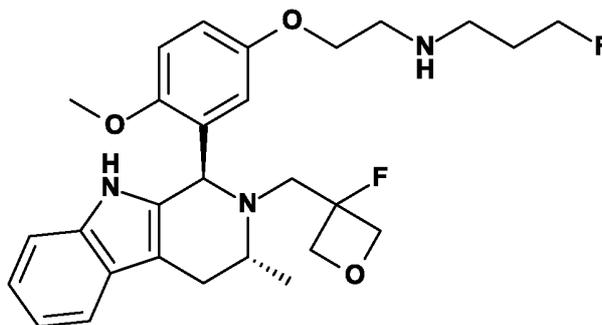
**Получение бензил-2-((3-((1R,3R)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-
 пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)(метил)амино)этил(3-фторпропил)карбамата**



Йодметан (6,25 мкл, 0,10 ммоль) добавляли к суспензии карбоната калия (18,9 мг, 0,14 ммоль) в растворе бензил-2-((3-((1*R*,3*R*)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)фенил)амино)этил(3-фторпропил)карбамата (55 мг, 0,09 ммоль) в DMF (1 мл). Полученную смесь нагревали при 50°C в течение 3 часов. Добавляли дополнительное количество йодметана (6,25 мкл, 0,10 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и воды (10 мл). Слои разделяли и органический слой промывали водой (2 x 10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл). Органический слой высушивали и концентрировали с получением бензил-2-((3-((1*R*,3*R*)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)фенил)(метил)амино)этил(3-фторпропил)карбамата (56 мг, 100%) в виде оранжевого масла, которое применяли без дополнительной очистки. *Масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 617.

Пример 4

3-Фтор-N-(2-((3-((1*R*,3*R*)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)-4-метоксифенокси)этил)пропан-1-амин



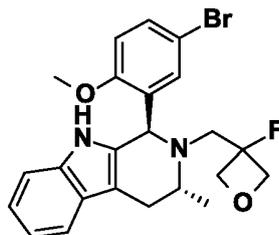
Трет-бутил-2-(3-((1*R*,3*R*)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)-4-метоксифенокси)этил(3-фторпропил)карбамат (220 мг, 0,37 ммоль) растворяли в DCM (3,5 мл) и обрабатывали с помощью TFA (0,28 мл, 3,7 ммоль) по каплям. Обеспечивали перемешивание реакционной смеси при комнатной температуре в течение 5 часов и затем концентрировали ее при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в EtOAc, промывали с помощью насыщенного

водного раствора NaHCO_3 , высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством HPLC (колонка Xbridge C18, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 100 мм в длину, 20 мл/мин.) с элюированием с помощью от 50 до 80% ацетонитрила в воде, содержащей 0,2% NH_4OH (pH 10), в течение 6 минут. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-фтор-*N*-(2-(3-
5 ((1*R*,3*R*)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)-4-метоксифенокси)этил)пропан-1-амин (183 мг, 60%) в виде белой пены. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, 27 °C): 1,07 (3H, d), 1,53 - 1,79 (3H, m), 2,52 - 2,60 (2H, m), 2,62 - 2,89 (4H, m), 3,03 - 3,36 (3H, m), 3,75 (2H, t), 3,80 (3H, s), 4,38 - 4,74 (4H, m), 4,42 (2H, dt), 5,36 (1H, s), 6,13 (1H, d), 6,82 (1H, dd), 6,94 (3H, s), 7,16 -
10 7,23 (1H, m), 7,43 (1H, d), 10,50 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 500.

Трет-бутил-(2-(3-((1*R*,3*R*)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)-4-метоксифенокси)этил)(3-фторпропил)карбамат, применяемый в качестве исходного материала, получали, как описано далее.

15

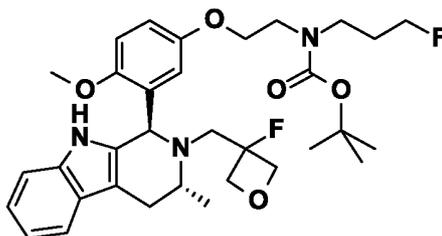
Получение (1*R*,3*R*)-1-(5-бром-2-метоксифенил)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индола



(*R*)-*N*-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-1-(1*H*-индол-3-ил)пропан-2-амин (346 мг, 1,32 ммоль; полученный в соответствии с процедурой по примеру 1) и 5-бром-2-метоксибензальдегид (265 мг, 1,23 ммоль) растворяли в толуоле (6,0 мл). Добавляли уксусную кислоту (0,67 мл) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 18 часов. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и нейтрализовали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO_3 . Слои разделяли и органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в гексанах. Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением (1*R*,3*R*)-1-(5-бром-2-метоксифенил)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индола (513 мг, 91%) в виде светло-желтой пены. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, 27 °C): 1,09 (3H, d), 2,52 - 2,61 (1H, m), 2,62 - 2,88 (2H, m), 3,06 - 3,29 (2H, m), 3,87 (3H, s), 4,34 - 4,79 (4H, m), 5,38 (1H, s), 6,61 (1H, d), 6,94 - 7,09 (3H, m), 7,19 - 7,27 (1H, m), 7,39 - 7,51 (2H, m), 10,56 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 459.

30

Получение *трет*-бутил-(2-(3-((1*R*,3*R*)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)-4-метоксифенокси)этил)(3-фторпропил)карбамата

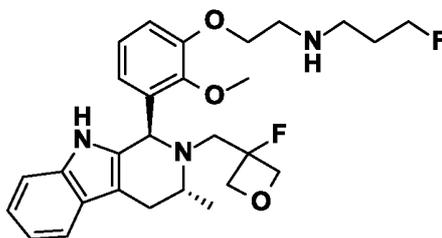


- (1*R*,3*R*)-1-(5-бром-2-метоксифенил)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-
- 5 пиридо[3,4-*b*]индол (250 мг, 0,54 ммоль), *трет*-бутил-(3-фторпропил)(2-гидроксиэтил)карбамат (181 мг, 0,82 ммоль) и карбонат цезия (355 мг, 1,09 ммоль) суспендировали в толуоле (3 мл) в высушенной в сушильном шкафу грушевидной колбе объемом 25 мл. Суспензию дегазировали (вакуумировали и заполняли азотом) и затем добавляли прекатализатор 3-го поколения RockPhos (18 мг, 0,02 ммоль). Обеспечивали наличие конденсатора для реакционной смеси и нагревали ее при 90°C в течение 3 часов.
- 10 Смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в гексанах. Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-(2-(3-((1*R*,3*R*)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-
- 15 2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)-4-метоксифенокси)этил)(3-фторпропил)карбамата (220 мг, 67%) в виде желтой пены. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, 27 °C): 1,08 (3H, d) 1,17 - 1,39 (9H, m), 1,61 - 1,86 (2H, m), 2,53 - 2,63 (1H, m), 2,65 - 2,90 (2H, m), 3,06 - 3,30 (4H, m), 3,32 - 3,45 (2H, m), 3,75 - 3,90 (5H, m), 4,31 (2H, dt), 4,42 - 4,76 (4H, m), 5,37 (1H, s), 6,13 (1H, d), 6,72 - 6,91 (1H, m), 6,91 - 7,10 (3H, m), 7,13 - 7,28 (1H, m), 7,44 (1H, d), 10,50 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]⁺ 600.

20

Пример 5

3-Фтор-*N*-(2-(3-((1*R*,3*R*)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)-2-метоксифенокси)этил)пропан-1-амин

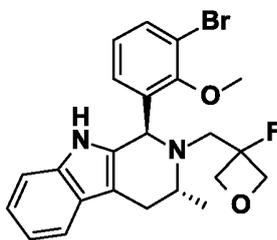


- 25 *Трет*-бутил-(2-(3-((1*R*,3*R*)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)-2-метоксифенокси)этил)(3-фторпропил)карбамат (168 мг, 0,28 ммоль) растворяли в DCM (2,5 мл) и обрабатывали с помощью TFA (0,22 мл, 2,8 ммоль) по каплям. Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в EtOAc, промывали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой (колонок Xbridge C18, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 100 мм в длину, 20 мл/мин.) с элюированием с помощью от 50 до 80% ацетонитрила в воде, содержащей 0,2% NH₄OH (pH 10), в течение 6 минут. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-фтор-*N*-(2-(3-((1*R*,3*R*)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)-2-метоксифенокси)этил)пропан-1-амин (63 мг, 45%) в виде белой пены. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, 27 °C): 1,08 (3H, d), 1,67 - 1,92 (3H, m), 2,52 - 2,63 (1H, m), 2,63 - 2,88 (4H, m), 2,91 - 2,99 (2H, br m), 3,07 - 3,35 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,97 - 4,12 (2H, m), 4,30 - 4,70 (6H, m), 5,32 (1H, s), 6,21 (1H, dd), 6,86 (1H, t), 6,91 - 7,07 (3H, m), 7,17 - 7,26 (1H, m), 7,42 (1H, d), 10,50 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]⁺ 500.

15 *Трет*-бутил-(2-(3-((1*R*,3*R*)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)-2-метоксифенокси)этил)(3-фторпропил)карбамат, применяемый в качестве исходного материала, получали, как описано далее.

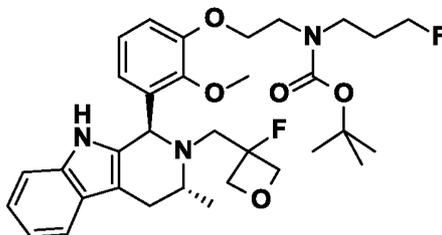
20 Получение (1*R*,3*R*)-1-(3-бром-2-метоксифенил)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индола



(*R*)-*N*-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-1-(1*H*-индол-3-ил)пропан-2-амин (345 мг, 1,32 ммоль) и 3-бром-2-метоксибензальдегид (297 мг, 1,38 ммоль) растворяли в толуоле (6 мл) и обрабатывали с помощью AcOH (0,67 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 18 часов и затем разбавляли этилацетатом. Смесь промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, слои разделяли и органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в гексанах. Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением (1*R*,3*R*)-1-(3-бром-2-метоксифенил)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индола (438 мг, 73%) в виде желтой пены. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, 27 °C): 1,11 (3 H, d) 2,53 - 2,66 (1 H, m)

2,70 - 2,93 (2 H, m) 3,16 - 3,35 (2 H, m) 3,91 (3 H, s) 4,33 - 4,75 (4 H, m) 5,36 (1 H, s) 6,63 (1 H, dd) 6,89 - 7,09 (3 H, m) 7,20 - 7,28 (1 H, m) 7,46 (1 H, d) 7,56 (1 H, dd) 10,59 (1 H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]⁺ 459.

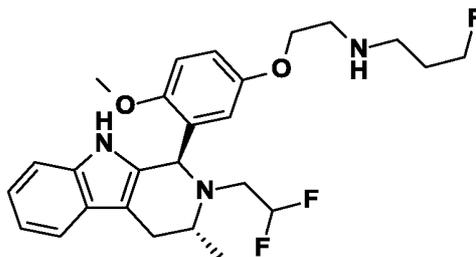
Получение трет-бутил-(2-(3-((1R,3R)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-2-метоксифенокси)этил)(3-фторпропил)карбамата



(1R,3R)-1-(3-бром-2-метоксифенил)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол (240 мг, 0,52 ммоль), трет-бутил-(3-фторпропил)(2-гидроксиэтил)карбамат (173 мг, 0,78 ммоль; полученный в соответствии с процедурой по примеру 1) и карбонат цезия (340 мг, 1,04 ммоль) суспендировали в толуоле (3 мл) в высушенной в сушильном шкафу грушевидной колбе объемом 25 мл. Суспензию дегазировали (с помощью вакуумирования и снова заполняли азотом) и затем обрабатывали с помощью прекатализатора 3-го поколения RockPhos (18 мг, 0,02 ммоль). Реакционную колбу оснащали конденсатором и нагревали при 90°C в течение 3 ч. Затем смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в гексанах. Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(2-(3-((1R,3R)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-2-метоксифенокси)этил)(3-фторпропил)карбамата (168 мг, 54%) в виде желтой пены. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, 27°C): 1,09 (3H, d), 1,41 (9H, s), 1,80 - 1,99 (2H, m), 2,53 - 2,65 (1H, m), 2,66 - 2,90 (2H, m), 3,10 - 3,36 (2H, m), 3,42 (2H, t), 3,53 - 3,70 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,06 - 4,20 (2H, br m), 4,31 - 4,72 (6H, m), 5,33 (1H, s), 6,23 (1H, dd), 6,86 (1H, t), 6,92 - 7,09 (3H, m), 7,17 - 7,28 (1H, m), 7,39 - 7,49 (1H, m), 10,52 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]⁺ 600.

Пример 6

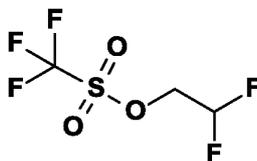
N-(2-(3-((1R,3R)-2-(2,2-дифторэтил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-4-метоксифенокси)этил)-3-фторпропан-1-амин



2,2,2-Трифторуксусную кислоту (0,5 мл, 0,13 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-(2-(3-((1*R*,3*R*)-2-(2,2-дифторэтил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)-4-метоксифенокси)этил)(3-фторпропил)карбамата (76 мг, 0,13 ммоль) в DCM (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, повторно растворяли в MeOH и наносили на предварительно увлажненный (с помощью MeOH) картридж SCX-2. Картридж промывали с помощью MeOH (50 мл) и продукт элюировали с помощью 1 М NH₃ в MeOH-растворе (30 мл). Полученный остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18, 5 мк диоксид кремния, 30 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 1% NH₃) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением N-(2-(3-((1*R*,3*R*)-2-(2,2-дифторэтил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)-4-метоксифенокси)этил)-3-фторпропан-1-амин (5,0 мг, 8%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27°C): 1,16 (3H, d), 1,77 - 1,91 (2H, m), 2,55 - 2,64 (2H, m), 2,69 - 2,8 (3H, m), 2,88 (2H, dd), 2,92 - 2,98 (1H, m), 2,98 - 3,09 (1H, m), 3,45 - 3,53 (1H, m), 3,89 (2H, t), 3,92 (3H, s), 4,44 (1H, t), 4,53 (1H, t), 5,29 (1H, s), 5,86 (1H, tdd), 6,67 (1H, d), 6,78 (1H, dd), 6,89 (1H, d), 7,07 - 7,16 (2H, m), 7,23 (1H, ddd), 7,49 - 7,54 (1H, m), 7,69 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 476.

Трет-бутил-(2-(3-((1*R*,3*R*)-2-(2,2-дифторэтил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)-4-метоксифенокси)этил)(3-фторпропил)карбамат, применяемый в качестве исходного материала, получали, как описано далее.

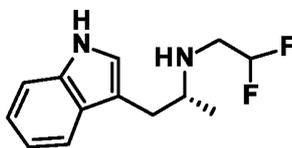
Получение 2,2-дифторэтилтрифторметансульфоната



Ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (3,97 мл, 23,5 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2,2-дифторэтан-1-ола (1,75 г, 21,3 ммоль) в DCM (40 мл при -10°C (соль/ледяная баня). Затем добавляли лутидин (2,98 мл, 25,6 ммоль) и реакцию перемешивали в течение 1 часа при -10°C. Затем реакцию гасили водой и слои разделяли. Органический слой промывали водой и затем

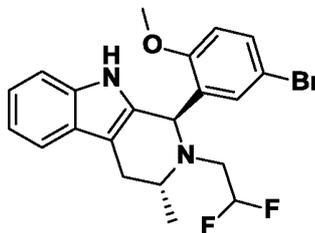
высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2,2-дифторэтилтрифторметансульфоната (3,10 г, 67,9%) в виде бесцветной жидкости. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , 27 °С) 4,57 (2H, td), 6,03 (1H, tt).

5 **Получение (R)-N-(2,2-дифторэтил)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амина**



(R)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амин (5 г, 28,69 ммоль) добавляли к раствору 2,2-дифторэтилтрифторметансульфоната (7,07 г, 33,00 ммоль) и DIPEA (7,44 мл, 43,04 ммоль) в хлороформе (100 мл) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси и концентрировали ее *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в гептане, с получением (R)-N-(2,2-дифторэтил)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амина (4,22 г, 62%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , 27 °С): 1,12 (3H, d), 2,73 - 3,17 (5H, m), 3,47 (1H, s), 5,77 (1H, tt), 7,01 (1H, d), 7,06 - 7,17 (1H, m), 7,17 - 7,23 (1H, m), 7,3 - 7,42 (1H, m), 7,59 (1H, d), 8,11 (1H, s). *масса/заряд*: ES- [M-H]⁻ 237.

Получение (1R,3R)-1-(5-бром-2-метоксифенил)-2-(2,2-дифторэтил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индола

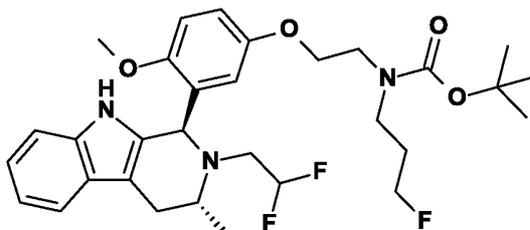


Уксусную кислоту (1,23 мл) добавляли к перемешанному раствору (R)-N-(2,2-дифторэтил)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амина (730 мг, 3,06 ммоль) и 5-бром-2-метоксибензальдегида (659 мг, 3,06 ммоль) в толуоле (11 мл). Полученную смесь нагревали при 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении, повторно растворяли в MeOH и наносили на предварительно увлажненный (с помощью MeOH) картридж SCX-2. Картридж промывали с помощью MeOH (50 мл) и продукт элюировали с помощью 1 M NH_3 в MeOH-растворе (50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 20% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,3R)-1-(5-бром-2-метоксифенил)-2-(2,2-дифторэтил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-

пиридо[3,4-*b*]индола (429 мг, 32%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , 27 °C): 1,13 (3H, d), 2,56 (1H, ddd), 2,61 - 2,75 (1H, m), 2,89 (1H, ddd), 3,02 (1H, qd), 3,33 - 3,47 (1H, m), 3,90 (3H, s), 5,25 (1H, s), 5,88 (1H, tdd), 6,81 (1H, d), 7,05 - 7,15 (3H, m), 7,16 - 7,22 (1H, m), 7,33 (1H, dd), 7,51 (1H, dd), 7,57 (1H, s). *масса/заряд*: ES- [M-H]⁻ 433.

5

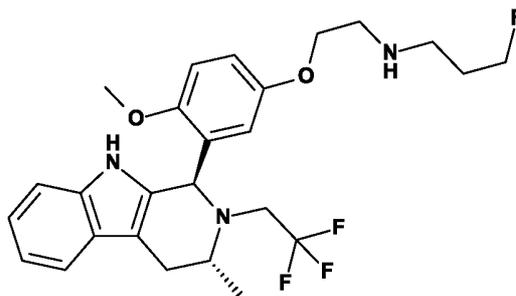
Получение *трет*-бутил-(2-(3-((1*R*,3*R*)-2-(2,2-дифторэтил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)-4-метоксифенокси)этил)(3-фторпропил)карбамата



RockPhos Pd G3 (11,6 мг, 0,01 ммоль) добавляли к дегазированной суспензии (1*R*,3*R*)-1-(5-бром-2-метоксифенил)-2-(2,2-дифторэтил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-*b*]индола (120 мг, 0,28 ммоль), *трет*-бутил-(3-фторпропил)(2-гидроксиэтил)карбамата (122 мг, 0,55 ммоль) и карбоната цезия (225 мг, 0,69 ммоль) в безводном толуоле (2,76 мл) и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водой (5 мл), разбавляли с помощью EtOAc (5 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 5 мл) и объединенные органические слои высушивали с помощью MgSO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(2-(3-((1*R*,3*R*)-2-(2,2-дифторэтил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)-4-метоксифенокси)этил)(3-фторпропил)карбамата (82 мг, 52%) в виде бесцветной смолы. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , 27°C): 1,15 (3H, d), 1,38 (9H, s), 1,79 - 1,99 (2H, m), 2,58 (1H, dd), 2,65 - 2,82 (1H, m), 2,89 - 3,11 (2H, m), 3,32 (2H, t), 3,4 - 3,53 (3H, m), 3,84 - 3,95 (5H, m), 4,22 - 4,50 (2H, m), 5,27 (1H, s), 5,70 - 6,01 (1H, m), 6,66 (1H, d), 6,76 (1H, dd), 6,88 (1H, d), 7,09 (2H, pd), 7,20 (1H, dd), 7,50 (1H, d), 7,80 (1H, s). *масса/заряд*: ES- [M-H]⁻ 574

25 **Пример 7**

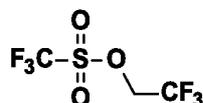
3-Фтор-N-(2-(4-метокси-3-((1*R*,3*R*)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)фенокси)этил)пропан-1-амин



К раствору *tert*-бутил-(3-фторпропил)(2-(4-метокси-3-((1*R*,3*R*)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)фенокси)этил)карбамата (62 мг, 0,10 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл, 0,10 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, повторно растворяли в MeOH и наносили на предварительно увлажненный (с помощью MeOH) картридж SCX-2 (5 г). Картридж промывали с помощью MeOH (50 мл) и продукт элюировали с помощью 1 М NH₃ в MeOH-растворе (30 мл). Полученный остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18, 5 мк диоксид кремния, 30 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 1% NH₃) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением 3-фтор-*N*-(2-(4-метокси-3-((1*R*,3*R*)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)фенокси)этил)пропан-1-амин (17 мг, 33%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27°C): 1,18 (3*H*, d), 1,77 - 1,89 (2*H*, m), 2,60 (1*H*, ddd), 2,73 (2*H*, t), 2,86 - 2,9 (2*H*, m), 2,92 - 3,02 (2*H*, m), 3,24 (1*H*, dq), 3,61 (1*H*, td), 3,90 (6*H*, m), 4,48 (2*H*, dt), 5,36 (1*H*, s), 6,76 - 6,81 (2*H*, m), 6,87 - 6,92 (1*H*, m), 7,06 - 7,15 (2*H*, m), 7,22 (1*H*, ddd), 7,48 - 7,54 (1*H*, m), 7,83 (1*H*, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 494.

tert-бутил-(3-фторпропил)(2-(4-метокси-3-((1*R*,3*R*)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)фенокси)этил)карбамат, применяемый в качестве исходного материала, получали, как описано далее.

Получение 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфоната

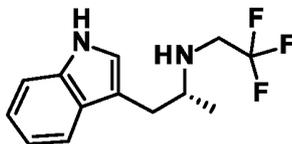


Ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (3,14 мл, 18,6 ммоль) добавляли по каплям с помощью шприца в течение 5 минут к перемешанному раствору 2,2,2-трифторэтан-1-ола (1,23 мл, 16,9 ммоль) и 2,6-диметилпиридина (2,36 мл, 20,3 ммоль) в DCM (50 мл) при -10°C. Через 2 часа реакционную смесь последовательно промывали с помощью водного раствора HCl (1 н.; 2 x 30 мл) и насыщенного водного раствора NaHCO₃ (20 мл). Органический слой затем высушивали над MgSO₄, фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении с получением 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфоната (0,92 г, 23%) в виде красного масла. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , 27 °С): 4,69 (2H, q).

Получение (R)-1-(1H-индол-3-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)пропан-2-амина

5

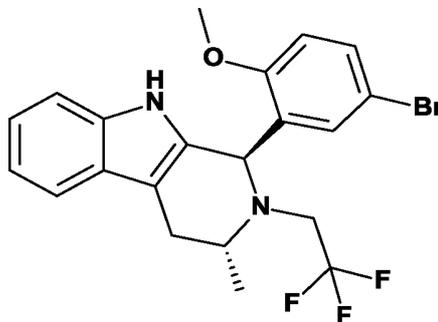


2,2,2-Трифторэтилтрифторметансульфонат (1,91 г, 13,29 ммоль) добавляли к раствору (R)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амина (2,32 г, 13,29 ммоль) и DIPEA (3,44 мл, 19,93 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) и реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 4 часов. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси и концентрировали ее *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (R)-1-(1H-индол-3-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)пропан-2-амина (2,81 г, 83%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , 27 °С): 1,14 (3H, d), 2,81 - 2,88 (2H, m), 3,11 - 3,22 (3H, m), 7,06 (1H, d), 7,12 (1H, ddd), 7,21 (1H, ddd), 7,37 (1H, dt), 7,60 (1H, ddd), 8,01 (1H, s). *масса/заряд*: ES- [M-H]⁻ 255.

15

Получение (1R,3R)-1-(5-бром-2-метоксифенил)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индола



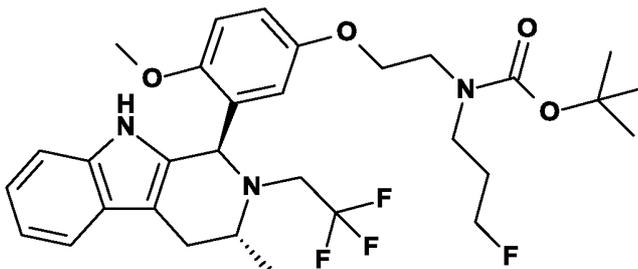
Уксусную кислоту (1,06 мл) добавляли к перемешанному раствору (R)-1-(1H-индол-3-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)пропан-2-амина (680 мг, 2,65 ммоль) и 5-бром-2-метоксибенальдегида (571 мг, 2,65 ммоль) в толуоле (9,55 мл). Полученную смесь нагревали при 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, повторно растворяли в MeOH и наносили на предварительно увлажненный (с помощью MeOH) картридж SCX-2 (5 г). Картридж промывали с помощью MeOH (50 мл) и продукт элюировали с помощью 1 M NH_3 в MeOH-растворе (50 мл). Фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 20% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с

20

25

получением (1*R*,3*R*)-1-(5-бром-2-метоксифенил)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индола (681 мг, 57%) в виде бесцветной смолы. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27°C): 1,17 (3*H*, d), 2,58 (1*H*, ddd), 2,82 - 3,01 (2*H*, m), 3,23 (1*H*, dq), 3,52 (1*H*, td), 3,92 (3*H*, s), 5,36 (1*H*, s), 6,83 (1*H*, d), 7,07 - 7,17 (3*H*, m), 7,19 - 7,24 (1*H*, m), 7,34 (1*H*, dd), 7,49 - 7,55 (1*H*, m), 7,68 (1*H*, s). *масса/заряд*: ES- [M+H]⁺ 453

Получение *трет*-бутил-(3-фторпропил)(2-(4-метокси-3-((1*R*,3*R*)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)фенокси)этил)карбамата



10 RockPhos Pd G3 (11,57 мг, 0,01 ммоль) добавляли к дегазированной суспензии (1*R*,3*R*)-1-(5-бром-2-метоксифенил)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индола (125 мг, 0,28 ммоль), *трет*-бутил-(3-фторпропил)(2-гидроксиэтил)карбамата (122 мг, 0,55 ммоль) и карбоната цезия (225 мг, 0,69 ммоль) в толуоле (2,76 мл) и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водой (5 мл), разбавляли с помощью

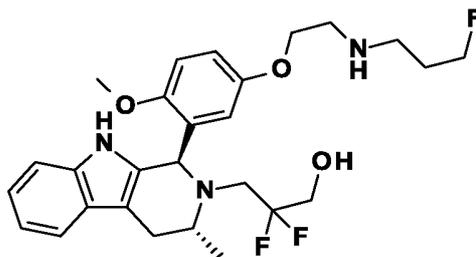
15 EtOAc (5 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 5 мл) и объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с

20 получением *трет*-бутил-(3-фторпропил)(2-(4-метокси-3-((1*R*,3*R*)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)фенокси)этил)карбамата (69,0 мг, 42%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27°C): 1,19 (3*H*, d), 1,40 (9*H*, s), 1,81 - 1,99 (2*H*, m), 2,61 (1*H*, dd), 2,89 - 3,07 (2*H*, m), 3,24 (1*H*, dq), 3,32 - 3,39 (2*H*, m), 3,41 - 3,57 (2*H*, m), 3,63 (1*H*, h), 3,85 - 3,97 (5*H*, m), 4,39 (2*H*, d), 5,35 (1*H*, s), 6,72 - 6,83 (2*H*, m), 6,90 (1*H*, d), 7,04 - 7,16 (2*H*, m), 7,2 - 7,24 (1*H*, m), 7,46 - 7,55 (1*H*, m), 7,83 (1*H*, s). *масса/заряд*: ES- [M-H]⁻ 592.

25

Пример 8

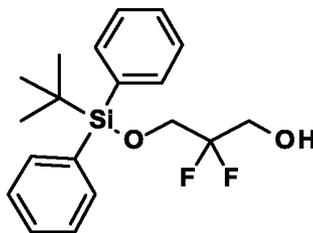
2,2-Дифтор-3-((1*R*,3*R*)-1-(5-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-метоксифенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)пропан-1-ол



К раствору *tert*-бутил-(2-(3-((1*R*,3*R*)-2-(2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)-4-метоксифенокси)этил)(3-фторпропил)карбамата (152 мг, 0,25 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл, 0,25 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, повторно растворяли в MeOH и наносили на предварительно увлажненный (с помощью MeOH) картридж SCX-2. Картридж промывали с помощью MeOH (50 мл) и продукт элюировали с помощью 1 М NH₃ в MeOH-растворе (50 мл). Полученный остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18, 5 мк диоксид кремния, 30 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 1% NH₃) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением 2,2-дифтор-3-((1*R*,3*R*)-1-(5-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-метоксифенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)пропан-1-ола (62 мг, 49%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27°C): 1,18 (3*H*, d), 1,74 - 1,88 (2*H*, m), 2,58 - 2,67 (1*H*, m), 2,70 (2*H*, t), 2,79 - 3 (4*H*, m), 3,08 - 3,23 (1*H*, m), 3,57 - 3,81 (3*H*, m), 3,82 - 3,91 (6*H*, m), 4,04 (1*H*, s), 4,41 (1*H*, t), 4,50 (1*H*, t), 5,35 (1*H*, s), 6,60 (1*H*, d), 6,79 (1*H*, dd), 6,86 (1*H*, d), 7,06 - 7,15 (2*H*, m), 7,15 - 7,22 (1*H*, m), 7,45 - 7,58 (1*H*, m), 7,87 (1*H*, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 506.

Tert-бутил-(2-(4-((1*R*,3*R*)-2-(2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)-3,5-дифторфенокси)этил)(3-фторпропил)карбамат, применяемый в качестве исходного материала, получали, как описано далее.

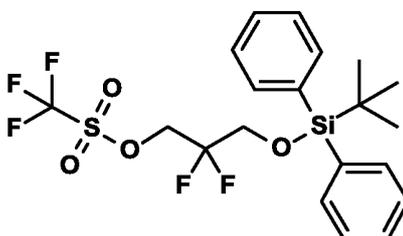
Получение 3-((*tert*-бутилдифенилсилил)окси)-2,2-дифторпропан-1-ола



NaH в минеральном масле (60 вес. %; 343 мг, 8,58 ммоль) добавляли одной порцией к перемешанному раствору 2,2-дифторпропан-1,3-диола (874 мг, 7,80 ммоль) в THF (32 мл) при 0°C. Обеспечивали

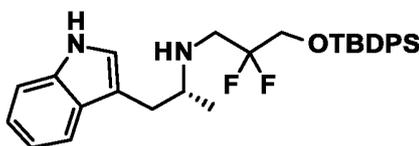
нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали ее при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь снова нагревали до 0°C и добавляли по каплям *трет*-бутилдифенилхлорсилан (2,0 мл, 7,8 ммоль) с помощью шприца. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры на протяжении 1 часа, и затем ее гасили с помощью воды, и
 5 экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали с помощью Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния с элюированием с помощью изократического 5% этилацетата в гексанах с получением 3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2,2-дифторпропан-1-ола (1,94, 71%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, 27°C): 1,03 - 1,14 (9H, s), 3,87 - 3,93 (4H, m), 7,37 - 7,44 (6H,
 10 m), 7,64 - 7,66 (4H, m).

Получение 3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2,2-дифторпропилтрифторметансульфоната



Раствор 3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2,2-дифторпропан-1-ола (1,94 г, 5,55 ммоль) и 2,6-
 15 диметилпиридина (1,94 мл, 16,6 ммоль) в DCM (18 мл) охлаждали до -10°C (соль/ледяная баня). Ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (1,88 мл, 11,1 ммоль) медленно добавляли по каплям на протяжении 10 минут. Реакционную смесь выдерживали при таких условиях в течение 2 часов. Затем реакционную смесь промывали водой, водным раствором HCl (1 н., 100 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и
 20 концентрировали при пониженном давлении с получением 3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2,2-дифторпропилтрифторметансульфоната (2,68 г, 100%) в виде красного масла. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, 27 °C): 1,03 - 1,14 (9H, s), 3,90 (2H, t), 4,76 (2H, t), 7,39 - 7,56 (6H, m), 7,59 - 7,75 (4H, m).

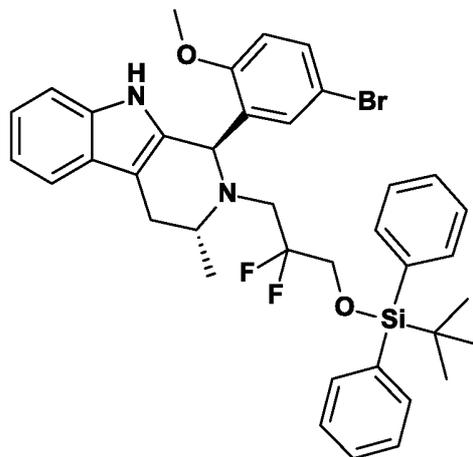
Получение (R)-N-(1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2,2-дифторпропан-1-амина



3-((*Трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2,2-дифторпропилтрифторметансульфонат (481 мг, 1,00 ммоль) добавляли к перемешанному раствору (*R*)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амина (174 мг, 1,00 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) с последующим добавлением DIPEA (0,244 мл, 1,40 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали при 85°C в течение 5 часов. Реакционную смесь выливали в смесь DCM и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 35% этилацетата в гексанах, с получением (*R*)-*N*-(1-(1*H*-индол-3-ил)пропан-2-ил)-3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2,2-дифторпропан-1-амин (465 мг, 92%).
 5 *Масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 507.

Получение (1*R*,3*R*)-1-(5-бром-2-метоксифенил)-2-(3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2,2-дифторпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индола

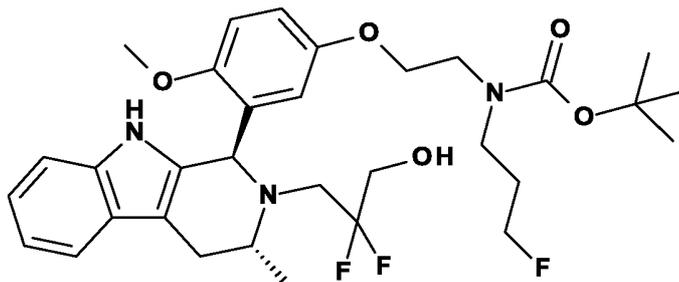


10

Уксусную кислоту (545 мкл) добавляли к перемешанному раствору (*R*)-*N*-(1-(1*H*-индол-3-ил)пропан-2-ил)-3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2,2-дифторпропан-1-амин (690 мг, 1,36 ммоль) и 5-бром-2-метоксибензальдегида (293 мг, 1,36 ммоль) в толуоле (4,90 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом, повторно растворяли в MeOH и наносили на предварительно увлажненный (с помощью MeOH) картридж SCX-2. Картридж промывали с помощью MeOH (50 мл) и продукт элюировали с помощью 1 М NH₃ в MeOH-растворе (50 мл). Фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (1*R*,3*R*)-1-(5-бром-2-метоксифенил)-2-(3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2,2-дифторпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индола (395 мг, 41%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27°C): 0,96 (9H, s), 1,12 (3H, d), 2,50 (1H, ddd), 2,67 - 2,79 (2H, m), 3,16 (1H, ddd), 3,38 - 3,47 (1H, m), 3,61 - 3,71 (4H, m), 3,96 (1H, dt), 5,33 (1H, s), 6,66 (1H, d), 6,99 - 7,07 (2H, m), 7,08 (1H, d), 7,14 (1H, dt), 7,25 (5H, tt), 7,29 - 7,35 (2H, m), 7,4 - 7,46 (1H, m), 7,52 - 7,59 (4H, m), 7,73 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 703.

25

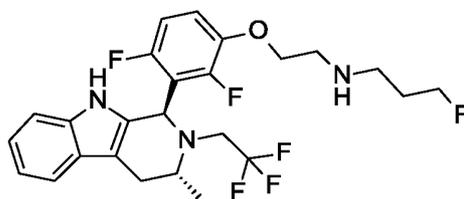
Получение *трет*-бутил-(2-(3-((1*R*,3*R*)-2-(2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)-4-метоксифенокси)этил)(3-фторпропил)карбамата



RockPhos Pd G3 (22,66 мг, 0,03 ммоль) добавляли к дегазированной суспензии (1*R*,3*R*)-1-(5-бром-2-метоксифенил)-2-(3-((*tert*-бутилдифенилсил)окси)-2,2-дифторпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индола (380 мг, 0,54 ммоль), *tert*-бутил-(3-фторпропил)(2-гидроксиэтил)карбамата (239 мг, 1,08 ммоль) и карбоната цезия (440 мг, 1,35 ммоль) в толуоле (5,4 мл) и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водой (5 мл), разбавляли с помощью EtOAc (5 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 5 мл) и объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Добавляли раствор 1,0 М TBAF в THF (10 мл) и обеспечивали перемешивание в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили водой (10 мл), разбавляли с помощью EtOAc (10 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 10 мл) и объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *tert*-бутил-(2-(3-((1*R*,3*R*)-2-(2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)-4-метоксифенокси)этил)(3-фторпропил)карбамата (160 мг, 49%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27°C): 1,21 (3H, d), 1,39 (9H, s), 1,8 - 1,99 (2H, m), 2,65 (1H, dd), 2,86 - 3,03 (2H, m), 3,12 - 3,25 (1H, m), 3,3 - 3,37 (2H, m), 3,42 - 3,57 (2H, m), 3,62 - 3,83 (4H, m), 3,84 - 4,03 (5H, m), 4,34 (1H, s), 4,44 (1H, s), 5,35 (1H, s), 6,62 (1H, d), 6,81 (1H, dd), 6,90 (1H, d), 7,07 - 7,17 (2H, m), 7,21 - 7,25 (1H, m), 7,5 - 7,54 (1H, m), 7,68 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 606.

Пример 9

Получение *N*-(2-(2,4-дифтор-3-((1*R*,3*R*)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)фенокси)этил)-3-фторпропан-1-амин

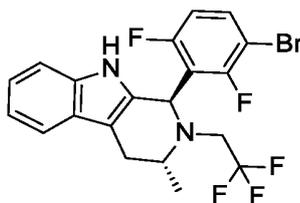


Раствор *трет*-бутил-(2-(2,4-дифтор-3-((1*R*,3*R*)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)феноксипропил)карбамата (0,30 г, 0,50 ммоль) в муравьиной кислоте (4 мл, 104 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток поглощали в дихлорметане и промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 10% метанола в дихлорметане. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества, представляющего собой желтую пену (131 мг).

Материал дополнительно очищали посредством препаративной SFC (колонка: CHIRALPAK IG, 5 мкм, 21,2 мм в диаметре, 250 мм в длину, 5 мл/мин. скорость потока) с элюированием с помощью изократического 20% метанола (содержащего 0,2% NH₄OH) в CO₂ с получением *N*-(2-(2,4-дифтор-3-((1*R*,3*R*)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)феноксипропил)-3-фторпропан-1-амин) (0,080 г, 32%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, 27 °C) 1,13 (3H, d), 1,67 - 1,84 (3H, m), 2,57 - 2,70 (3H, m), 2,74 - 2,79 (3H, m), 2,92 - 3,11 (1H, m), 3,35 - 3,67 (2H, m), 4,03 (2H, t), 4,47 (2H, dt), 5,31 (1H, s), 6,93 - 7,05 (3H, m), 7,14 - 7,23 (2H, m), 7,42 (1H, d), 10,64 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 500.

Процедуры, применяемые для получения *трет*-бутил-(2-(2,4-дифтор-3-((1*R*,3*R*)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)феноксипропил)карбамата, представляющего собой исходный материал, описаны ниже.

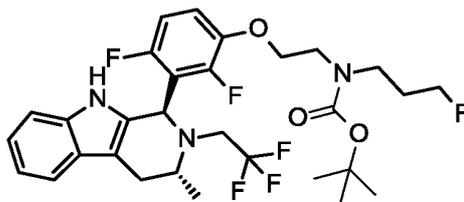
Получение (1*R*,3*R*)-1-(3-бром-2,6-дифторфенил)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индола



Смесь (*R*)-1-(1*H*-индол-3-ил)-*N*-(2,2,2-трифторэтил)пропан-2-амин (0,50 г, 1,95 ммоль) и 3-бром-2,6-дифторбензальдегида (0,453 г, 2,05 ммоль) в толуоле (10 мл) и уксусной кислоте (1 мл) перемешивали при 100 °C в течение 5 часов. Затем обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры и концентрировали ее при пониженном давлении. Полученный остаток обрабатывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 10% этилацетата в гексанах, с получением (1*R*,3*R*)-1-(3-бром-2,6-

дифторфенил)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индола (0,85 г, 95%) в виде твердого вещества, представляющего собой белую пену. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, 27 °C) 1,13 (3H, d), 2,65 (1H, dd), 2,88 (1H, br dd), 2,93 - 3,12 (1H, m), 3,35 - 3,47 (1H, m), 3,47 - 3,67 (1H, m), 5,35 (1H, s), 6,92 - 7,15 (3H, m), 7,22 (1H, d), 7,44 (1H, d), 7,68 - 7,78 (1H, m), 10,66 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 459.

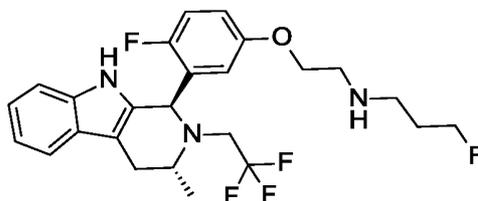
Получение *трет*-бутил-(2-(2,4-дифтор-3-((1*R*,3*R*)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)фенокси)этил)(3-фторпропил)карбамата



10 Смесь (1*R*,3*R*)-1-(3-бром-2,6-дифторфенил)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индола (0,30 г, 0,65 ммоль), *трет*-бутил-(3-фторпропил)(2-гидроксиэтил)карбамата (0,289 г, 1,31 ммоль), прекатализатора 3-го поколения RockPhos (0,027 г, 0,03 ммоль) и карбоната цезия (0,532 г, 1,63 ммоль) вакуумировали и заполняли азотом (3х). Добавляли толуол (3,5 мл) и смесь снова вакуумировали и заполняли азотом (2х). Полученную суспензию перемешивали при 90°C в течение
15 2,3 часов, и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 30% этилацетата в гексанах, с получением *трет*-бутил-(2-(2,4-дифтор-3-((1*R*,3*R*)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)фенокси)этил)(3-фторпропил)карбамата (0,30 г, 77%) в виде бледно-желтой
20 пены. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, 27 °C) 1,03 - 1,19 (3H, d), 1,34 - 1,40 (9H, m), 1,71 - 1,97 (2H, m), 2,63 (1H, dd), 2,70 - 3,13 (2H, m), 3,36 - 3,63 (4H, m), 4,09 (2H, br t), 4,41 (2H, dt), 5,31 (1H, s), 6,88 - 7,08 (3H, m), 7,13 - 7,31 (2H, m), 7,42 (1H, d), 10,63 (1H, s). (Мультиплет, соответствующий двум атомам водорода, перекрыт пиком воды). *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 600.

25 **Пример 10**

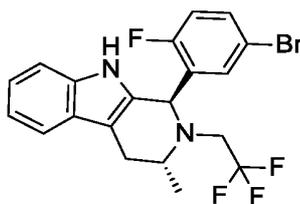
Получение 3-фтор-N-(2-(4-фтор-3-((1*R*,3*R*)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)фенокси)этил)пропан-1-амин



Раствор *трет*-бутил-(2-(4-фтор-3-((1*R*,3*R*)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)фенокси)этил)(3-фторпропил)карбамата (0,59 г, 1,01 ммоль) в муравьиной кислоте (4 мл, 104 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток поглощали в дихлорметане и промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 10% метанола в дихлорметане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества, представляющего собой бледно-желтую пену (425 мг). Данный материал дополнительно очищали посредством препаративной SFC (колонка: CHIRALPAK IG, 5 мкм, 21,2 мм в диаметре, 250 мм в длину, 4 мл/мин. скорость потока) с элюированием с помощью изократического 15% метанола (содержащего 0,2% NH₄OH) в избытке CO₂ с получением 3-фтор-*N*-(2-(4-фтор-3-((1*R*,3*R*)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)фенокси)этил)пропан-1-амина (0,35 г, 71%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, 27 °C) 1,10 (3H, d), 1,53 - 1,83 (3H, m), 2,56 - 2,83 (4H, m), 2,88 - 3,13 (1H, m), 3,14 - 3,30 (1H, m), 3,44 - 3,61 (1H, m), 3,81 (2H, br t), 4,42 (2H, dt), 5,28 (1H, s), 6,16 (1H, dd), 6,91 (1H, dt), 6,96 - 7,04 (1H, m), 7,07 (1H, td), 7,17 (1H, t), 7,27 (1H, d), 7,47 (1H, d), 10,70 (1H, s). (Мультиплет, соответствующий двум атомам водорода, перекрыт DMSO). *масса/заряд*: ES⁺, [M + H] 482.

Процедуры, применяемые для получения *трет*-бутил-(2-(4-фтор-3-((1*R*,3*R*)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)фенокси)этил)(3-фторпропил)карбамата, представляющего собой исходный материал, описаны ниже.

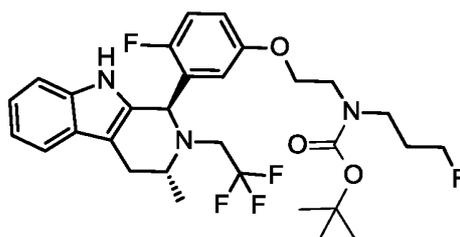
Получение (1*R*,3*R*)-1-(5-бром-2-фторфенил)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индола



Смесь (*R*)-1-(1*H*-индол-3-ил)-*N*-(2,2,2-трифторэтил)пропан-2-амина (0,30 г, 1,17 ммоль) и 5-бром-2-фторбензальдегида (0,250 г, 1,23 ммоль) в толуоле (6 мл) и уксусной кислоте (0,67 мл) перемешивали при 100°C в течение 5 часов. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры и затем концентрировали ее при пониженном давлении. Повышали основность полученного остатка насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали его этилацетатом. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде

кремния, градиент элюирования от 0 до 10% этилацетата в гексанах, с получением (1*R*,3*R*)-1-(5-бром-2-фторфенил)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индола (0,51 г, 99%) в виде твердого вещества, представляющего собой белую пену. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, 27 °C) 1,10 (3H, d), 2,60 (1H, dd), 2,77 (1H, dd), 3,97 - 3,08 (1H, m), 3,13 - 3,28 (1H, m), 3,40 - 3,69 (1H, m), 5,31 (1H, s), 6,73 (1H, dd), 6,97 - 7,04 (1H, m), 7,09 (1H, td), 7,29 (2H, d), 7,49 (1H, d), 7,57 (1H, ddd), 10,71 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 441.

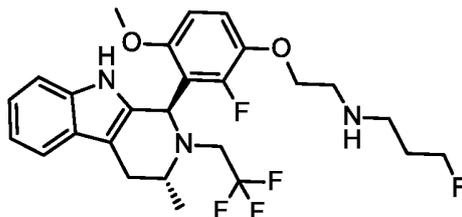
Получение трет-бутил-(2-(4-фтор-3-((1*R*,3*R*)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)фенокси)этил)(3-фторпропил)карбамата



Колбу, содержащую смесь (1*R*,3*R*)-1-(5-бром-2-фторфенил)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индола (0,510 г, 1,16 ммоль), трет-бутил-(3-фторпропил)(2-гидроксиэтил)карбамата (0,511 г, 2,31 ммоль), прекатализатора 3-го поколения RockPhos (48 мг, 0,060 ммоль) и карбоната цезия (0,941 г, 2,89 ммоль) вакуумировали и заполняли азотом (3х). Добавляли толуол (6 мл) и реакционную колбу снова вакуумировали и заполняли азотом (2х). Полученную суспензию перемешивали при 90°C в течение 2,3 часов и затем обеспечивали ее охлаждение до комнатной температуры. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 30% этилацетата в гексанах, с получением трет-бутил-(2-(4-фтор-3-((1*R*,3*R*)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)фенокси)этил)(3-фторпропил)карбамата (0,595 г, 89%) в виде бледно-желтого пенистого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, 27 °C) 1,09 (3H, d), 1,16 - 1,42 (9H, m), 1,60 - 1,90 (2H, m), 2,57 - 2,82 (1H, m), 3,01 (1H, br dd), 3,19 (2H, t), 3,22 - 3,28 (1H, m), 3,34 - 3,64 (3H, m), 3,87 (2H, br t), 4,32 (2H, dt), 5,28 (1H, s), 6,14 (1H, dd), 6,86 - 6,96 (1H, br m), 6,96 - 7,02 (1H, m), 7,06 (1H, td), 7,17 (1H, t), 7,26 (1H, d), 7,47 (1H, d), 10,67 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 582.

Пример 11

Получение 3-фтор-N-(2-(2-фтор-4-метокси-3-((1*R*,3*R*)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)фенокси)этил)пропан-1-амин



Раствор *tert*-бутил-(2-(2-фтор-4-метокси-3-((1*R*,3*R*)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)фенокси)этил)(3-фторпропил)карбамата (0,21 г, 0,34 ммоль) в муравьиной

5 кислоте (4,0 мл, 104 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток поглощали в дихлорметане и промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 10%

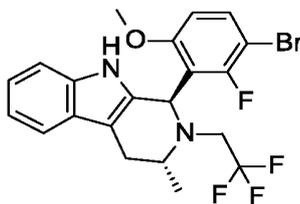
10 метанола в дихлорметане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества, представляющего собой желтую пену (120 мг). Данное твердое вещество дополнительно очищали посредством препаративной SFC (колонка (S,S) Whelk-O1, 5 мкм, 21,2 мм в диаметре, 250 мм в длину, 4,0 мл/мин. скорость потока) с элюированием с помощью изократического 25% метанола (содержащего 0,2% NH₄OH) в CO₂ с получением 3-фтор-*N*-(2-(2-фтор-4-метокси-3-((1*R*,3*R*)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-

15 ил)фенокси)этил)пропан-1-амин (0,10 г, 57%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, 27 °C) 1,10 (3H, d), 1,61 - 1,81 (3H, m), 2,54 - 2,67 (3H, m), 2,76 (2H, br t), 2,86 - 3,03 (2H, m), 3,35 - 3,52 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,85 - 3,98 (2H, m), 4,44 (2H, dt), 5,41 (1H, s), 6,83 (1H, dd), 6,96 (2H, дублет квин), 7,11 (1H, t), 7,15 - 7,20 (1H, m), 7,35 - 7,43 (1H, m), 10,45 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 512.

20

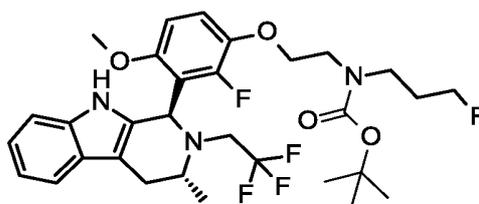
Процедуры, применяемые для получения *tert*-бутил-(2-(2-фтор-4-метокси-3-((1*R*,3*R*)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)фенокси)этил)(3-фторпропил)карбамата, представляющего собой исходный материал, описаны ниже.

25 **Получение (1*R*,3*R*)-1-(3-бром-2-фтор-6-метоксифенил)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индола**

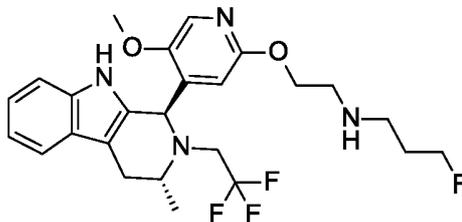


Смесь (*R*)-1-(1*H*-индол-3-ил)-*N*-(2,2,2-трифторэтил)пропан-2-амин (0,20 г, 0,78 ммоль) и 3-бром-2-фтор-6-метоксибензальдегида (0,191 г, 0,820 ммоль) в толуоле (4 мл) и уксусной кислоте (0,44 мл) перемешивали при 100°C в течение 5 часов. Затем обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры и концентрировали ее при пониженном давлении. Повышали основность полученного остатка насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали его этилацетатом. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 10% этилацетата в гексанах, с получением (1*R*,3*R*)-1-(3-бром-2-фтор-6-метоксифенил)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индола (0,32 г, 87%) в виде твердого вещества, представляющего собой белую пену. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, 27 °C) 1,10 (3H, d), 2,62 (1H, dd), 2,72 - 2,99 (2H, m), 3,38 - 3,57 (2H, m), 3,86 (3H, s), 5,45 (1H, s), 6,92 - 7,03 (3H, m), 7,15 - 7,23 (1H, m), 7,37 - 7,44 (1H, m), 7,64 (1H, dd), 10,48 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 471.

Получение *трет*-бутил-(2-(2-фтор-4-метокси-3-((1*R*,3*R*)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)фенокси)этил)(3-фторпропил)карбамата



Колбу, содержащую смесь (1*R*,3*R*)-1-(3-бром-2-фтор-6-метоксифенил)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индола (0,32 г, 0,68 ммоль), *трет*-бутил-(3-фторпропил)(2-гидроксиэтил)карбамата (0,225 г, 1,02 ммоль), прекатализатора 3-го поколения RockPhos (28 мг, 0,030 ммоль) и карбоната цезия (0,553 г, 1,70 ммоль) вакуумировали и заполняли азотом (3х). Добавляли толуол (3,5 мл) и колбу снова вакуумировали и заполняли азотом (2х). Полученную суспензию перемешивали при 90°C в течение 2,3 часов и затем обеспечивали ее охлаждение до комнатной температуры. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 30% этилацетата в гексанах, с получением *трет*-бутил-(2-(2-фтор-4-метокси-3-((1*R*,3*R*)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)фенокси)этил)(3-фторпропил)карбамата (0,22 г, 52%) в виде твердого вещества, представляющего собой бледно-желтую пену. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, 27 °C) 1,10 (3H, d), 1,34 (9H, br s), 1,63 - 1,96 (3H, m), 2,54 - 2,69 (1H, m), 2,87 - 2,97 (1H, m), 3,18 - 3,28 (2H, m), 3,46 - 3,49 (4H, m), 3,78 (3H, s), 3,89 - 4,03 (2H, m), 4,35 (2H, dt), 5,41 (1H, br d), 6,82 (1H, dd), 6,96 (2H, квин), 7,12 (1H, t), 7,18 (1H, dd), 7,37 - 7,41 (1H, m), 10,43 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 612.

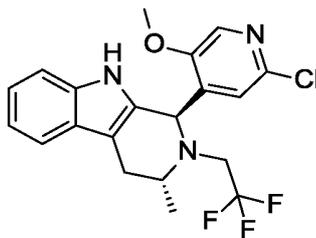
Пример 12**Получение 3-фтор-N-(2-((5-метокси-4-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-2-ил)окси)этил)пропан-1-амин**

- 5 Трифторуксусную кислоту (0,96 мл, 12 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-(3-фторпропил)(2-((5-метокси-4-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-2-ил)окси)этил)карбамата (370 мг, 0,62 ммоль) в DCM (5,2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Аккуратно добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (25 мл) и после завершения добавления смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 50 мл).
- 10 Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством препаративной SFC (колонка: (S,S) Whelk-O1, 5 мкм, 21,2 мм в диаметре, 250 мм в длину, 70 мл/мин. скорость потока) с элюированием с помощью изократического 25% метанола (содержащего 0,2% NH₄OH) в CO₂. Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением 3-фтор-N-(2-((5-метокси-4-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-2-ил)окси)этил)пропан-1-амин (109 мг, 35%) в виде желтого пенистого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, 27 °C) 1,10 (3H, d), 1,64 - 1,79 (3H, m), 2,52 - 2,64 (3H, m), 2,71 - 2,78 (3H, m), 2,93 - 3,08 (1H, m), 3,22 - 3,28 (1H, m), 3,44 - 3,60 (1H, m), 3,90 (3H, s), 4,13 (2H, br t), 4,43 (2H, dt), 5,31 (1H, s), 5,92 (1H, s), 6,96 - 7,03 (1H, m), 7,03 - 7,10 (1H, m), 7,24 (1H, d), 7,45 (1H, d), 7,92 (1H, s), 10,61 (1H, s).
- 20 *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 495.

Получение *трет*-бутил-(3-фторпропил)(2-((5-метокси-4-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-2-ил)окси)этил)карбамата, представляющего собой исходный материал, описано ниже.

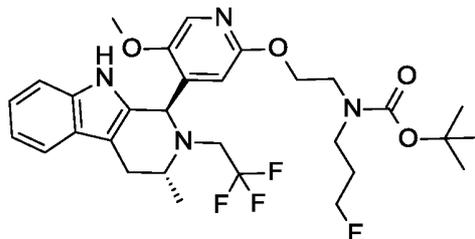
25

Получение (1R,3R)-1-(2-хлор-5-метоксипиридин-4-ил)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индола



Уксусную кислоту (1,33 мл) добавляли к перемешанному раствору (*R*)-1-(1*H*-индол-3-ил)-*N*-(2,2,2-трифторэтил)пропан-2-амина (855 мг, 3,34 ммоль) и 2-хлор-5-метоксиизоникотинальдегида (572 мг, 3,34 ммоль) в толуоле (11,6 мл). Полученную смесь нагревали при 90°C в течение 5 часов. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и полученный остаток повторно растворяли в дихлорметане. Данный раствор промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия и затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния с элюированием с помощью 0-75% этилацетата в гексанах. Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением (1*R*,3*R*)-1-(2-хлор-5-метоксипиридин-4-ил)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индола (1,28 г, 97%) в виде бесцветной смолы. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, 27 °C) 1,09 (3H, d), 2,60 (1H, dd), 2,80 (1H, dd), 2,90 - 3,08 (1H, m), 3,19 - 3,28 (1H, m), 3,38 - 3,63 (1H, m), 3,99 (3H, s), 5,33 (1H, s), 6,54 (1H, s), 6,97 - 7,04 (1H, m) 7,05 - 7,11 (1H, m), 7,24 - 7,29 (1H, m), 7,48 (1H, d), 8,27 (1H, s), 10,59 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 410.

Получение трет-бутил-(3-фторпропил)(2-((5-метокси-4-((1*R*,3*R*)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)пиридин-2-ил)окси)этил)карбамата

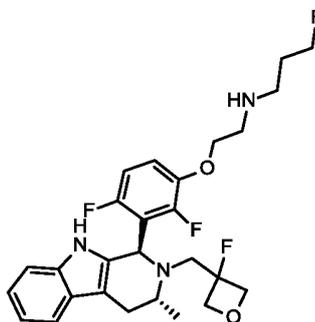


Прекатализатор 3-го поколения RockPhos (64,6 мг, 0,08 ммоль) добавляли к дегазированной суспензии (1*R*,3*R*)-1-(2-бром-5-метоксипиридин-4-ил)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индола (350 мг, 0,77 ммоль) и карбоната цезия (628 мг, 1,93 ммоль) в толуоле (7,7 мл) и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 16 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водой (15 мл). Смесь разбавляли с помощью EtOAc (15 мл) и слон разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 15 мл) и объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до

50% EtOAc в гексане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением *tert*-бутил-(3-фторпропил)(2-((5-метокси-4-((1*R*,3*R*)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиrido[3,4-*b*]индол-1-ил)пиридин-2-ил)окси)этил)карбамата (370 мг, 81%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, 27 °C): 1,09 (3H, d), 1,14 - 1,35 (9H, m), 1,67 - 1,85 (2H, m), 2,54 - 2,61 (1H, m), 2,69 - 2,76 (1H, m), 2,96 - 3,04 (1H, m), 3,17 - 3,29 (3H, m), 3,35 - 3,57 (3H, m), 3,90 (3H, s), 4,09 - 4,25 (2H, m), 4,33 (2H, dt), 5,31 (1H, s), 5,90 (1H, s), 6,93 - 7,09 (2H, m), 7,22 - 7,26 (1H, m), 7,46 (1H, d), 7,91 (1H, s), 10,58 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 595.

Пример 13

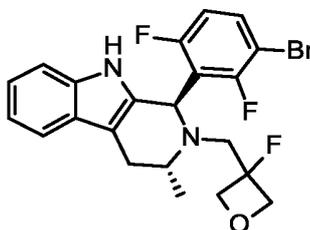
10 **Получение** *N*-(2-(2,4-дифтор-3-((1*R*,3*R*)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиrido[3,4-*b*]индол-1-ил)фенокси)этил)-3-фторпропан-1-амин



Муравьиную кислоту (5 мл) добавляли к *tert*-бутил-(2-(2,4-дифтор-3-((1*R*,3*R*)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиrido[3,4-*b*]индол-1-ил)фенокси)этил)(3-фторпропил)карбамату (0,15 г, 0,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством ионообменной хроматографии с применением картриджа SCX-2 и с элюированием с помощью аммиака в метаноле (3 н.). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток дополнительно очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 5 до 10% MeOH в DCM. Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-(2-(2,4-дифтор-3-((1*R*,3*R*)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиrido[3,4-*b*]индол-1-ил)фенокси)этил)-3-фторпропан-1-амин (84 мг, 67%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 27 °C) 1,10 (3H, d), 1,65 - 1,83 (2H, m), 2,58 - 2,65 (3H, m), 2,70 - 2,88 (4H, m), 3,17 - 3,27 (1H, m), 3,33 - 3,42 (1H, m), 4,01 (2H, t), 4,27 (1H, dd), 4,40 (1H, t), 4,42 - 4,60 (4H, m), 5,27 (1H, s), 6,87 - 7,03 (3H, m), 7,10 - 7,22 (2H, m), 7,40 (1H, d), 10,60 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 506.

Процедуры, применяемые для получения *tert*-бутил-(2-(2,4-дифтор-3-((1*R*,3*R*)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиrido[3,4-*b*]индол-1-ил)фенокси)этил)(3-фторпропил)карбамата, представляющего собой исходный материал, описаны ниже.

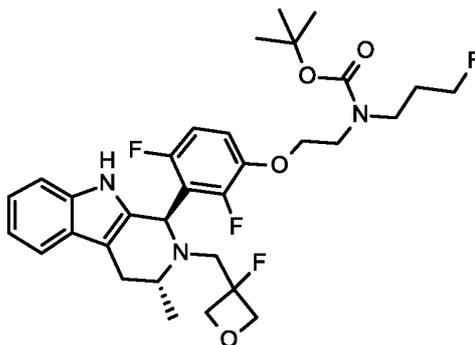
Получение (1*R*,3*R*)-1-(3-бром-2,6-дифторфенил)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индола



- 5 3-Бром-2,6-дифторбензальдегид (0,973 г, 4,40 ммоль) добавляли к раствору (*R*)-*N*-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-1-(1*H*-индол-3-ил)пропан-2-амин (1,1 г, 4,2 ммоль) в толуоле (18 мл) и уксусной кислоте (2 мл) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 18 часов. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток растворяли в EtOAc и промывали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃. Органический слой высушивали над сульфатом
- 10 натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 5 до 50% EtOAc в гексане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением (1*R*,3*R*)-1-(3-бром-2,6-дифторфенил)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индола (1,4 г, 72%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆, 27 °C)
- 15 1,11 (3H, d), 2,59 (1H, dd), 2,71 - 2,85 (2H, m), 3,20 - 3,29 (1H, m), 3,32 - 3,39 (1H, m), 4,28 (1H, dd), 4,44 - 4,61 (3H, m), 5,30 (1H, s), 6,93 - 6,98 (1H, m), 6,99 - 7,04 (1H, m), 7,05 - 7,12 (1H, m), 7,20 (1H, d), 7,41 (1H, d), 7,74 (1H, td), 10,64 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 465.

Получение трет-бутил-(2-(2,4-дифтор-3-((1*R*,3*R*)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)фенокси)этил)(3-фторпропил)карбамата

20

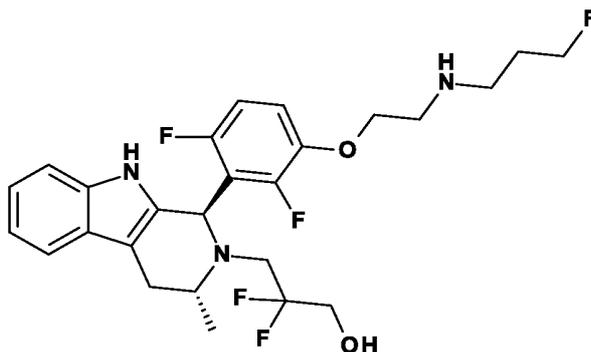


Толуол (4,5 мл) добавляли к смеси (1*R*,3*R*)-1-(3-бром-2,6-дифторфенил)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индола (0,25 г, 0,54 ммоль) и трет-бутил-(3-фторпропил)(2-гидроксиэтил)карбамата (0,238 г, 1,07 ммоль). Реакционную колбу вакуумировали и заполняли азотом.

Добавляли карбонат цезия (0,438 г, 1,34 ммоль) и прекатализатор 3-го поколения RockPhos (0,046 г, 0,05 ммоль) и реакционную смесь снова подвергали условиям вакуума и затем заполняли азотом. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 часа перед тем, как ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит с применением промывки с помощью DCM. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 2 до 10% MeOH в DCM. Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением *tert*-бутил-(2-(2,4-дифтор-3-((1*R*,3*R*)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)фенокси)этил(3-фторпропил)карбамата (151 мг, 46%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆, 27 °C) 1,10 (3H, d), 1,33 - 1,39 (9H, m), 1,78 - 1,89 (2H, m), 2,58 (1H, br dd), 2,72 - 2,84 (2H, m), 3,18 - 3,30 (3H, m), 3,34 - 3,40 (2H, m), 3,45 - 3,53 (2H, m), 4,07 (2H, br t), 4,28 (1H, br dd), 4,35 (1H, t), 4,42 - 4,58 (3H, m), 5,27 (1H, s), 6,91 - 6,97 (2H, m), 6,97 - 7,02 (1H, m), 7,13 - 7,21 (2H, m), 7,40 (1H, d), 10,60 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 606.

15 **Пример 14**

3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-дифтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ол

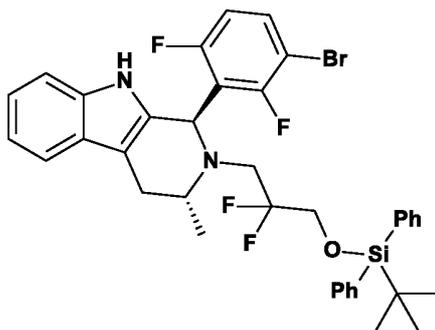


Терт-бутил-(2-(3-((1*R*,3*R*)-2-(2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)-2,4-дифторфенокси)этил(3-фторпропил)карбамат (0,55 г, 0,90 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (5 мл). Реакционную смесь нагревали до 40°C в течение 1 часа и реакционную смесь выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния с обращенной фазой (Puriflash HP C18, 30 мк диоксид кремния, 120 г) с применением смесей воды (содержащей 1% NH₃) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов с получением 3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-дифтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ола в виде пены (0,230 г, 50%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 1,18 (3H, d), 1,82 - 1,93 (2H, m), 2,68 (1H, ddd), 2,80 (2H, t), 2,83 - 2,93 (1H, m), 2,96 - 3,01 (2H, m), 3,11 (1H, ddd), 3,25 (1H, dt), 3,61 - 3,78 (3H, m), 4,06 - 4,12 (2H, m), 4,52 (2H, dt), 5,29 (1H, s), 6,84 (1H, td),

6,96 (1H, td), 7,09 - 7,16 (2H, m), 7,21 - 7,24 (1H, m), 7,45 (1H, s), 7,50 - 7,54 (1H, m) (2 H не проявился).
масса/заряд: ES- [M-H]- 510.

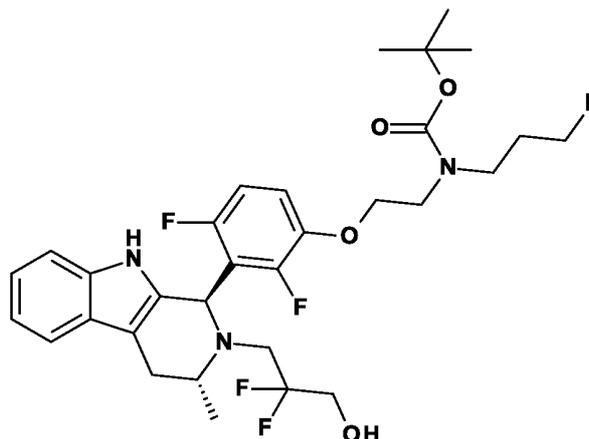
Трет-бутил-(2-(3-((1*R*,3*R*)-2-(2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-
 5 b]индол-1-ил)-2,4-дифторфенокси)этил)(3-фторпропил)карбамат получали следующим образом.

Получение (1*R*,3*R*)-1-(3-бром-2,6-дифторфенил)-2-(3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2,2-дифторпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индола



- 10 К раствору (*R*)-*N*-(1-(1*H*-индол-3-ил)пропан-2-ил)-3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2,2-дифторпропан-1-амина (1,12 г, 2,21 ммоль) в толуоле (15 мл) и уксусной кислоте (1,67 мл) добавляли 3-бром-2,6-дифторбензальдегид (0,624 г, 2,82 ммоль). Раствор нагревали до 90°C и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь выпаривали и остаток разделяли между DCM и 2 М NaOH (по 50 мл каждого из них). Органическую фазу выпаривали и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 25% EtOAc в гептане, с получением
 15 (1*R*,3*R*)-1-(3-бром-2,6-дифторфенил)-2-(3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2,2-дифторпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индола (1,070 г, 68%) в виде белой пены. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 1,05 (9H, s), 1,16 (3H, d), 2,61 (1H, ddd), 2,71 - 2,81 (1H, m), 2,99 (1H, ddd), 3,25 - 3,38 (1H, m), 3,57 - 3,69 (2H, m), 3,91 - 4,01 (1H, m), 5,36 (1H, s), 6,65 - 6,71 (1H, m), 7,08 - 7,16 (2H, m), 7,21 - 7,25 (1H, m),
 20 7,36 - 7,44 (8H, m), 7,51 - 7,55 (1H, m), 7,60 - 7,66 (4H, m).

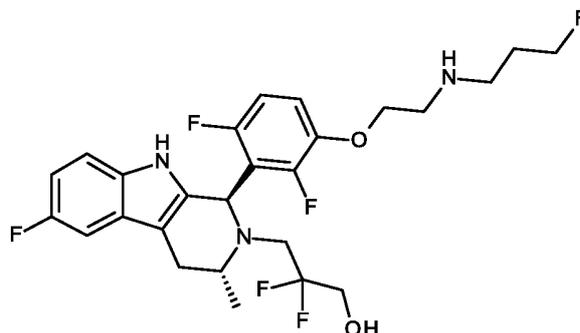
Получение *трет*-бутил-(2-(3-((1*R*,3*R*)-2-(3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2,2-дифторпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)-2,4-дифторфенокси)этил)(3-фторпропил)карбамата



Фторид тетрабутиламмония (1,0 М в THF) (1,50 мл, 1,50 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-(2-(3-((1R,3R)-2-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2,2-дифторпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-2,4-дифторфенокси)этил)(3-фторпропил)карбамата (0,850 г, 1,00 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 минут и затем реакционную смесь выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 80% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(2-(3-((1R,3R)-2-(2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-2,4-дифторфенокси)этил)(3-фторпропил)карбамата (0,550 г, 90%) в виде бесцветной пены. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 1,18 (3H, d), 1,44 (9H, s), 1,88 - 2,02 (2H, m), 2,69 (1H, ddd), 2,83 - 2,93 (1H, m), 3,13 (1H, dd), 3,21 - 3,32 (2H, m), 3,39 - 3,44 (2H, m), 3,47 - 3,79 (6H, m), 4,16 (1H, s), 4,45 (2H, dt), 5,28 (1H, s), 6,82 (1H, td), 6,96 (1H, s), 7,08 - 7,15 (2H, m), 7,23 (1H, d), 7,49 - 7,65 (2H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 612.

15 Пример 15

3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)фенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ол



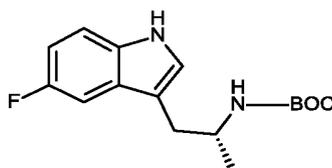
Раствор TBAF (1 М в THF) (1,58 мл, 1,58 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(2-(3-((1R,3R)-2-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2,2-дифторпропил)-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-

1-ил)-2,4-дифторфенокси)этил)(3-фторпропил)карбамату (275 мг, 0,32 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (10 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (10 мл), затем объединенные органические вещества высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали. Неочищенный продукт пропускали через пробку из силикагеля с элюированием с помощью смеси EtOAc/гептан 1:1. Фракции, содержащие продукт, выпаривали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтой смолы (~200 мг). Остаток растворяли в муравьиной кислоте (2 мл) и перемешивали при 40°C в течение 1 часа. Летучие вещества выпаривали, затем неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters SunFire, 5 мк диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 1% NH₃) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния. Образец растворяли в MeOH и дополнительно очищали с применением SFC: Колонка: Phenomenex A1, 30 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 20% MeOH + 0,1% NH₃/80% sc CO₂; скорость потока: 100 мл/мин.; температура: 40°C; BPR: 120 бар с получением 3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)фенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ола (72,6 мг, 77%) в виде бесцветного твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27°C) 1,18 (3H, d), 1,82 - 1,95 (2H, m), 2,62 (1H, dd), 2,80 (2H, t), 2,87 (1H, dd), 2,97 - 3,01 (2H, m), 3,07 (1H, dd), 3,19 - 3,28 (1H, m), 3,56 - 3,82 (2H, m), 4,04 - 4,17 (2H, m), 4,52 (3H, dt), 5,28 (1H, s), 6,82 - 6,91 (2H, m), 6,97 (1H, td), 7,14 (2H, td), 7,43 (1H, s); масса/заряд: ES+ [M+H]⁺ 530.

Трет-бутил-(2-(3-((1R,3R)-2-(3-((трет-бутилдифенилсил)окси)-2,2-дифторпропил)-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-2,4-дифторфенокси)этил)(3-фторпропил)карбамат, применяемый в качестве исходного материала, получали, как описано далее.

25

Трет-бутил-(R)-(1-(5-фтор-1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)карбамат



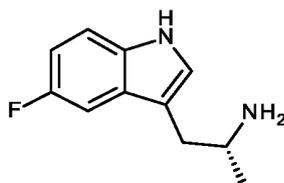
5-Фтор-1H-индол (9,34 г, 69,11 ммоль) растворяли в DCM (470 мл) и охлаждали до -78°C. Раствор метилмагнийбромида (23,50 мл, 70,50 ммоль) добавляли по каплям в течение 10 мин., затем добавляли по каплям трет-бутил-(R)-4-метил-1,2,3-оксагиазолидин-3-карбоксилат-2,2-диоксид (6,56 г, 27,65 ммоль) в DCM (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин., затем обеспечивали ее нагревание до 0°C в течение 2 часов. Добавляли 1 М ледяной водный раствор лимонной кислоты (80 мл) и двухфазную смесь перемешивали в течение 10 мин. Слои разделяли, затем водный слой экстрагировали с помощью DCM (2 x 100 мл). Объединенные органические вещества промывали с помощью H₂O (50 мл),

35

насыщенного водного раствора хлорида натрия (50 мл), затем высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 50% $EtOAc$ в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(*R*)-(1-(5-фтор-1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)карбамата (5,56 г, 69%) в

- 5 в виде коричневого твердого вещества.
 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$, 27°C) 1,12 (3H, d), 1,43 (9H, s), 2,87 (2H, td), 3,93 - 4,08 (1H, m), 4,36 - 4,51 (1H, m), 6,93 (1H, td), 7,05 (1H, d), 7,23 - 7,29 (2H, m), 8,11 (1H, s); *масса/заряд*: ES- [M+H]⁺ 291.

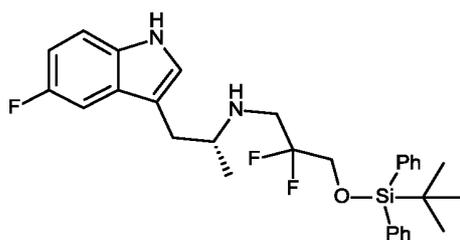
10 **(R)-1-(5-фтор-1H-индол-3-ил)пропан-2-амин**



К раствору *трет*-бутил-(*R*)-(1-(5-фтор-1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)карбамата (5,5 г, 18,81 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,45 мл, 18,81 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом,

- 15 повторно растворяли в метаноле и наносили на предварительно увлажненный (метанолом) картридж SCX-2. Картридж промывали метанолом (250 мл), продукт элюировали с помощью 1 M NH_3 в растворе метанола (250 мл) и концентрировали под вакуумом с получением (*R*)-1-(5-фтор-1H-индол-3-ил)пропан-2-амина (3,56 г, 98%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$, 27°C) 1,16 (3H, d), 2,62 (1H, dd), 2,82 (1H, dd), 3,27 (1H, ddt), 6,9 - 7,01 (1H, m), 7,09 (1H, s), 7,22 - 7,32 (2H, m), 8,16 (1H, s);
- 20 *масса/заряд*: ES⁺ [M-H]⁻ 191.

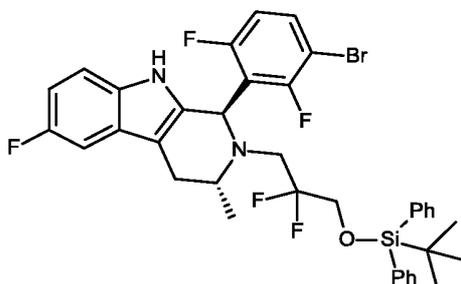
(R)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2,2-дифтор-N-(1-(5-фтор-1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)пропан-1-амин



- 25 3-((*Трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2,2-дифторпропилтрифторметансульфонат (1,44 г, 2,99 ммоль) добавляли к раствору (*R*)-1-(5-фтор-1H-индол-3-ил)пропан-2-амина (0,500 г, 2,6 ммоль) и DIPEA (0,674 мл, 3,90 ммоль) в 1,4-диоксане (9,73 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 6 часов. После охлаждения летучие вещества выпаривали. Остаток растворяли в DCM (25 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл). Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и

выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (*R*)-3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2,2-дифтор-*N*-(1-(5-фтор-1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)пропан-1-амина (1,13 г, 83%) в виде бесцветной смолы. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27°C) 1,04 (9H, s), 1,11 (3H, d), 2,68 - 2,77 (1H, m), 2,81 (1H, dd), 3,02 - 3,26 (3H, m), 3,74 - 3,88 (2H, m), 6,93 (1H, td), 7,03 (1H, d), 7,18 - 7,25 (2H, m), 7,38 (4H, ddd), 7,4 - 7,49 (2H, m), 7,65 (4H, dq), 7,85 (1H, s); *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 525.

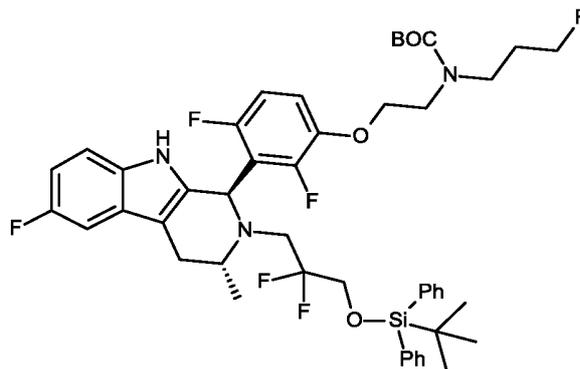
10 **(1R,3R)-1-(3-бром-2,6-дифторфенил)-2-(3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2,2-дифторпропил)-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-*b*]индол**



(*R*)-3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2,2-дифтор-*N*-(1-(5-фтор-1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)пропан-1-амин (352 мг, 0,67 ммоль) и 3-бром-2,6-дифторбензальдегид (155 мг, 0,70 ммоль) нагревали в толуоле (3,02 мл)/уксусной кислоте (0,33 мл) до 80°C в течение 4 часов. После охлаждения летучие вещества выпаривали. Остаток растворяли в DCM (25 мл) и промывали с помощью насыщенного раствора NaHCO₃ (25 мл), затем высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 25% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (1R,3R)-1-(3-бром-2,6-дифторфенил)-2-(3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2,2-дифторпропил)-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-*b*]индола (483 мг, 99%) в виде бесцветного твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27°C) 1,05 (9H, s), 1,16 (3H, d), 2,54 (1H, dd), 2,76 (1H, td), 2,89 - 2,98 (1H, m), 3,29 (1H, ddd), 3,56 - 3,69 (2H, m), 3,95 (1H, ddd), 5,35 (1H, s), 6,70 (1H, td), 6,88 (1H, td), 7,11 - 7,18 (2H, m), 7,34 - 7,47 (8H, m), 7,6 - 7,67 (4H, m); *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 727.

25

***Трет*-бутил-(2-(3-((1R,3R)-2-(3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2,2-дифторпропил)-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)-2,4-дифторфенокси)этил)(3-фторпропил)карбамат**

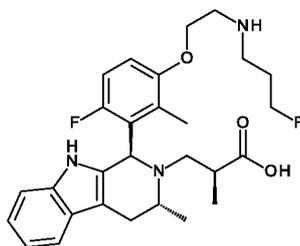


Трет-бутил-(3-фторпропил)(2-гидроксиэтил)карбамат (137 мг, 0,62 ммоль) добавляли в толуол (2,06 мл) в колбе, содержащей (1*R*,3*R*)-1-(3-бром-2,6-дифторфенил)-2-(3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2,2-дифторпропил)-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол (300 мг, 0,41 ммоль), карбонат цезия (268 мг, 0,82 ммоль) и прекатализатор 3-го поколения Rockphos (18,65 мг, 0,02 ммоль).

Реакционную смесь дегазировали, затем нагревали до 90°C в течение 2 часов. После охлаждения реакцию смесь разбавляли с помощью EtOAc (25 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл). Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(2-(3-((1*R*,3*R*)-2-(3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2,2-дифторпропил)-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)-2,4-дифторфенокси)этил)(3-фторпропил)карбамата в виде бежевого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27°C) 1,04 (9H, s), 1,15 (3H, d), 1,43 (9H, s), 1,91 (2H, d), 2,53 (1H, dd), 2,79 (1H, q), 2,92 - 3 (1H, m), 3,21 - 3,35 (1H, m), 3,35 - 3,4 (1H, m), 3,41 - 3,54 (2H, m), 3,53 - 3,63 (2H, m), 3,63 - 3,74 (1H, m), 3,89 - 4,01 (1H, m), 4,03 (1H, s), 4,09 (1H, d), 4,37 (1H, d), 4,46 (1H, s), 5,31 (1H, s), 6,63 (1H, s), 6,76 - 6,89 (2H, m), 7,06 - 7,12 (1H, m), 7,14 (1H, dd), 7,33 - 7,47 (6H, m), 7,60 (3H, ddd), 7,63 - 7,68 (2H, m).

Пример 55

(S)-3-((1*R*,3*R*)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота

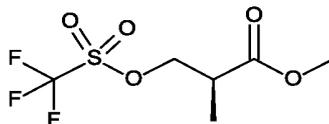


Трет-бутил-(3-фторпропил)(2-гидроксиэтил)карбамат (235 мг, 1,06 ммоль) в безводном толуоле (4,25 мл) добавляли в колбу, содержащую метил-(*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-бром-6-фтор-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-

тетрагидро-2Н-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноат (402 мг, 0,85 ммоль), карбонат цезия (553 мг, 1,70 ммоль) и прекатализатор 3-го поколения Rockphos (38,5 мг, 0,04 ммоль). Реакционную смесь дегазировали, затем нагревали до 90°C в течение 4 часов. Добавляли дополнительную порцию *трет*-бутил-(3-фторпропил)(2-гидроксиэтил)карбамата (235 мг, 1,06 ммоль) и прекатализатора 3-го поколения Rockphos (38,5 мг, 0,04 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение ночи. Остаток растворяли в THF (3 мл)/MeOH (3 мл) и затем добавляли 2 н. раствор NaOH (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, затем разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и воды (20 мл). Регулировали pH до ~6 путем добавления 2 н. раствора HCl и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл), затем объединенные органические вещества выпаривали. Остаток растворяли в муравьиной кислоте (2 мл) и перемешивали при 40°C в течение 1 часа. Летучие вещества выпаривали, затем остаток разделяли между DCM (20 мл) и водой (20 мл). Необходимый продукт наблюдали исключительно в водной фазе. Водную фазу выпаривали, затем неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters SunFire, 5 мк диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 0,1% NH₃) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2Н-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты (83 мг, 20%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27°C) 0,86 (3H, d), 1,20 (3H, d), 1,82 - 1,97 (5H, m), 2,68 - 2,80 (3H, m), 2,83 (3H, t), 2,94 - 3,07 (2H, m), 3,21 (1H, dd), 3,42 (2H, s), 3,54 - 3,65 (1H, m), 4,02 (1H, q), 4,40 (1H, t), 4,50 (1H, t), 5,47 (1H, s), 6,18 (1H, s), 6,77 (1H, dd), 6,89 (1H, t), 7,09 (2H, td), 7,14 - 7,22 (1H, m), 7,48 - 7,52 (1H, m), 7,82 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 500.

Метил-(*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-бром-6-фтор-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2Н-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноат, применяемый в качестве исходного материала, получали, как описано далее.

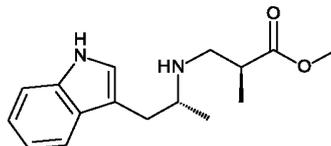
Метил-(*S*)-2-метил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)пропаноат



Добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (3,53 мл, 21,00 ммоль), затем 2,6-диметилпиридин (2,56 мл, 22,00 ммоль) к раствору метил-(*S*)-3-гидрокси-2-метилпропаноата (2,36 г, 20,0 ммоль) в DCM (74 мл) при 5°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, затем промывали с помощью 2 н. раствора HCl (50 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), затем высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали с получением метил-(*S*)-2-метил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)пропаноата (5,46 г, >100%) в виде красного масла, которое

непосредственно применяли. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , 27 °C) 1,31 (3H, d), 2,96 (1H, pd), 3,75 (3H, s), 4,56 (1H, dd), 4,69 (1H, dd).

Метил-(S)-3-(((R)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)амино)-2-метилпропаноат



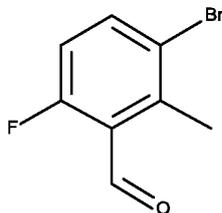
5

Метил-(S)-2-метил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)пропаноат (4,60 г, 18,40 ммоль) добавляли к раствору (R)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амина (2,79 г, 16 ммоль) и DIPEA (3,59 мл, 20,80 ммоль) в 1,4-диоксане (42,1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали водой (100 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл), затем объединенные органические вещества высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением метил-(S)-3-(((R)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)амино)-2-метилпропаноата (3,71 г, 85%) в виде бледно-желтой смолы. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , 27°C) 1,11 (3H, d), 1,21 - 1,25 (3H, m), 2,72 (1H, ddd), 2,79 (1H, dd), 2,86 (1H, dd), 2,93 (2H, d), 3,13 (1H, q), 3,50 (3H, s), 7,08 - 7,15 (2H, m), 7,20 (1H, ddd), 7,38 (1H, dt), 7,49 - 7,69 (1H, m), 8,23 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 275.

10

15

3-Бром-6-фтор-2-метилбензальдегид

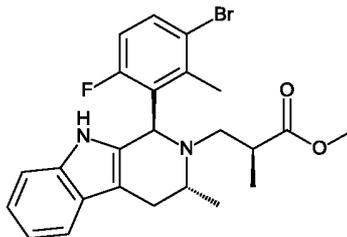


N-бромсукцинимид (2,99 г, 16,80 ммоль) добавляли к 2-фтор-6-метилбензальдегиду (2,21 г, 16,0 ммоль) в H_2SO_4 (16,00 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь выливали в ледяную воду (150 мл). Осадок собирали путем фильтрации и высушивали с получением 3-бром-6-фтор-2-метилбензальдегида (3,14 г, 90%) в виде бежевого легкоплавкого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , 27°C) 2,70 (3H, s), 6,94 (1H, ddd), 7,74 (1H, dd), 10,46 (1H, s).

20

25

Метил-(S)-3-(((1R,3R)-1-(3-бром-6-фтор-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропаноат



Метил-(*S*)-3-(((*R*)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)амино)-2-метилпропаноат (549 мг, 2,0 ммоль) и 3-бром-6-фтор-2-метилбензальдегид (456 мг, 2,10 ммоль) нагревали в толуоле (9,0 мл)/уксусной кислоте (1,0 мл) до 80°C в течение ночи. После охлаждения летучие вещества выпаривали. Неочищенный продукт

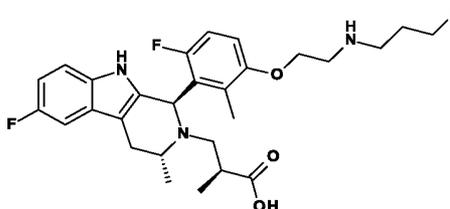
5 очищали посредством ионообменной хроматографии с применением колонки SCX. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением MeOH, затем 1 M NH₃/MeOH с элюированием продукта. Основной фильтрат выпаривали, затем неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 30% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением метил-(*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-бром-6-фтор-2-

10 метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноата (421 мг, 44%) в виде бежевого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27°C) 0,85 - 0,89 (3H, m), 1,11 (3H, d), 2,10 (3H, s), 2,18 (1H, p), 2,36 (1H, ddd), 2,67 - 2,72 (1H, m), 2,95 (1H, dd), 3,10 (1H, ddd), 3,52 - 3,59 (1H, m), 3,64 (3H, s), 5,39 (1H, s), 6,89 (1H, t), 7,07 - 7,14 (2H, m), 7,19 - 7,22 (1H, m), 7,22 (1H, s), 7,47 - 7,51 (1H, m), 7,54 (1H, dd). *масса/заряд*: ES- [M-H]⁻ 471.

15

Пример 57

(*S*)-3-((1*R*,3*R*)-6-фтор-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота



20 Добавляли 2 н. раствор NaOH (1,19 мл, 2,37 ммоль) к раствору метил-(*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(3-фторпропил)амино)этокси)-6-фтор-2-метилфенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноата (0,300 г, 0,47 ммоль) в THF (2,37 мл)/MeOH (1,19 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов.

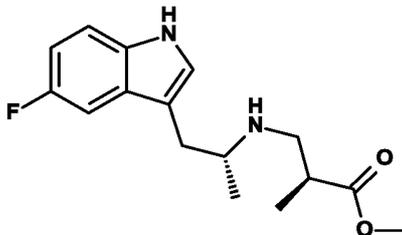
Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и воды (20 мл), затем регулировали pH до ~6

25 путем добавления 2 н. раствора HCl. Слой разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл). Объединенные органические вещества высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали. Остаток растворяли в муравьиной кислоте (2 мл) и нагревали до 40°C в течение 1 часа. Летучие вещества выпаривали, затем неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters

SunFire, 5 мк диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 1% NH₃) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-6-фтор-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты (0,147 г, 60%) в виде бежевого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27°C) 0,84 (3H, d), 1,17 (3H, d), 1,83 - 1,89 (4H, m), 1,92 (2H, dd), 2,65 (2H, dd), 2,80 (1H, dd), 2,86 (2H, t), 3 - 3,1 (2H, m), 3,1 - 3,2 (1H, m), 3,55 - 3,65 (1H, m), 4,03 (2H, dq), 4,38 (1H, t), 4,48 (1H, t), 5,42 (1H, s), 6,73 (1H, dd), 6,78 - 6,83 (1H, m), 6,83 - 6,89 (1H, m), 7,07 (1H, dd), 7,11 (1H, dd), 7,54 (1H, s), 8,00 (1H, s). 1 способного к обмену не наблюдали. *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 518.

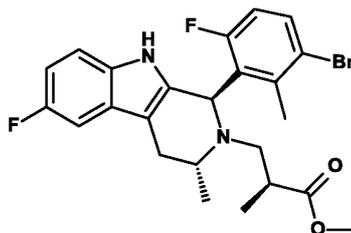
Метил-(*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*mpet*-бутоксикарбонил)(3-фторпропил)амино)этокси)-6-фтор-2-метилфенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноат, применяемый в качестве исходного материала, получали, как описано далее.

Метил-(*S*)-3-(((*R*)-1-(5-фтор-1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)амино)-2-метилпропаноат



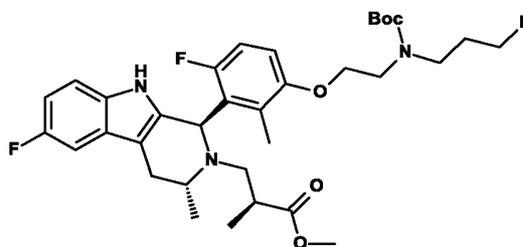
К охлажденному раствору (*R*)-1-(5-фтор-1H-индол-3-ил)пропан-2-амина (1,105 г, 5,75 ммоль) и DIPEA (0,993 мл, 5,75 ммоль) в диоксане (15 мл) при 0°C добавляли метил-(*S*)-2-метил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)пропаноат (1,44 г, 5,75 ммоль). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали ее в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и промывали водой (50 мл). Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 25 до 100% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением метил-(*S*)-3-(((*R*)-1-(5-фтор-1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)амино)-2-метилпропаноата (1,520 г, 90%) в виде бледно-желтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27°C) 1,13 (3H, d), 1,26 - 1,29 (3H, m), 2,67 - 2,85 (2H, m), 2,86 - 2,98 (3H, m), 3,14 (1H, h), 3,53 (3H, s), 6,95 (1H, td), 7,17 - 7,23 (2H, m), 7,30 (1H, dd), 8,37 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 293.

Метил-(*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-бром-6-фтор-2-метилфенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноат



Метил-(S)-3-(((R)-1-(5-фтор-1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)амино)-2-метилпропаноат (439 мг, 1,5 ммоль) и 3-бром-6-фтор-2-метилбензальдегид (326 мг, 1,50 ммоль) нагревали в толуоле (6,75 мл)/уксусной кислоте (0,75 мл) до 110°C в течение ночи. Летучие вещества выпаривали, затем остаток растворяли в DCM (25 мл) и промывали с помощью насыщенного раствора NaHCO₃ (25 мл). Органическое вещество высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 30% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением метил-(S)-3-((1R,3R)-1-(3-бром-6-фтор-2-метилфенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропаноата (204 мг, 28%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27°C) 0,87 (3H, d), 1,11 (3H, d), 2,10 (3H, s), 2,16 (1H, q), 2,35 (1H, ddd), 2,63 (1H, d), 2,95 (1H, dd), 3,07 (1H, ddd), 3,52 - 3,59 (1H, m), 3,64 (3H, s), 5,37 (1H, s), 6,84 (1H, td), 6,90 (1H, t), 7,08 - 7,15 (2H, m), 7,20 (1H, s), 7,55 (1H, dd). масса/заряд: ES+ [M+H]⁺ 491.

15 **Метил-(S)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((трет-бутоксикарбонил)(3-фторпропил)амино)этокси)-6-фтор-2-метилфенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропаноат**

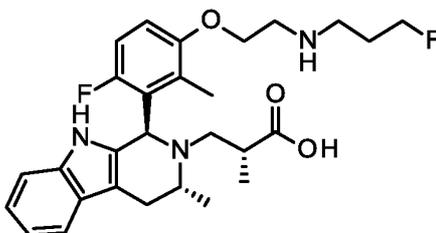


Трет-бутил-(3-фторпропил)(2-гидроксиэтил)карбамат (342 мг, 1,55 ммоль) в толуоле (6,18 мл) добавляли в колбу, содержащую метил-(S)-3-((1R,3R)-1-(3-бром-6-фтор-2-метилфенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропаноат (380 мг, 0,77 ммоль), карбонат цезия (628 мг, 1,93 ммоль) и прекатализатор 3-го поколения Rockphos (70,0 мг, 0,08 ммоль). Реакционную смесь дегазировали, затем нагревали до 105°C в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (25 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали, затем неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 60% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением метил-(S)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((трет-

бутоксикарбонил)(3-фторпропил)амино)этокси)-6-фтор-2-метилфенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропаноата (321 мг, 66%) в виде бежевого твердого вещества. *Масса/заряд*: ES+ [M+H]+ 632.

5 **Пример 117**

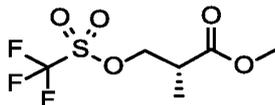
(R)-3-((1R,3R)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота



(R)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((*tert*-бутоксикарбонил)(3-фторпропил)амино)этокси)-6-фтор-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановую кислоту (200 мг, 0,33 ммоль) перемешивали в муравьиной кислоте (2,0 мл) при 40°C в течение 1 часа. Летучие вещества выпаривали, затем неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18, 5 мк диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 1% NH₃) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением (R)-3-((1R,3R)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты (120 мг, 72%) в виде бесцветного твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 1,10 (3H, d), 1,22 (3H, d), 1,80 (3H, s), 1,88 (2H, dq), 2,56 (1H, t), 2,71 - 2,90 (5H, m), 2,95 (1H, s), 2,99 - 3,07 (1H, m), 3,22 - 3,32 (1H, m), 3,85 (1H, p), 4,06 (2H, t), 4,45 (1H, t), 4,55 (1H, t), 5,35 (1H, s), 6,84 (1H, dd), 6,93 (1H, d), 7,08 - 7,17 (2H, m), 7,19 - 7,23 (1H, m), 7,38 (1H, s), 7,51 (1H, dd). (2 x способных к обмену не наблюдали.) *масса/заряд*: ES+ [M+H]+ 500.

(R)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((*tert*-бутоксикарбонил)(3-фторпропил)амино)этокси)-6-фтор-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановую кислоту, применяемую в качестве исходного материала, получали, как описано далее.

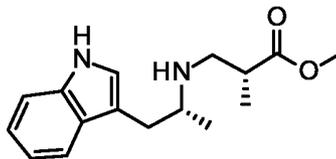
Метил-(R)-2-метил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)пропаноат



Ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (7,48 мл, 44,44 ммоль) добавляли к раствору метил-(R)-3-гидрокси-2-метилпропаноата (5,00 г, 42,3 ммоль) в DCM (128 мл) при 5°C с последующим добавлением

2,6-диметилпиридина (5,42 мл, 46,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, затем промывали с помощью 2 н. раствора HCl (100 мл), высушивали над MgSO₄ и выпаривали с получением метил-(*R*)-2-метил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)пропаноата (11,64 г, >100%) в виде красного масла, которое применяли без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 1,31 (3H, d), 2,91 - 3,03 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,56 (1H, dd), 4,69 (1H, dd).

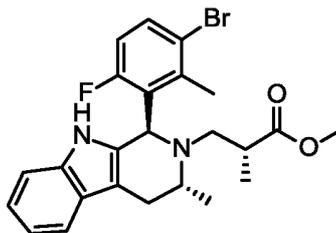
Метил-(*R*)-3-(((*R*)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)амино)-2-метилпропаноат



Метил-(*R*)-2-метил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)пропаноат (10,46 г, 41,80 ммоль) добавляли в DCM (20 мл) к раствору (*R*)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амина (6,62 г, 38,0 ммоль) и DIPEA (8,21 мл, 47,5 ммоль) в DCM (107 мл) при 5°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), затем высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 25 до 100% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением метил-(*R*)-3-(((*R*)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)амино)-2-метилпропаноата (8,45 г, 81%) в виде оранжевой жидкости. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 1,10 (3H, d), 1,12 (3H, d), 2,53 - 2,71 (2H, m), 2,74 - 2,89 (2H, m), 2,94 (1H, dd), 3,05 (1H, h), 3,48 (3H, s), 7,04 (1H, d), 7,11 (1H, ddd), 7,18 (1H, ddd), 7,35 (1H, dt), 7,53 - 7,64 (1H, m), 8,12 (1H, s). (1 х способного к обмену не наблюдали); масса/заряд: ES+ [M+H]⁺ 275.

20

Метил-(*R*)-3-(((1*R*,3*R*)-1-(3-бром-6-фтор-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноат

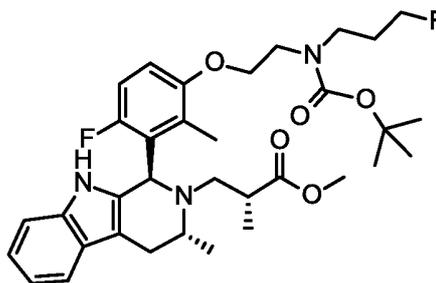


Метил-(*R*)-3-(((*R*)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)амино)-2-метилпропаноат (686 мг, 2,50 ммоль) и 3-бром-6-фтор-2-метилбензальдегид (570 мг, 2,63 ммоль) нагревали в толуоле (9,0 мл)/уксусной кислоте (1,0 мл) до 90°C в течение 6 часов. После охлаждения реакционную смесь выпаривали. Остаток растворяли в DCM (25 мл) и промывали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ (25 мл). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (25 мл), затем объединенные органические вещества высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-

25

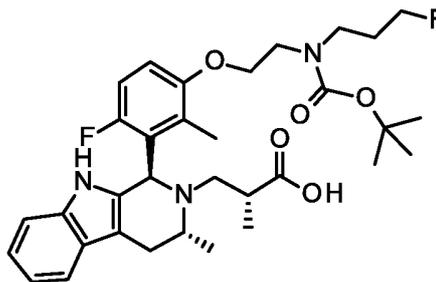
хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 30% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, выпаривали до сухого состояния с получением метил-(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-бром-6-фтор-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноата (795 мг, 67%) в виде бежевого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 1,01 - 1,05 (3*H*, m), 1,09 (3*H*, d), 2,03 (3*H*, s), 2,57 - 2,64 (3*H*, m), 2,69 - 2,75 (1*H*, m), 3,08 - 3,14 (1*H*, m), 3,52 (3*H*, s), 3,66 - 3,74 (1*H*, m), 5,31 (1*H*, s), 6,90 (1*H*, t), 7,05 - 7,14 (2*H*, m), 7,18 - 7,22 (2*H*, m), 7,49 (1*H*, dd), 7,54 (1*H*, dd); масса/заряд: ES+ [M+H]⁺ 473.

Метил-(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(3-фторпропил)амино)этокси)-6-фтор-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноат



Трет-бутил-(3-фторпропил)(2-гидроксиэтил)карбамат (351 мг, 1,58 ммоль) в толуоле (5,0 мл) добавляли в колбу, содержащую метил-(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-бром-6-фтор-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноат (500 мг, 1,06 ммоль), карбонат цезия (858 мг, 2,64 ммоль) и прекатализатор 3-го поколения Rockphos (45,1 мг, 0,05 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь дегазировали, затем нагревали до 90°C в течение 4 часов. После охлаждения реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (25 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (25 мл), затем объединенные органические вещества высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, выпаривали до сухого состояния с получением метил-(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(3-фторпропил)амино)этокси)-6-фтор-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноата (425 мг, 66%) в виде бежевого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 1,03 (3*H*, d), 1,09 (3*H*, d), 1,43 (9*H*, s), 1,82 (3*H*, s), 1,85 - 1,97 (2*H*, m), 2,53 - 2,61 (1*H*, m), 2,61 - 2,68 (1*H*, m), 2,70 (1*H*, d), 3,12 (1*H*, ddd), 3,39 (2*H*, t), 3,49 (3*H*, s), 3,52 - 3,59 (3*H*, m), 3,64 - 3,73 (1*H*, m), 4,01 (2*H*, d), 4,36 (1*H*, s), 4,45 (1*H*, s), 5,27 (1*H*, s), 6,79 (1*H*, dd), 6,91 (1*H*, t), 7,01 - 7,12 (2*H*, m), 7,16 - 7,21 (1*H*, m), 7,23 - 7,26 (1*H*, m), 7,47 - 7,52 (1*H*, m). масса/заряд: ES+ [M+H]⁺ 614.

(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(3-фторпропил)амино)этокси)-6-фтор-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота



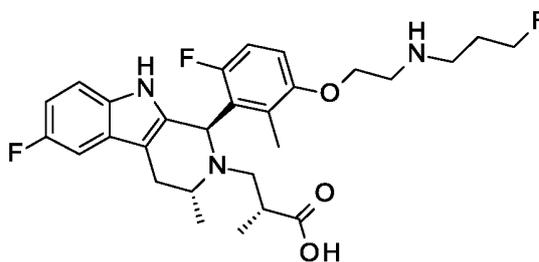
Добавляли 2 н. раствор NaOH (2,00 мл, 4,00 ммоль) к раствору метил-(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(3-фторпропил)амино)этокси)-6-фтор-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноата (400 мг, 0,65 ммоль) в THF (2,5 мл)/MeOH (2,5 мл) и

5 реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (25 мл) и воды (25 мл), затем регулировали pH до ~5 путем добавления 2 н. раствора HCl. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (25 мл). Объединенные органические вещества высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали. Неочищенный продукт очищали

10 посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18, 5 мк диоксид кремния, 30 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 1% NH₃) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(3-фторпропил)амино)этокси)-6-фтор-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты (225 мг, 58%) в виде бесцветного твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 1,13 (3H, d), 1,24 (3H, d), 1,41 - 1,47 (9H, m), 1,76 (3H, s), 1,88 (2H, d), 2,57 (1H, t), 2,75 (1H, s), 2,87 (2H, d), 3,29 (1H, d), 3,39 (2H, s), 3,58 (2H, s), 3,82 - 3,96 (1H, m), 4,10 (2H, d), 4,38 (1H, s), 4,47 (1H, s), 5,39 (1H, s), 6,84 (1H, s), 6,95 (1H, s), 7,08 - 7,19 (2H, m), 7,23 (1H, d), 7,40 (1H, d), 7,50 - 7,57 (1H, m). (1 х способного к обмену не наблюдали); масса/заряд: ES+ [M+H]⁺ 600.

20 Пример 121

(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-6-фтор-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота



Водный раствор гидроксида натрия (2 н., 0,45 мл, 0,90 ммоль) добавляли к раствору метил-(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(3-фторпропил)амино)этокси)-6-фтор-2-метилфенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноата (0,11 г, 0,18 ммоль) в THF (0,54 мл) и

25

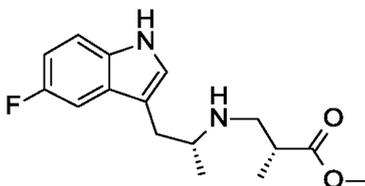
MeOH (0,27 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 21 часа. Затем реакционную смесь разбавляли водой, подкисляли до pH 6 путем добавления водного раствора HCl (2 н.) и экстрагировали этилацетатом (2х). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (R)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((мет-
 5 бутоксикарбонил)(3-фторпропил)амино)этокси)-6-фтор-2-метилфенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты (0,095 г, 85%) в виде оранжевой смолы. Данную смолу растворяли в муравьиной кислоте (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали посредством препаративной SFC (Chiralpak IC, 5 мкм, 21,2 мм в диаметре,
 10 250 мм в длину, 75 мл/мин. скорость потока) с элюированием с помощью изократического (25% MeOH, содержащего 0,2% NH₄OH) в CO₂ с получением (R)-3-((1R,3R)-6-фтор-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты (0,034 г, 42%) в виде бесцветного твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, 27 °C) 0,88 (3H, d), 0,99 (3H, d), 1,63 - 1,95 (6H, m), 2,52 - 2,65 (4H, m), 2,77 - 2,85 (2H, m), 2,95
 15 (1H, br dd), 3,84 - 4,00 (2H, m), 4,44 (2H, dt), 5,17 (1H, s), 6,77 (1H, td), 6,87 - 6,93 (1H, m), 6,93 - 7,01 (1H, m), 7,08 - 7,15 (2H, m), 10,29 (1H, s). Мультиплет, соответствующий двум атомам водорода, перекрыт пиком воды; другие два пика, соответствующие атому водорода, не наблюдали. масса/заряд: ES+ [M+H]⁺ 518.

Также выделяли (R)-3-((1S,3R)-6-фтор-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановую кислоту (0,015 г, 19%) в виде
 20 белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, 27 °C) 0,88 (3H, d), 0,99 (3H, d), 1,63 - 1,95 (6H, m), 2,52 - 2,65 (4H, m), 2,77 - 2,85 (2H, m), 2,95 (1H, br dd), 3,84 - 4,00 (2H, m), 4,44 (2H, dt), 5,17 (1H, s), 6,77 (1H, td), 6,87 - 6,93 (1H, m), 6,93 - 7,01 (1H, m), 7,08 - 7,15 (2H, m), 10,29 (1H, s). Мультиплет, соответствующий двум атомам водорода, перекрыт пиком воды; другие два пика, соответствующие
 25 атому водорода, не наблюдали. масса/заряд: ES+ [M+H]⁺ 518.

Процедуры, применяемые для получения метил-(R)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((мет-бутоксикарбонил)(3-фторпропил)амино)этокси)-6-фтор-2-метилфенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-
 b]индол-2-ил)-2-метилпропаноата, представляющего собой исходный материал, описаны ниже.

30

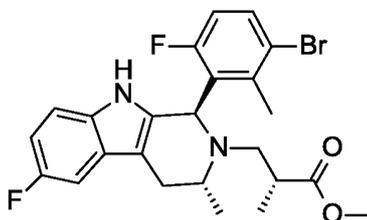
Метил-(R)-3-((R)-1-(5-фтор-1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)амино)-2-метилпропаноат



Раствор неочищенного метил-(R)-2-метил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)пропаноата (0,456 г, 1,82 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли к раствору (R)-1-(5-фтор-1H-индол-3-ил)пропан-2-амину (0,35 г,

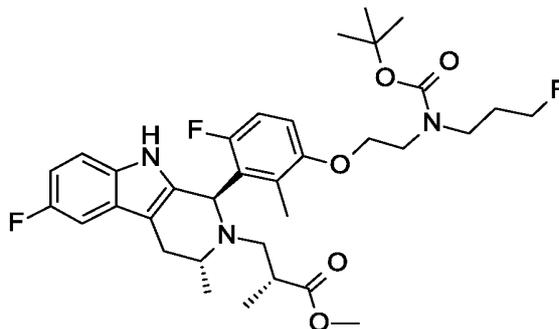
1,8 ммоль) и DIPEA (0,32 мл, 1,8 ммоль) в 1,4-диоксане (7,0 мл) при 0°C. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали при таких условиях в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 25 до 100% EtOAc в гексане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением метил-(*R*)-3-(((*R*)-1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)пропан-2-ил)амино)-2-метилпропаноата (0,33 г, 62%) в виде бледно-желтого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, 27 °C) 0,96 (3H, d), 1,05 (3H, d), 2,53 - 3,03 (6H, m), 3,52 (3H, s), 6,88 (1H, td), 7,21 (1H, d), 7,24 (1H, dd), 7,31 (1H, dd), 10,92 (1H, br s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 292.

Метил-(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-бром-6-фтор-2-метилфенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноат



15 Раствор метил-(*R*)-3-(((*R*)-1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)пропан-2-ил)амино)-2-метилпропаноата (0,332 г, 1,14 ммоль) и 3-бром-6-фтор-2-метилбензальдегида (0,259 г, 1,19 ммоль) в толуоле (6,5 мл) и уксусной кислоте (0,72 мл) нагревали при 80°C в течение 24 часов. Температуру реакционной смеси повышали до 90°C и реакционную смесь выдерживали при таких условиях в течение 24 часов. Затем температуру реакционной смеси повышали до 100°C и реакционную смесь выдерживали при таких условиях в течение 20 24 часов. Реакционную смесь затем охлаждали, концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток растворяли в DCM и промывали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 30% EtOAc в гексане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали 25 при пониженном давлении с получением метил-(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-бром-6-фтор-2-метилфенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноата (0,170 г, 30%) в виде бледно-желтого твердого вещества. *Масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 491.

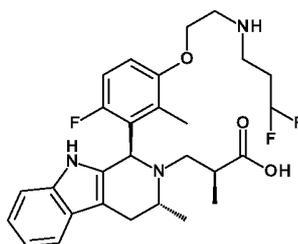
30 **Метил-(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(3-фторпропил)амино)этокси)-6-фтор-2-метилфенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноат**



Раствор *tert*-бутил-(3-фторпропил)(2-гидроксиэтил)карбамата (0,15 г, 0,69 ммоль) в толуоле (2,77 мл) добавляли в колбу, содержащую метил-(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-бром-6-фтор-2-метилфенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноат (0,17 г, 0,35 ммоль), карбонат цезия (0,28 г, 0,87 ммоль) и прекатализатор 3-го поколения RockPhos (0,03 г, 0,03 ммоль). Полученную смесь дегазировали и затем нагревали при 100°C в течение 3 часов. Добавляли дополнительное количество прекатализатора 3-го поколения RockPhos (64 мг) и реакцию выдерживали при таких условиях в течение еще одного часа. Затем обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, ее разбавляли с помощью DCM и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 60% EtOAc в гексане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением метил-(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*tert*-бутоксикарбонил)(3-фторпропил)амино)этокси)-6-фтор-2-метилфенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноата (0,11 г, 52%) в виде бежевого твердого вещества. *Масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 632.

Пример 124

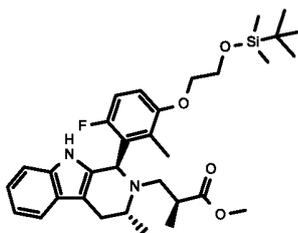
(*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((3,3-дифторпропил)амино)этокси)-6-фтор-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота



Добавляли 2 М гидроксид натрия (0,020 мл, 0,04 ммоль) к раствору метил-(*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((3,3-дифторпропил)амино)этокси)-6-фтор-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноата (0,007 г, 0,01 ммоль) в метаноле (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем выпаривали. Неочищенный продукт очищали

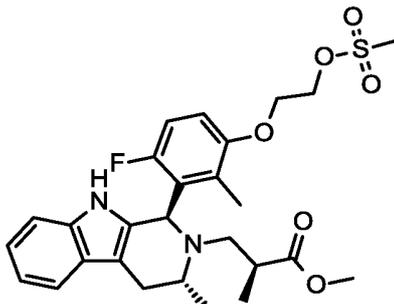
- посредством препаративной HPLC (колонка Waters CSH C18 OBD, 5 мк диоксид кремния, 30 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 1% NH₃) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов с получением (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((3,3-дифторпропил)амино)этокси)-6-фтор-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропановой
- 5 кислоты (3,0 мг, 44%) в виде сухой пленки. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 0,91 (3*H*, d), 1,26 (3*H*, d), 1,53 - 2,07 (6*H*, m), 2,71 - 2,87 (4*H*, m), 2,89 - 3,04 (3*H*, m), 3,29 (1*H*, d), 3,57 - 3,67 (1*H*, m), 3,95 - 4,05 (2*H*, m), 5,54 (1*H*, s), 5,91 (1*H*, tt), 6,83 (1*H*, dd), 6,96 (1*H*, t), 7,10 - 7,17 (2*H*, m), 7,21 - 7,24 (1*H*, m), 7,40 (1*H*, s), 7,49 - 7,54 (1*H*, m). (2 способных к обмену не наблюдались); *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 518.
- 10 Метил-(*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((3,3-дифторпропил)амино)этокси)-6-фтор-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноат, применяемый в качестве исходного материала, получали, как описано далее.

15 **Метил-(*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-6-фтор-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноат**



- Прекатализатор 3-го поколения RockPhos (0,018 г, 0,02 ммоль) добавляли к дегазированной суспензии метил-(*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-бром-6-фтор-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноата (0,200 г, 0,42 ммоль), 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этан-1-ола (0,089 г, 0,51 ммоль) и карбоната цезия (0,344 г, 1,06 ммоль) в толуоле (3 мл). Реакционную смесь
- 20 нагревали до 90°C в течение ночи и обеспечивали охлаждение реакционной смеси. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и DCM (50 мл). Органическую фазу разделяли и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до
- 25 100% EtOAc в гептане, с получением неочищенного метил-(*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-6-фтор-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноата (0,038 г, 17%). *Масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 569.

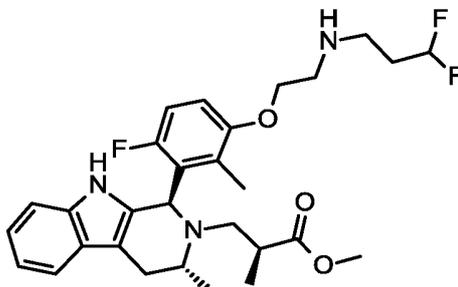
30 **Метил-(*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(6-фтор-2-метил-3-(2-((метилсульфонил)окси)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноат**



К раствору метил-(*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)этоксид)-6-фтор-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноата (0,038 г, 0,07 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли фторид тетрабутиламмония (1,0 М в THF, 0,134 мл, 0,13 ммоль).

- 5 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем выпаривали до получения смолы, которую растворяли в дихлорметане (2 мл) и к которой добавляли DIPEA (0,035 мл, 0,20 ммоль). Метансульфонилхлорид (8,0 мкл, 0,10 ммоль) добавляли к данному раствору и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (5 мл), промывали водой и органическую фазу выпаривали с получением метил-(*S*)-3-
10 ((1*R*,3*R*)-1-(6-фтор-2-метил-3-(2-((метилсульфонил)окси)этоксид)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноата (0,028 г, 0,05 ммоль). *Масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 569.

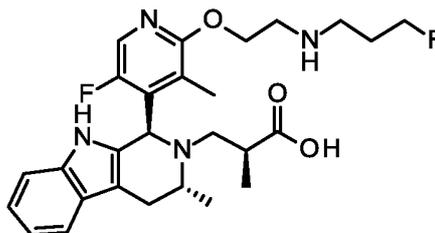
Метил-(*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((3,3-дифторпропил)амино)этоксид)-6-фтор-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноат



- 15 Гидрохлорид 3,3-дифтор-1-аминопропана (8 мг, 0,06 ммоль), метил-(*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(6-фтор-2-метил-3-(2-((метилсульфонил)окси)этоксид)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноат (0,028 г, 0,05 ммоль), карбонат калия (0,036 г, 0,26 ммоль) и иодид натрия (0,016 г, 0,11 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) нагревали до 85°C под воздействием микроволнового излучения в
20 течение 4 часов. Реакционную смесь разделяли между водой (5 мл) и DCM (5 мл) и органическую фазу выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в гептане, с получением метил-(*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((3,3-дифторпропил)амино)этоксид)-6-фтор-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноата (7,0 мг, 25%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 0,87

(3H, d), 1,11 (3H, d), 1,88 (3H, s), 1,93 - 2,04 (2H, m), 2,21 (1H, h), 2,40 (1H, dd), 2,68 (1H, d), 2,82 (2H, t), 2,91 - 3,03 (3H, m), 3,10 (1H, ddd), 3,50 - 3,58 (1H, m), 3,63 (3H, s), 3,90-4,00 (2H, m), 5,34 (1H, s), 5,90 (1H, t), 6,80 (1H, dd), 6,91 (1H, t), 7,03 - 7,13 (2H, m), 7,15 - 7,22 (1H, m), 7,42 - 7,54 (1H, m). (2 взаимозаменяемости не наблюдались); *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 532.

5

Пример 126**(S)-3-((1R,3R)-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота**

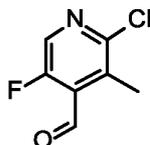
- 10 *Трет*-бутил-(3-фторпропил)(2-гидроксиэтил)карбамат (212 мг, 0,96 ммоль) в толуоле (3,20 мл) добавляли в колбу, содержащую метил-(S)-3-((1R,3R)-1-(2-хлор-5-фтор-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропаноат (275 мг, 0,64 ммоль), карбонат цезия (416 мг, 1,28 ммоль) и прекатализатор 3-го поколения Rockphos (29,0 мг, 0,03 ммоль). Реакционную смесь дегазировали, затем нагревали до 90°C в течение 4 часов. После охлаждения реакционную смесь
- 15 разбавляли с помощью DCM (20 мл) и насыщенного водного раствора хлорида натрия (20 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (20 мл). Объединенные органические вещества выпаривали. Неочищенный продукт растворяли в THF (2,5 мл) и MeOH (2,5 мл), затем добавляли 2 н. раствор NaOH (2,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 2 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и воды
- 20 (20 мл) и регулировали pH до ~5 путем добавления 2 н. раствора HCl. Слои разделяли, затем водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 15 мл). Объединенные органические вещества высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 25 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, выпаривали до сухого состояния с получением (S)-3-((1R,3R)-1-(2-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(3-фторпропил)амино)этокси)-5-фтор-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты (350 мг), которая была неочищенной. Остаток растворяли в муравьиной кислоте (2 мл) и нагревали до 40°C в течение 1 часа. Летучие вещества выпаривали, затем неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters SunFire, 5 мк диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 1% NH₃) и MeCN с
- 30 уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением (S)-3-((1R,3R)-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-

ил)-2-метилпропановой кислоты (65,0 мг, 20%) в виде бежевого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , 27 °C) 0,96 (3H, d), 1,19 (3H, d), 1,87 (3H, s), 1,90 - 2,05 (3H, m), 2,68 - 2,79 (2H, m), 2,88 (1H, dd), 3,04 (2H, t), 3,19 (1H, d), 3,24 (2H, s), 3,61 (1H, d), 4,44 (2H, dt), 4,52 (1H, t), 4,57 - 4,69 (1H, m), 5,40 (1H, s), 7,07 - 7,17 (2H, m), 7,21 (1H, d), 7,44 - 7,55 (1H, m), 7,84 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,34 (1H, s). (1 x способного к
5 обмену не наблюдали) *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 501.

Метил-(*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-хлор-5-фтор-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-
b]индол-2-ил)-2-метилпропаноат, применяемый в качестве исходного материала, получали, как описано
далее.

10

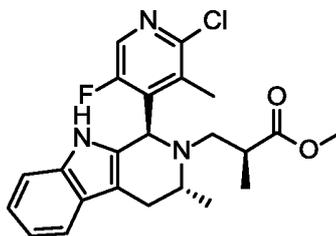
2-Хлор-5-фтор-3-метилизоникотинальдегид



Раствор LDA (2 М, 3,85 мл, 7,70 ммоль) добавляли к охлажденному раствору 2-хлор-5-фтор-3-
метилпиридина (1,02 г, 7,00 ммоль) в THF (22,9 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали в
15 течение 30 мин., затем добавляли метилформиат (1,30 мл, 21,0 ммоль) и реакционную смесь
перемешивали в течение дополнительных 30 минут. Реакционную смесь гасили путем добавления 1 н.
раствора HCl (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (40 мл). Органическую фазу промывали
насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали. Неочищенный
продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до
20 20% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, выпаривали до сухого состояния с получением 2-
хлор-5-фтор-3-метилизоникотинальдегида (754 мг, 62%) в виде жидкости соломенно-желтого цвета. ^1H
ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , 27 °C) 2,65 (3H, s), 8,33 (1H, s), 10,51 (1H, s).

**Метил-(*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-хлор-5-фтор-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-
пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноат**

25



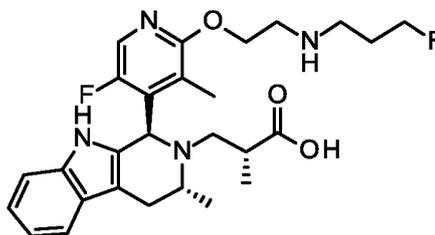
Метил-(*S*)-3-((*R*)-1-(1*H*-индол-3-ил)пропан-2-ил)амино)-2-метилпропаноат (439 мг, 1,60 ммоль) и 2-хлор-
5-фтор-3-метилизоникотинальдегид (292 мг, 1,68 ммоль) нагревали в толуоле (7,20 мл)/уксусной кислоте
(0,80 мл) до 90°C в течение 5 часов. После охлаждения летучие вещества выпаривали. Остаток

растворяли в DCM (20 мл) и промывали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO_3 (20 мл). Слои разделяли, затем органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 30% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, выпаривали до сухого состояния с получением метил-

5 (S)-3-((1R,3R)-1-(2-хлор-5-фтор-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-

b]индол-2-ил)-2-метилпропаноата (283 мг, 41%) в виде бежевого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , 27 °C) 0,91 (3H, d), 1,11 (3H, d), 2,10 (3H, s), 2,27 (2H, ddd), 2,72 (1H, d), 3,02 (1H, dd), 3,11 (1H, ddd), 3,53 - 3,60 (1H, m), 3,65 (3H, s), 5,37 (1H, s), 7,09 - 7,17 (2H, m), 7,24 (1H, dd), 7,30 (1H, s), 7,51 (1H, d), 8,20 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 430.

10

Пример 127**(R)-3-((1R,3R)-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота**

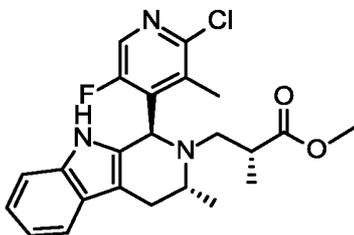
15 (R)-3-((1R,3R)-1-(2-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(3-фторпропил)амино)этокси)-5-фтор-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановую кислоту (450 мг, 0,75 ммоль) перемешивали в муравьиной кислоте (4,0 мл) при 40°C в течение 1 часа. Летучие вещества выпаривали, затем неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18, 5 мк диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды

20 (содержащей 1% NH_3) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением (R)-3-((1R,3R)-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-

25 пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты (302 мг, 81%) в виде бесцветного твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , 27 °C) 1,01 (3H, d), 1,12 (3H, d), 1,85 (3H, s), 1,87 - 1,98 (2H, m), 2,45 - 2,52 (1H, m), 2,57 (1H, ddd), 2,63 (1H, dd), 2,75 (1H, d), 2,81 (2H, t), 2,89 (1H, ddd), 3,12 (1H, ddd), 3,17 (1H, ddd), 3,73 (1H, q), 4,23 (1H, ddd), 4,40 (1H, t), 4,50 (1H, t), 4,69 (1H, ddd), 5,25 (1H, s), 7,01 - 7,16 (2H, m), 7,20 (1H, dd), 7,41 (1H, s), 7,50 (1H, dd), 7,86 (1H, s). (2 x способных к обмену не наблюдали); *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 501.

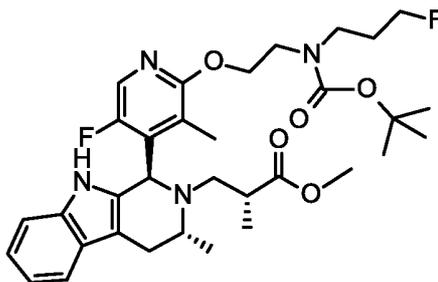
30 (R)-3-((1R,3R)-1-(2-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(3-фторпропил)амино)этокси)-5-фтор-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановую кислоту, применяемую в качестве исходного материала, получали, как описано далее.

Метил-(R)-3-((1R,3R)-1-(2-хлор-5-фтор-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропаноат



- 5 Метил-(R)-3-(((R)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)амино)-2-метилпропаноат (741 мг, 2,7 ммоль) и 2-хлор-5-фтор-3-метилизоникотинальдегид (492 мг, 2,84 ммоль) нагревали в толуоле (9,72 мл)/уксусной кислоте (1,08 мл) до 90°C в течение 6 часов. После охлаждения реакционную смесь выпаривали. Остаток растворяли в DCM (25 мл) и промывали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ (25 мл).
- 10 Водный слой экстрагировали с помощью DCM (25 мл), затем объединенные органические вещества высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 30% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, выпаривали до сухого состояния с получением метил-(R)-3-((1R,3R)-1-(2-хлор-5-фтор-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропаноата
- 15 (950 мг, 82%) в виде бежевого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 1,04 (3H, d), 1,09 (3H, d), 2,01 (3H, s), 2,46 - 2,57 (1H, m), 2,62 - 2,70 (2H, m), 2,75 (1H, d), 3,11 (1H, ddd), 3,53 (3H, s), 3,68 - 3,78 (1H, m), 5,30 (1H, s), 7,08 - 7,18 (2H, m), 7,21 - 7,26 (1H, m), 7,46 - 7,52 (1H, m), 7,53 (1H, s), 8,15 (1H, s); масса/заряд: ES+ [M+H]⁺ 430.

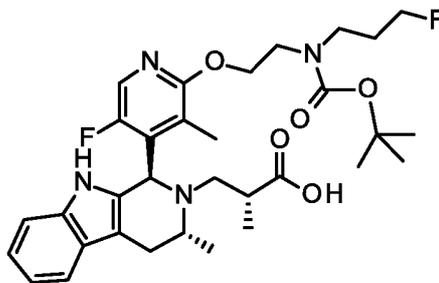
- 20 **Метил-(R)-3-((1R,3R)-1-(2-(2-((трет-бутоксикарбонил)(3-фторпропил)амино)этокси)-5-фтор-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропаноат**



- Трет*-бутил-(3-фторпропил)(2-гидроксиэтил)карбамат (581 мг, 2,63 ммоль) добавляли к суспензии метил-(R)-3-((1R,3R)-1-(2-хлор-5-фтор-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-
- 25 b]индол-2-ил)-2-метилпропаноата (752 мг, 1,75 ммоль), карбоната цезия (1,42 г, 4,38 ммоль) и прекатализатора 3-го поколения Rockphos (74,7 мг, 0,09 ммоль) в дегазированном толуоле (8,75 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 4 часов. После охлаждения

реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (25 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (25 мл), затем объединенные органические вещества высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, выпаривали до сухого состояния с получением метил-(*R*)-3-
 5 ((1*R*,3*R*)-1-(2-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(3-фторпропил)амино)этокси)-5-фтор-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноата (571 мг, 53%) в виде бежевого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 1,04 (3H, d), 1,08 (3H, d), 1,42 (9H, d), 1,82 (3H, s), 1,84 – 2,00 (2H, m), 2,50 - 2,60 (1H, m), 2,60 - 2,77 (3H, m), 3,10 (1H, ddd), 3,30 - 3,41 (2H, m), 3,51 (3H, s),
 10 3,53 - 3,61 (2H, m), 3,65 - 3,73 (1H, m), 4,31 - 4,44 (3H, m), 4,46 (1H, t), 5,22 (1H, s), 7,10 (2H, dq), 7,20 (1H, dd), 7,27 - 7,40 (1H, m), 7,49 (1H, dd), 7,88 (1H, s); *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 615.

(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(3-фторпропил)амино)этокси)-5-фтор-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота
 15 **кислота**



Добавляли 2 н. раствор NaOH (2,68 мл, 5,37 ммоль) к раствору метил-(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(3-фторпропил)амино)этокси)-5-фтор-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-
 20 тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноата (550 мг, 0,89 ммоль) в THF (3,1 мл)/MeOH (3,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем разбавляли с помощью EtOAc (25 мл) и воды (25 мл). Регулировали pH до ~5 путем добавления 2 н. раствора HCl и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (25 мл), затем объединенные органические вещества высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали. Неочищенный продукт пропускали через пробку из силикагеля с элюированием с помощью EtOAc. Фильтрат выпаривали с
 25 получением (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(3-фторпропил)амино)этокси)-5-фтор-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты (492 мг, 92%) в виде бежевого твердого вещества. *Масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 601.

Пример 143

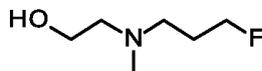
30 **(*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота**

Фракции, содержащие продукт, выпаривали до сухого состояния с получением желтой смолы (300 мг). Остаток растворяли в THF (2 мл) и метаноле (2 мл), затем добавляли 2 н. раствор NaOH (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и воды (20 мл). Регулировали pH до ~5 путем добавления 2 н. раствора HCl, затем слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл), затем объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18, 5 мк диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 1% NH₃) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением (*S*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты (98 мг, 35%) в виде бесцветного твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 0,99 (3H, d), 1,23 (3H, d), 1,77 - 1,86 (2H, m), 1,87 (3H, d), 2,32 (3H, s), 2,59 (2H, t), 2,72 - 2,90 (6H, m), 3,21 (1H, d), 3,54 - 3,64 (1H, m), 4,36 (1H, ddd), 4,40 (1H, t), 4,43 - 4,48 (1H, m), 4,50 (1H, t), 5,43 (1H, s), 7,14 (2H, dtd), 7,24 (1H, d), 7,52 (2H, d), 7,90 (1H, s). (1 х способного к обмену не наблюдали) *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 515.

5-Фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилзидонинальдегид, применяемый в качестве исходного материала, получали, как описано далее.

20

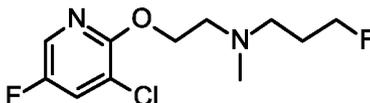
2-((3-Фторпропил)(метил)амино)этан-1-ол



1-Фтор-3-йодпропан (5,64 г, 30,0 ммоль) добавляли к суспензии 2-(метиламино)этан-1-ола (2,65 мл, 33,0 ммоль) и карбоната калия (8,28 г, 60,0 ммоль) в ацетонитриле (88 мл). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 2 часов, затем охлаждали и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Летучие вещества выпаривали, затем остаток разделяли между EtOAc (80 мл) и водой (80 мл). Слой разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (4 x 50 мл). Объединенные органические вещества высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением 2-((3-фторпропил)(метил)амино)этан-1-ола (3,95 г, 97%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 1,88 (2H, ddd), 2,27 (3H, s), 2,51 - 2,62 (4H, m), 3,55 - 3,65 (2H, m), 4,47 (1H, t), 4,56 (1H, t).

30

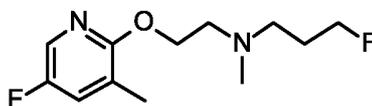
N-(2-((3-хлор-5-фторпирдин-2-ил)окси)этил)-3-фтор-N-метилпропан-1-амин



35

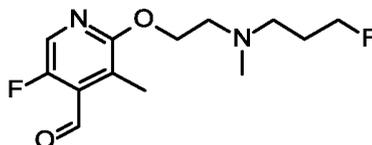
Гидрид натрия (0,308 г, 7,69 ммоль) добавляли к раствору 2-((3-фторпропил)(метил)амино)этан-1-ола (1,040 г, 7,69 ммоль) в THF (26,8 мл). После перемешивания в течение 10 минут добавляли 3-хлор-2,5-дифторпиридин (1,00 г, 6,69 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 50 мл). Объединенные органические вещества высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, выпаривали до сухого состояния с получением *N*-(2-((3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)окси)этил)-3-фтор-*N*-метилпропан-1-амина (1,630 г, 92%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 1,81 - 1,95 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,57 - 2,64 (2H, m), 2,83 (2H, t), 4,44 (2H, t), 4,47 (1H, t), 4,57 (1H, t), 7,46 (1H, dd), 7,90 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 265.

3-Фтор-*N*-(2-((5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)окси)этил)-*N*-метилпропан-1-амин



Прекатализатор 2-го поколения XPhos (0,122 г, 0,16 ммоль) и карбонат калия (1,720 г, 12,47 ммоль) добавляли к раствору *N*-(2-((3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)окси)этил)-3-фтор-*N*-метилпропан-1-амина (1,65 г, 6,23 ммоль) и 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (0,436 мл, 3,12 ммоль) в 1,4-диоксане (25,6 мл)/воде (5,1 мл). Реакционную смесь дегазировали и нагревали до 90°C в течение 6 часов. После охлаждения реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и воды (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (25 мл). Объединенные органические вещества высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 20 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, выпаривали до сухого состояния с получением 3-фтор-*N*-(2-((5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)окси)этил)-*N*-метилпропан-1-амина (1,50 г, 99%) в виде светло-коричневой жидкости. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 1,82 - 1,94 (2H, m), 2,19 (3H, t), 2,35 (3H, s), 2,58 - 2,63 (2H, m), 2,81 (2H, t), 4,38 (2H, t), 4,47 (1H, t), 4,56 (1H, t), 7,15 - 7,19 (1H, m), 7,78 - 7,82 (1H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 245.

5-Фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилпиридин-2-ил)альдегид



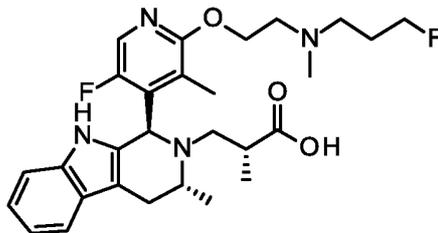
Раствор LDA (2 М, 3,84 мл, 7,68 ммоль) добавляли в высушенную в сушильном шкафу колбу, содержащую 3-фтор-*N*-(2-((5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)окси)этил)-*N*-метилпропан-1-амин (1,5 г, 6,14 ммоль) в THF (20,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли метилформиат (0,946 мл, 15,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных

 5 30 минут. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (25 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 40 мл). Объединенные органические вещества высушивали над MgSO₄ и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 25 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, выпаривали до сухого состояния с получением 5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилизоникотинальдегида в виде бледно-желтой

 10 жидкости, которая была загрязнена непрореагировавшим исходным материалом в соотношении 1:1. *Масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 273.

Пример 152

(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота



Раствор формальдегида (37% об., 0,021 мл, 0,29 ммоль) добавляли к раствору (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты (90 мг, 0,18 ммоль) в DCM (1,5 мл). После перемешивания в

 20 течение 5 минут добавляли триацетоксигидроборат натрия (61,0 мг, 0,29 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (10 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2 x 10 мл). Объединенные органические вещества высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной

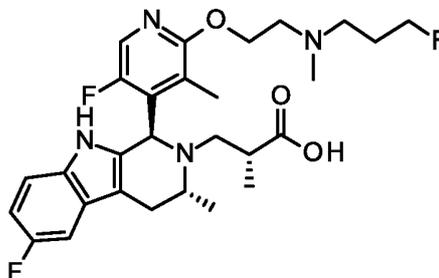
 25 HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18, 5 мк диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 1% NH₃) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты (63,0 мг, 68%) в виде

 30 бесцветного твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 1,03 (3H, d), 1,13 (3H, d), 1,70 - 1,96 (5H, m), 2,32 (3H, s), 2,46 - 2,55 (1H, m), 2,55 - 2,60 (1H, m), 2,60 - 2,65 (2H, m), 2,68 (2H, dt), 2,77 (1H, d), 2,96 (1H, ddd), 3,12 - 3,24 (1H, m), 3,64 - 3,79 (1H, m), 4,25 (1H, ddd), 4,37 (1H, t), 4,47 (1H, t), 4,64 (1H, dt), 5,25

(1H, s), 7,02 - 7,17 (2H, m), 7,19 (1H, dd), 7,50 (1H, dd), 7,58 (1H, s), 7,86 (1H, s), 9,62 (1H, s); *масса/заряд*: ES+ [M+H]+ 515.

Пример 155

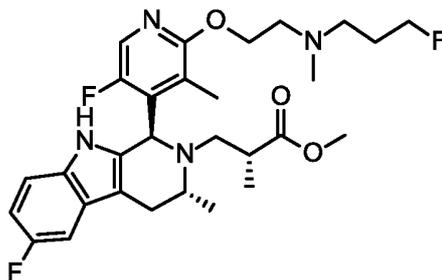
5 **(2R)-3-((1R,3R)-6-фтор-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота**



Добавляли 2 М раствор гидроксида натрия (1,17 мл, 2,34 ммоль) к перемешанному раствору метил-(R)-3-((1R,3R)-6-фтор-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропаноата (426 мг, 0,47 ммоль) в THF (4 мл) и MeOH (2 мл) при 21°C. Полученную смесь перемешивали при 21°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли воду (5 мл) и AcOH (1 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 15 мл). Объединенные органические вещества высушивали (с помощью картриджа для разделения фаз) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который последовательно очищали посредством препаративной HPLC (Puriflash C18, 15 мк диоксид кремния, 35 г) с применением смесей воды (содержащей 0,1% муравьиной кислоты) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов, затем посредством препаративной HPLC (колонок Waters CSH C18 OBD, 5 мк диоксид кремния, 30 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 1% NH₃) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением (2R)-3-((1R,3R)-6-фтор-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты (45,0 мг, 18%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO, 27 °C) 0,94 (3H, d), 1,01 (3H, d), 1,69 - 1,86 (5H, m), 2,22 (3H, s), 2,40 - 2,49 (4H, m), 2,56 - 2,71 (5H, m), 2,95 (1H, dd), 3,59 - 3,70 (1H, m), 4,25 - 4,31 (2H, m), 4,43 (2H, dt), 5,13 (1H, s), 6,83 (1H, td), 7,12 - 7,20 (2H, m), 8,00 (1H, s), 10,49 (1H, s); *масса/заряд*: ES+ [M+H]+ 533.

Процедуры, применяемые для получения метил-(R)-3-((1R,3R)-6-фтор-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропаноата, представляющего собой исходный материал, описаны ниже.

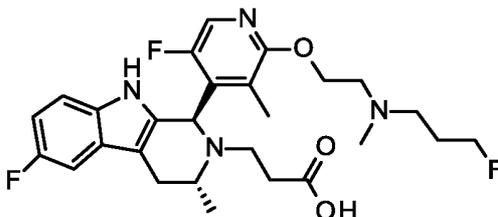
Метил-(R)-3-((1R,3R)-6-фтор-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропаноат



5 Раствор метил-(R)-3-((R)-1-(5-фтор-1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)амино)-2-метилпропаноата (200 мг, 0,68 ммоль) и 5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилизоникотинальдегида (484 мг, 0,89 ммоль) в толуоле (3 мл) и уксусной кислоте (0,33 мл) нагревали при 95°C в течение 16 часов. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ (25 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл) и объединенные органические вещества высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт частично очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния с элюированием с помощью EtOAc. Фракции, содержащие необходимый продукт, выпаривали до сухого состояния с получением метил-(R)-3-((1R,3R)-6-фтор-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропаноата (426 мг, >100%) в виде желтой смолы. Ее забирали на 15 следующую стадию без дополнительной очистки.

Пример 156

Получение 3-((1R,3R)-6-фтор-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)пропановой кислоты



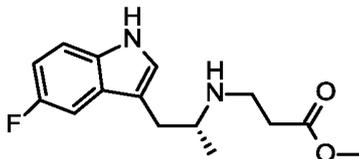
20 Добавляли 2 н. раствор NaOH (0,563 мл, 1,13 ммоль) к раствору метил-3-((1R,3R)-6-фтор-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)пропаноата (120 мг, 0,23 ммоль) в THF (1,0 мл)/MeOH (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и воды (20 мл). Регулировали pH до ~5 путем добавления 2 н. раствора HCl и слои разделяли. Водный 25 слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 10 мл), затем объединенные органические вещества

высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 20% MeOH в DCM . Фракции, содержащие продукт, выпаривали до сухого состояния с получением 3-((1*R*,3*R*)-6-фтор-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-
 5 b]индол-2-ил)пропановой кислоты (82 мг, 70%) в виде бежевого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , 27 °C) 1,10 (3*H*, d), 1,88 (3*H*, s), 1,89 – 1,93 (2*H*, m), 2,10 - 2,38 (2*H*, m), 2,43 (3*H*, s), 2,66 (2*H*, d), 2,76 (2*H*, s), 2,81 - 2,93 (2*H*, m), 2,98 - 3,07 (1*H*, m), 3,11 (1*H*, d), 3,63 (1*H*, s), 4,22 - 4,36 (1*H*, m), 4,36 - 4,41 (1*H*, m), 4,47 (1*H*, s), 4,57 - 4,69 (1*H*, m), 5,29 (1*H*, s), 6,83 (1*H*, t), 7,11 (2*H*, t), 7,81 (1*H*, s), 11,71 (1*H*, s). (1 х способного к обмену не наблюдали) *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 519.

10

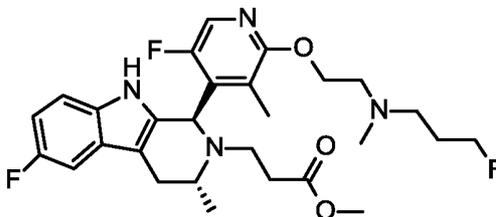
Процедуры, применяемые для получения метил-3-((1*R*,3*R*)-6-фтор-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-
 b]индол-2-ил)пропаноата, представляющего собой исходный материал, описаны ниже.

15 **Метил-(*R*)-3-((1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропаноат**



Метилакрилат (95 мкл, 1,05 ммоль) добавляли к раствору (*R*)-1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)пропан-2-инамина (192 мг, 1,0 ммоль) в MeOH (0,40 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Летучие вещества выпаривали, затем неочищенный продукт очищали посредством
 20 флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 10% MeOH в DCM . Фракции, содержащие продукт, выпаривали до сухого состояния с получением метил-(*R*)-3-((1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропаноата (270 мг, 97%) в виде бледно-желтой жидкости. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , 27 °C) 1,10 (3*H*, d), 2,36 - 2,53 (2*H*, m), 2,70 - 2,80 (2*H*, m), 2,80 - 2,90 (1*H*, m), 2,91 - 3,06 (2*H*, m), 3,57 (3*H*, s), 6,93 (1*H*, td), 7,09 (1*H*, d), 7,23 (1*H*, dd), 7,25 - 7,30 (1*H*, m), 8,04 (1*H*, s). (х способных к
 25 обмену не наблюдали) *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 279.

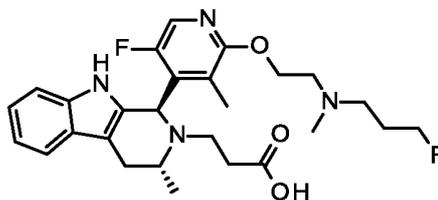
Метил-3-((1*R*,3*R*)-6-фтор-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)пропаноат



Метил-(*R*)-3-((1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропаноат (139 мг, 0,50 ммоль) и 5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилизоникотинальдегид (65% по весу, 209 мг, 0,50 ммоль) нагревали до 90°C в толуоле (2,25 мл)/уксусной кислоте (0,25 мл) в течение ночи. После охлаждения летучие вещества выпаривали. Остаток растворяли в DCM (20 мл) и промывали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ (20 мл). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (20 мл), затем объединенные органические вещества высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18, 5 мк диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 1% NH₃) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением метил-3-((1*R*,3*R*)-6-фтор-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)пропаноата (134 мг, 50%) в виде бледно-желтой смолы. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 1,09 (3*H*, d), 1,74 - 1,87 (2*H*, m), 1,88 (3*H*, s), 2,30 (3*H*, s), 2,30 - 2,40 (2*H*, m), 2,53 (2*H*, t), 2,64 (1*H*, d), 2,67 - 2,73 (1*H*, m), 2,73 - 2,77 (2*H*, m), 2,91 (1*H*, dt), 3,08 (1*H*, ddd), 3,56 (3*H*, s), 3,59 - 3,67 (1*H*, m), 4,33 (2*H*, t), 4,39 (1*H*, t), 4,49 (1*H*, t), 5,27 (1*H*, s), 6,84 (1*H*, td), 7,09 (1*H*, dd), 7,12 (1*H*, dd), 7,51 (1*H*, s), 7,85 (1*H*, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 533.

Пример 157

Получение 3-((1*R*,3*R*)-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)пропановой кислоты

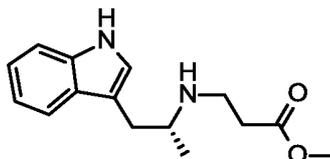


Добавляли 2*n.* раствор NaOH (0,729 мл, 1,46 ммоль) к раствору метил-3-((1*R*,3*R*)-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)пропаноата (150 мг, 0,29 ммоль) в THF (1,0 мл)/MeOH (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и воды (20 мл). Регулировали pH до ~5 путем добавления 2*n.* раствора HCl и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 10 мл), затем объединенные органические вещества высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 20% MeOH в DCM. Фракции, содержащие продукт, выпаривали до сухого состояния с получением 3-((1*R*,3*R*)-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)пропановой кислоты (128 мг, 88%) в виде бежевого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 1,14 (3*H*, d), 1,81 - 1,95 (5*H*, m), 2,18 (1*H*, dt), 2,35 (3*H*, s), 2,43 (1*H*, ddd), 2,63 - 2,74 (4*H*, m),

2,77 (1H, d), 2,87 (1H, dt), 3,00 (1H, ddd), 3,19 (1H, ddd), 3,65 (1H, p), 4,26 (1H, ddd), 4,40 (1H, t), 4,49 (1H, t), 4,75 (1H, dt), 5,31 (1H, s), 7,09 - 7,16 (2H, m), 7,23 (1H, dd), 7,43 (1H, s), 7,49 - 7,53 (1H, m), 7,89 (1H, s). (2 x способных к обмену не наблюдали) *масса/заряд*: ES+ [M+H]+ 501.

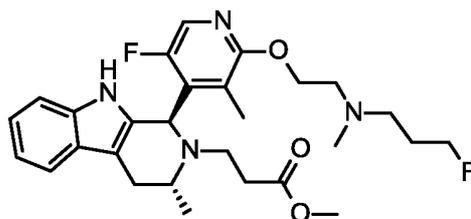
- 5 Процедуры, применяемые для получения метил-3-((1*R*,3*R*)-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)пропаноата, представляющего собой исходный материал, описаны ниже.

Метил-(*R*)-3-((1-(1*H*-индол-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропаноат



- 10 Метилакрилат (0,284 мл, 3,15 ммоль) добавляли к раствору (*R*)-1-(1*H*-индол-3-ил)пропан-2-амина (523 мг, 3,00 ммоль) в MeOH (0,92 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Летучие вещества выпаривали, затем неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 10% MeOH в DCM. Фракции, содержащие продукт, выпаривали до сухого состояния с получением метил-(*R*)-3-((1-(1*H*-индол-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропаноата (755 мг, 97%) в виде бледно-желтой жидкости. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 1,12 (3H, d), 2,34 - 2,53 (2H, m), 2,68 - 2,91 (3H, m), 2,96 (1H, dt), 3,04 (1H, h), 3,55 (3H, s), 7,05 (1H, d), 7,11 (1H, ddd), 7,19 (1H, ddd), 7,36 (1H, dt), 7,59 - 7,66 (1H, m), 8,02 (1H, s). (1 x способного к обмену не наблюдали) *масса/заряд*: ES+ [M+H]+ 261.

- 20 **Метил-3-((1*R*,3*R*)-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)пропаноат**



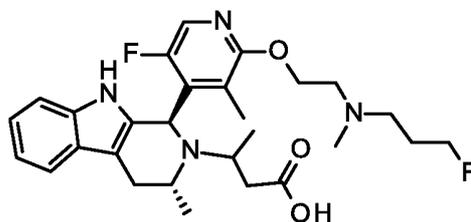
- 25 Метил-(*R*)-3-((1-(1*H*-индол-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропаноат (156 мг, 0,60 ммоль) и 5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилизоникотинальдегид (65% по весу, 251 мг, 0,60 ммоль) нагревали в толуоле (4,50 мл)/уксусной кислоте (0,50 мл) до 90°C в течение ночи. После охлаждения летучие вещества выпаривали. Остаток растворяли в DCM (20 мл) и промывали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ (20 мл). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (20 мл), затем объединенные органические вещества высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18, 5 мк диоксид кремния,
- 30

19 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 1% NH₃) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением метил-3-((1*R*,3*R*)-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-
 5 б]индол-2-ил)пропаноата (164 мг, 53%) в виде бежевой смолы. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 1,09 (3*H*, d), 1,72 - 1,86 (2*H*, m), 1,88 (3*H*, s), 2,29 (3*H*, s), 2,30 - 2,40 (2*H*, m), 2,53 (2*H*, t), 2,63 - 2,73 (2*H*, m), 2,74 (2*H*, td), 2,92 (1*H*, dt), 3,11 (1*H*, ddd), 3,56 (3*H*, s), 3,59 - 3,67 (1*H*, m), 4,32 (2*H*, t), 4,39 (1*H*, t), 4,48 (1*H*, t), 5,28 (1*H*, s), 7,00 - 7,15 (2*H*, m), 7,15 - 7,21 (1*H*, m), 7,49 (1*H*, dd), 7,55 (1*H*, s), 7,84 (1*H*, s); *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 514.

10

Примеры 158 и 159

Получение 3-((1*R*,3*R*)-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)бутановой кислоты



15 Этил-3-(((*R*)-1-(1*H*-индол-3-ил)пропан-2-ил)амино)бутаноат (216 мг, 0,75 ммоль) и 5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилизоникотинальдегид (314 мг, 0,75 ммоль) нагревали в толуоле (3,375 мл)/уксусной кислоте (0,375 мл) до 100°C в течение ночи. После охлаждения летучие вещества выпаривали. Остаток растворяли в DCM (20 мл) и промывали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ (20 мл). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (20 мл), затем объединенные
 20 органические вещества высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 10% MeOH в EtOAc. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением бледно-желтого масла (~250 мг), которое было загрязнено непрореагировавшим исходным материалом. Остаток растворяли в THF (1 мл) и MeOH (1 мл), затем добавляли 2 н. раствор NaOH (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной
 25 температуре в течение ночи, затем разбавляли с помощью EtOAc (10 мл) и воды (10 мл). Значение pH водного слоя регулировали до 5 путем добавления 2 н. раствора HCl и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 10 мл), затем объединенные органические вещества высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18, 5 мк диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей
 30 воды (содержащей 1% NH₃) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением двух изомеров, (3*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-

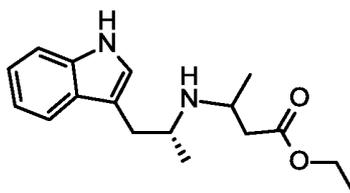
1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)бутановой кислоты и (3S)-3-((1R,3R)-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этоксид)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)бутановой кислоты.

Пример 158; изомер 1: 15,0 мг, 4% (в виде бесцветного твердого вещества). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 1,21 (3H, d), 1,25 (3H, d), 1,82 (3H, s), 1,85 - 1,93 (2H, m), 2,26 (1H, dd), 2,33 (3H, s), 2,57 - 2,63 (2H, m), 2,67 (1H, d), 2,73 - 2,82 (2H, m), 2,86 (1H, ddd), 3,12 - 3,19 (2H, m), 3,84 - 3,92 (1H, m), 4,27 - 4,36 (1H, m), 4,39 (1H, t), 4,43 - 4,54 (2H, m), 5,73 (1H, s), 7,01 - 7,16 (2H, m), 7,16 - 7,25 (1H, m), 7,42 - 7,55 (1H, m), 7,65 (1H, s), 7,88 (1H, s). (1 x способного к обмену не наблюдали) *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ + 515.

Пример 159; изомер 2: 35,0 мг, 9% (в виде бесцветного твердого вещества). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 1,17 (3H, d), 1,19 (3H, d), 1,79 - 1,91 (2H, m), 1,92 (3H, s), 2,12 (1H, dd), 2,37 (3H, s), 2,63 - 2,79 (4H, m), 2,81 - 2,91 (2H, m), 3,05 - 3,14 (1H, m), 3,26 (1H, d), 3,83 (1H, dq), 4,32 - 4,41 (3H, m), 4,47 (1H, q), 5,68 (1H, s), 7,10 (2H, tdt), 7,20 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,73 (1H, s), 7,86 (1H, s). (1 x способного к обмену не наблюдали) *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ + 515.

15 Процедуры, применяемые для получения этил-3-(((R)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)амино)бутаноата, представляющего собой исходный материал, описаны ниже.

Этил-3-(((R)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)амино)бутаноат

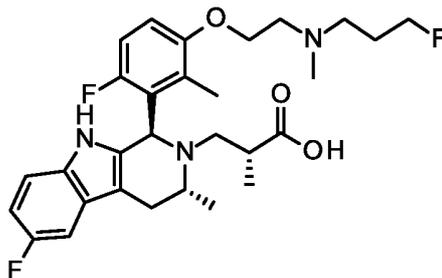


20 (R)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амин (0,871 г, 5 ммоль) и этил-(E)-бут-2-еноат (0,777 мл, 6,25 ммоль) перемешивали в MeOH (2,50 мл) при 50°C в течение 1 часа, затем дополнительно нагревали с обратным холодильником и продолжали перемешивание в течение ночи. После охлаждения летучие вещества выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 25 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, выпаривали до
25 сухого состояния с получением этил-3-(((R)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)амино)бутаноата (1,310 г, 91%) в виде бледно-желтой смолы, представляющей собой смесь диастереоизомеров 1:1. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 0,99 - 1,27 (9H, m), 2,18 (0,5H, dd), 2,30 (0,5H, dd), 2,41 (1H, ddd), 2,75 (1H, dddd), 2,81 - 2,94 (1H, m), 3,12 (1H, hd), 3,25 (1H, dq), 4,11 (2H, p), 7,04 (1H, dd), 7,11 (1H, ddt), 7,18 (1H, tt), 7,35 (1H, d), 7,52 - 7,70 (1H, m), 8,02 (1H, s). (1 x способного к обмену не наблюдали) *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ + 289.

30

Пример 160

(R)-3-((1R,3R)-6-фтор-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этоксид)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота



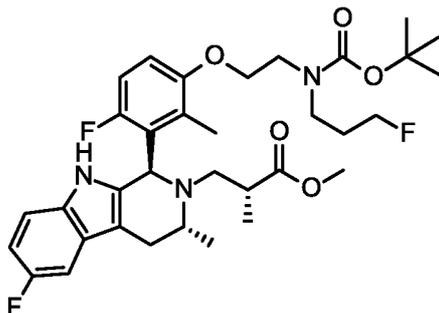
- Добавляли 2 М гидроксид натрия (1 мл, 2,00 ммоль) к перемешанному раствору метил-(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-6-фтор-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этоксид)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2Н-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноата (87 мг, 0,16 ммоль) в THF (2 мл) и MeOH (1 мл).
- 5 Полученную смесь перемешивали при 21°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем добавляли воду (5 мл) и AcOH (1 мл) и водную смесь экстрагировали с помощью DCM (4 x 15 мл). Объединенные органические вещества высушивали (с помощью картриджа для разделения фаз) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде желтой смолы, которую очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters CSH C18 OBD, 5 мк диоксид кремния, 30 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 0,1% муравьиную кислоту) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали при пониженном давлении, повторно растворяли в 1 М аммиаке в MeOH (1 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-6-фтор-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этоксид)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2Н-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты (32,0 мг, 38%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO, 27 °C) 0,99 (3H, d), 1,07 (3H, d), 1,72 - 1,95 (5H, m), 2,27 (3H, s), 2,30 - 2,38 (1H, m), 2,51 (2H, t), 2,64 - 2,72 (1H, m), 2,73 (2H, t), 3,02 (1H, dd), 3,23 (3H, s), 3,64 - 3,73 (1H, m), 4,03 (2H, ddt), 4,49 (2H, dt), 5,24 (1H, s), 6,86 (1H, td), 6,97 - 7,14 (2H, m), 7,14 - 7,25 (2H, m), 10,40 (1H, s); масса/заряд: ES+ [M+H]⁺ 532.

20

Процедуры, применяемые для получения метил-(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((трет-бутоксикарбонил)(3-фторпропил)амино)этоксид)-6-фтор-2-метилфенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2Н-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноата, представляющего собой исходный материал, описаны ниже.

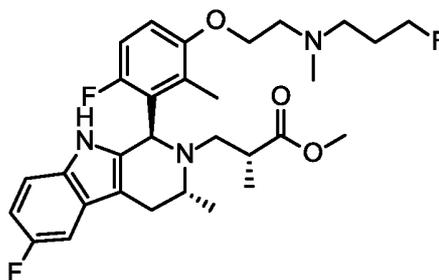
25

Метил-(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((трет-бутоксикарбонил)(3-фторпропил)амино)этоксид)-6-фтор-2-метилфенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2Н-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноат



Катализатор 3-го поколения RockPhos (31,2 мг, 0,04 ммоль) добавляли к дегазированной смеси метил-(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-бром-6-фтор-2-метилфенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноата (181 мг, 0,37 ммоль), *tert*-бутил-(3-фторпропил)(2-гидроксиэтил)карбамата (163 мг, 0,74 ммоль) и карбоната цезия (360 мг, 1,11 ммоль) в толуоле (2 мл) при 21°C. Полученную смесь нагревали при 90°C в течение 6 часов. Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры и разбавляли ее с помощью EtOAc (25 мл) и воды (25 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 25 мл). Объединенные органические вещества высушивали (с помощью картриджа для разделения фаз) и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде коричневой смолы, которую очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 60% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, выпаривали до сухого состояния с получением метил-(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*tert*-бутоксикарбонил)(3-фторпропил)амино)этоксид)-6-фтор-2-метилфенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноата (108 мг, 46%) в виде бледно-желтой пены. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 1,02 (3H, d), 1,09 (3H, d), 1,40 - 1,48 (9H, m), 1,81 (3H, s), 1,84 - 1,94 (2H, m), 2,52 - 2,67 (4H, m), 3,04 - 3,12 (1H, m), 3,35 - 3,46 (2H, m), 3,50 (3H, s), 3,52 - 3,59 (2H, m), 3,64 - 3,72 (1H, m), 4,03 (2H, s), 4,41 (2H, d), 5,26 (1H, s), 6,73 - 6,86 (2H, m), 6,91 (1H, t), 7,04 - 7,13 (2H, m), 7,23 (1H, s); ES+ [M+H]⁺ 632.

Метил-(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-6-фтор-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этоксид)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноат



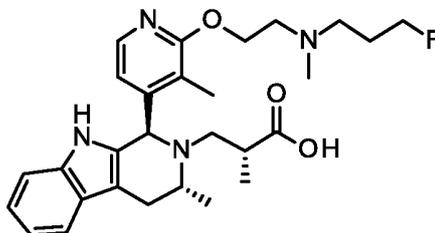
Раствор метил-(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*tert*-бутоксикарбонил)(3-фторпропил)амино)этоксид)-6-фтор-2-метилфенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноата (100 мг, 0,16 ммоль) в муравьиной кислоте (610 мкл) перемешивали при 40°C в течение 1 часа. Смесь

концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток растворяли в DCM (25 мл) и промывали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO_3 (25 мл). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (25 мл) и объединенные органические вещества выпаривали до объема ~10 мл. К данному раствору добавляли водный раствор 37% вес/вес формальдегида (23,55 мкл, 0,24 ммоль) с последующим добавлением триацетоксиборгидрида натрия (51,8 мг, 0,24 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 21°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (10 мл) и промывали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO_3 (20 мл). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (20 мл) и объединенные органические вещества высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт забирали непосредственно на следующую стадию.

10

Пример 161

Получение *(R)*-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты

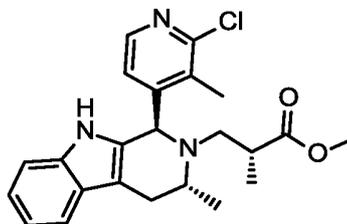


15 Моногидрат гидроксида лития (9,0 мг, 0,22 ммоль) добавляли к раствору метил-*(R)*-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноата (0,011 г, 0,020 ммоль) в тетрагидрофуране (0,2 мл), метаноле (0,2 мл) и воде (0,2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов и затем нейтрализовали водным раствором хлористоводородной кислоты (1 н.; 0,21 мл, 0,21 ммоль). Смесь
20 экстрагировали этилацетатом и экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 70% MeOH в DCM, с получением *(R)*-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты (7,6 мг, 71%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6 , 27 °C) 1,03 (3H, d), 1,05 (3H, d), 1,72 - 1,88 (2H, m), 2,14 - 2,33 (6H, m), 2,55 - 2,63 (5H, m), 2,75 (2H, br t), 2,83 (1H, br dd), 4,29 - 4,40 (2H, m), 4,49 (2H, dt), 4,98 (1H, br s), 6,40 (1H, br d), 6,94 - 6,99 (1H, m), 7,00 - 7,05 (1H, m), 7,22 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,82 (1H, br d), 10,39 (1H, br s), 11,93 - 12,45 (1H, br s). (Два пика, соответствующие атому водорода, не наблюдали) *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 497.

30

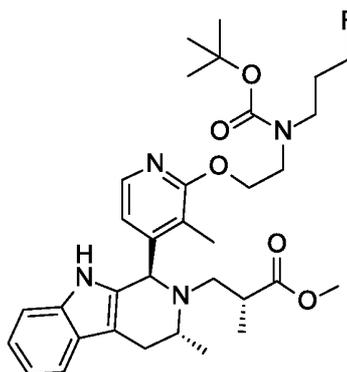
Процедуры, применяемые для получения метил-(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноата, представляющего собой исходный материал, описаны ниже.

5 **Получение метил-(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-хлор-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноата**



Смесь метил-(*R*)-3-(((*R*)-1-(1*H*-индол-3-ил)пропан-2-ил)амино)-2-метилпропаноата (0,85 г, 3,1 ммоль), 2-хлор-3-метилизоникотинальдегида (0,50 г, 3,2 ммоль) в толуоле (10 мл) и уксусной кислоте (1,0 мл) перемешивали при 90°C в течение 8 часов. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры и затем концентрировали ее при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 40% этилацетата в гексанах, с получением метил-(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-хлор-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноата (0,75 г, 59%) в виде бледно-желтой пены. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, 27 °C) 1,03 (6H, d), 2,33 (3H, br s), 2,40 - 2,48 (1H, m), 2,56 - 2,80 (3H, m), 2,81 - 2,93 (1H, m), 3,35 - 3,48 (1H, m), 3,52 (3H, s), 4,98 (1H, s), 6,82 - 7,09 (3H, m), 7,13 - 7,30 (1H, m), 7,44 (1H, d), 8,15 (1H, d), 10,34 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 412.

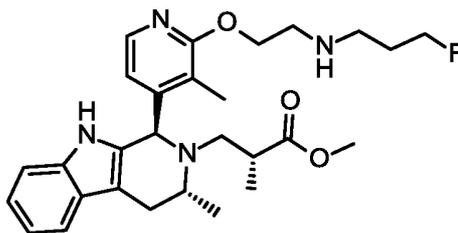
20 **Получение метил-(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-(2-((*tert*-бутоксикарбонил)(3-фторпропил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноата**



Смесь метил-(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(2-хлор-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноата (0,30 г, 0,73 ммоль), *tert*-бутил-(3-фторпропил)(2-гидроксиэтил)карбамата (0,209 г, 0,95 ммоль), прекатализатора 3-го поколения RockPhos (0,031 г,

0,04 ммоль) и карбоната цезия (0,593 г, 1,82 ммоль) вакуумировали и заполняли азотом (3х). Добавляли толуол (3,5 мл) и смесь снова вакуумировали и заполняли азотом (2х). Полученную суспензию перемешивали при 90°C в течение 24 часов, обеспечивали ее охлаждение до комнатной температуры и ее фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 40% этилацетата в гексанах, с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали посредством SFC (колонок Chialpak IB, 250 мм в длину, 21,2 мм в диаметре, 5 мкм, 75 мл/мин. скорость потока) с элюированием с помощью 10% (0,2% NH₄OH метанол) в CO₂ в течение 10 мин. с получением метил-(R)-3-((1R,3R)-1-(2-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(3-фторпропил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноата (0,041 г, 9%) в виде бледно-янтарной пены. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, 27 °C) 0,97 - 1,10 (6H, m), 1,30 - 1,47 (9H, m), 1,81 - 1,97 (2H, m), 2,19 (3H, br s), 2,54 - 2,66 (3H, m), 2,68 - 2,79 (1H, br m), 2,84 (1H, br d), 3,35 - 3,44 (3H, m), 3,45 - 3,75 (2H, m), 3,51 (3H, s), 4,24 - 4,34 (1H, m), 4,34 - 4,47 (1H, m), 4,46 (2H, dt), 4,93 (1H, br s), 6,45 (1H, br s), 6,93 - 6,99 (1H, m), 6,99 - 7,04 (1H, m), 7,21 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,84 (1H, br d), 10,33 (1H, br s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 597.

Получение метил-(R)-3-((1R,3R)-1-(2-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноата

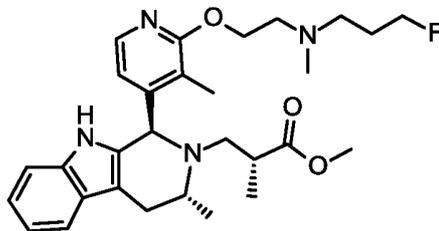


20 Раствор метил-(R)-3-((1R,3R)-1-(2-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(3-фторпропил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноата (0,04 г, 0,07 ммоль) в муравьиной кислоте (1 мл, 26,07 ммоль) оставляли отстояться при комнатной температуре в течение 18 часов и затем концентрировали при пониженном давлении. Повышали основность остатка насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и его экстрагировали этилацетатом.

25 Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 10% MeOH в DCM, с получением метил-(R)-3-((1R,3R)-1-(2-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноата (0,030 г, 90%) в виде прозрачной пленки. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, 27 °C) 0,97 - 1,10 (6H, m), 1,74 - 1,86 (2H, m), 2,08 - 2,29 (3H, m), 2,57 - 2,64 (2H, m), 2,69 (2H, t), 2,71 - 2,78 (1H, m), 2,85 (1H, br dd), 2,90 (2H, t), 3,39 - 3,47 (1H, m), 3,51 (3H, s), 4,25 - 4,34 (2H, m), 4,50 (2H, dt), 4,91

(1H, s), 6,37 - 6,52 (1H, m), 6,93 - 6,98 (1H, m), 6,99 - 7,05 (1H, m), 7,21 (1H, d), 7,42 (1H, d), 7,84 (1H, br d), 10,34 (1H, s). (Два пика, соответствующие атому водорода, не наблюдали); *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 497.

Получение метил-(R)-3-((1R,3R)-1-(2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропаноата



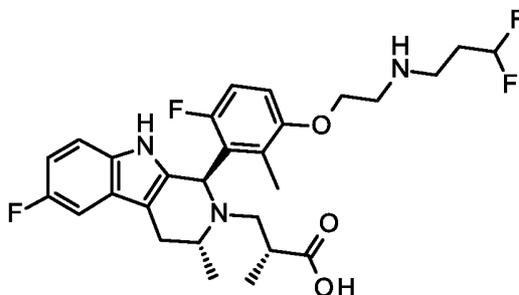
Раствор формальдегида в воде (37 вес. %; 7,8 мкл, 0,10 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору метил-(R)-3-((1R,3R)-1-(2-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-

тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропаноата (26 мг, 0,05 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Затем добавляли триэтоксисборгидрид натрия (22 мг, 0,10 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем обрабатывали ее насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 10%

MeOH в DCM, с получением метил-(R)-3-((1R,3R)-1-(2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропаноата (14 мг, 52%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, 27 °C) 0,98 - 1,07 (6H, m), 1,74 - 1,88 (2H, m), 2,18 (3H, br s), 2,28 (3H, s), 2,56 - 2,68 (3H, m), 2,68 - 2,78 (3H, m), 2,85 (1H, br dd), 3,39 - 3,47 (1H, m), 3,51 (3H, s), 4,29 - 4,40 (2H, m), 4,49 (2H, dt), 4,92 (1H, br s), 6,45 (1H, br d), 6,93 - 6,98 (1H, m), 6,99 - 7,04 (1H, m), 7,21 (1H, d), 7,42 (1H, d), 7,84 (1H, br d), 10,32 (1H, s). (Два пика, соответствующие атому водорода, не наблюдали); *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 511.

Пример 162

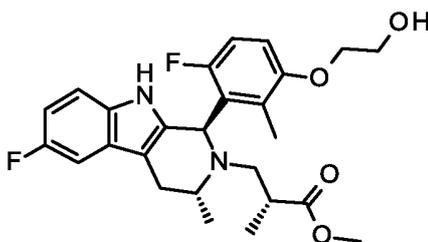
Получение (R)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((3,3-дифторпропил)амино)этокси)-6-фтор-2-метилфенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты



Метил-(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((3,3-дифторпропил)амино)этокси)-6-фтор-2-метилфенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноат (115 мг, 0,21 ммоль) растворяли в THF (0,8 мл)/MeOH (0,8 мл) и обрабатывали с помощью раствора моногидрата гидроксида лития (88 мг, 2,1 ммоль) в воде (0,8 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 4,5 часов и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток осторожно нейтрализовали с помощью водного раствора HCl (1 н.) до pH 7 и полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2х). Объединенные экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством препаративной SFC (колонка Chiralpak IC, 5 мкм, 21 мм в диаметре, 250 мм в длину, 75 мл/мин. скорость потока) с элюированием с помощью 20% (0,2% NH₄OH в MeOH) в CO₂ с получением (*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((3,3-дифторпропил)амино)этокси)-6-фтор-2-метилфенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропановой кислоты (41 мг, 37%) в виде бежевой сухой пленки. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆, 27 °C) 0,91 (3H, d), 0,99 (3H, d), 1,63 - 2,04 (5H, m), 2,17 - 2,33 (1H, m), 2,51 - 2,57 (2H, m), 2,62 (br 1H, d), 2,67 (2H, t), 2,72 - 2,89 (2H, m), 2,92 - 3,00 (1H, m), 3,53 - 3,70 (1H, m), 3,78 - 3,93 (1H, m), 3,93 - 15 4,04 (1H, m), 5,16 (1H, s), 6,07 (1H, tt), 6,78 (1H, td), 6,87 - 6,98 (1H, m), 6,99 - 7,07 (1H, m), 7,07 - 7,23 (2H, m), 10,34 (1H, s). (Два пика, соответствующие атому водорода, не наблюдали); *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 536.

Процедуры, применяемые для получения метил-(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((3,3-дифторпропил)амино)этокси)-6-фтор-2-метилфенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноата, представляющего собой исходный материал, описаны ниже.

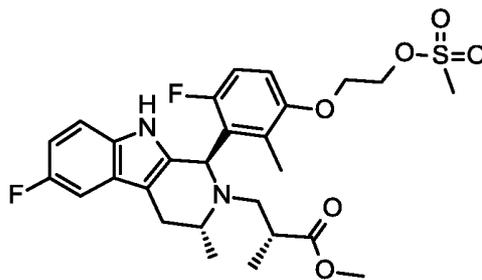
Получение метил-(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-6-фтор-1-(6-фтор-3-(2-гидроксиэтокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноата



Метил-(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-бром-6-фтор-2-метилфенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноат (330 мг, 0,67 ммоль), карбонат цезия (547 мг, 1,68 ммоль), и 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этан-1-ол (178 мг, 1,01 ммоль) суспендировали в толуоле (3,5 мл). Затем реакционную колбу вакуумировали и заполняли азотом (3х) перед добавлением прекатализатора 3-го поколения RockPhos (30 мг, 0,03 ммоль). Реакционную колбу снова вакуумировали и заполняли азотом 30 3х) перед нагреванием при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью DCM (25 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида

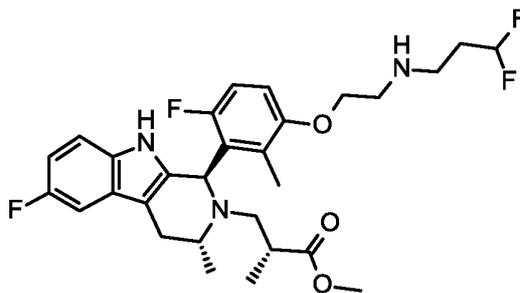
натрия (25 мл). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (25 мл) и объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в THF (3,5 мл) и обрабатывали с помощью TBAF (1,0 М в THF; 2 мл). Через 30 минут реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (25 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл) и органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 80% EtOAc в гексанах. Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением метил-(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-6-фтор-1-(6-фтор-3-(2-гидроксиэтокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноата (130 мг, 39%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆, 27 °C) 0,91 (3H, d), 0,98 (3H, d), 1,55 - 1,91 (3H, m), 2,42 - 2,65 (4H, m), 2,85 - 2,98 (1H, m), 3,41 (3H, s), 3,57 - 3,71 (3H, m), 3,77 - 3,99 (2H, m), 4,76 (1H, t), 5,11 (1H, s), 6,72 - 6,83 (1H, m), 6,89 - 7,06 (2H, m), 7,07 - 7,19 (2H, m), 10,33 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 473.

15 **Получение метил-(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-6-фтор-1-(6-фтор-2-метил-3-(2-((метилсульфонил)окси)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноата**



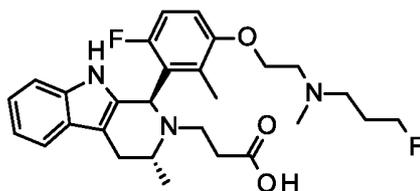
Метансульфонилхлорид (0,022 мл, 0,28 ммоль) добавляли к раствору метил-(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-6-фтор-1-(6-фтор-3-(2-гидроксиэтокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноата (121 мг, 0,26 ммоль), DIPEA (0,056 мл, 0,32 ммоль) и DCM (2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут и затем разбавляли с помощью DCM (10 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного метил-(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-6-фтор-1-(6-фтор-2-метил-3-(2-((метилсульфонил)окси)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноата (141 мг, 100%) в виде желтой пены. *Масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 551.

30 **Получение метил-(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((3,3-дифторпропил)амино)этокси)-6-фтор-2-метилфенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноата**



Метил-(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-6-фтор-1-(6-фтор-2-метил-3-(2-((метилсульфонил)окси)этоксифенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноат (141 мг, 0,26 ммоль), гидрохлорид 3,3-дифторпропан-1-амина (67 мг, 0,51 ммоль), карбонат калия (106 мг, 0,77 ммоль) и иодид калия (42,5 мг, 0,26 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (2,5 мл) и нагревали при 80°C в течение 17 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью EtOAc и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 20% MeOH в DCM. Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением метил-(*R*)-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((3,3-дифторпропил)амино)этоксифенил)-6-фтор-2-метилфенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)-2-метилпропаноата (119 мг, 85%) в виде бежевой пены. *Масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 550.

15

Пример 163**Получение 3-((1*R*,3*R*)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этоксифенил)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)пропановой кислоты**

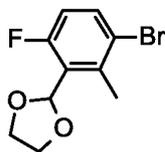
Раствор NaOH (0,82 мл, 1,65 ммоль) добавляли к раствору метил-3-((1*R*,3*R*)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этоксифенил)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)пропаноата (170 мг, 0,33 ммоль) в THF (1,24 мл)/MeOH (1,24 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем нейтрализовали добавлением 2 н. раствора HCl. Летучие вещества выпаривали, затем неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, 5 мк диоксид кремния, 30 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 1% NH₃) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве

25

элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением 3-((1*R*,3*R*)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)пропановой кислоты (145 мг, 88%) в виде бесцветного твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 1,23 (3H, d), 1,85 (2H, ddt), 1,87 (3H, s), 2,16 (1H, d), 2,32 (3H, s), 2,48 – 2,56 (1H, m), 2,58 (2H, t), 2,66 – 2,88 (3H, m), 2,89 – 2,96 (2H, m), 3,27 (1H, ddd), 3,76 (1H, p), 4,03 (2H, dp), 4,42 (1H, t), 4,52 (1H, t), 5,40 (1H, s), 6,83 (1H, dd), 6,94 (1H, t), 7,09 – 7,19 (2H, m), 7,22 (1H, dd), 7,38 (1H, s), 7,51 (1H, dd). (1 х способного к обмену не наблюдали); *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 500.

- 10 Процедуры, применяемые для получения метил-3-((1*R*,3*R*)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)пропаноата, представляющего собой исходный материал, описаны ниже.

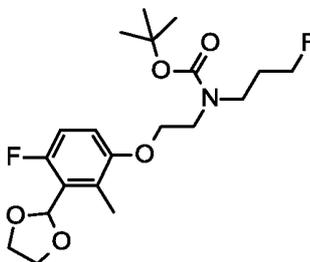
2-(3-Бром-6-фтор-2-метилфенил)-1,3-диоксолан



- 15 3-Бром-6-фтор-2-метилбензальдегид (4,8 г, 22,12 ммоль) добавляли к этан-1,2-диолу (4,12 г, 66,35 ммоль) и 4-метилбензолсульфоновой кислоте (0,381 г, 2,21 ммоль) в толуоле (100 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор NaHCO₃ (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 50 мл), затем органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением желтой смолы, которую очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 20% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением 2-(3-бром-6-фтор-2-метилфенил)-1,3-диоксолана (5,00 г, 87%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, 27°C) 2,50 (3H, s), 3,94 – 4,14 (2H, m), 4,10 – 4,30 (2H, m), 6,16 (1H, s), 6,74 – 6,87 (1H, m), 7,47 – 7,58 (1H, m).

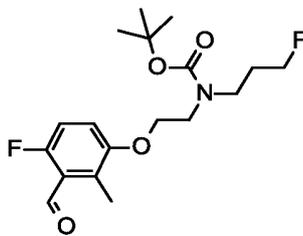
25

Трет-бутил-(2-(3-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фтор-2-метилфенокси)этил)(3-фторпропил)карбамат



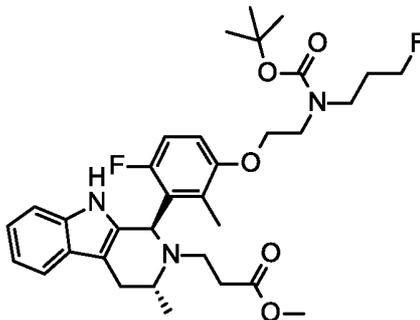
Трет-бутил-(3-фторпропил)(2-гидроксиэтил)карбамат (5,08 г, 23,0 ммоль) добавляли к 2-(3-бром-6-фтор-2-метилфенил)-1,3-диоксолану (5,00 г, 19,2 ммоль), Cs₂CO₃ (18,72 г, 57,45 ммоль) и прекатализатору 3-го поколения Rockphos (0,801 г, 0,96 ммоль) в толуоле (12 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении, затем реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и последовательно промывали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ (2 x 20 мл), воды (20 мл) и насыщенного водного раствора хлорида натрия (20 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на C18-flash с градиентом элюирования 0-80% MeCN в воде. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(2-(3-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фтор-2-метилфенокси)этил)(3-фторпропил)карбамата (4,80 г, 62%) в виде желтой смолы. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, 27 °C) 1,45 (9H, s), 1,85 – 2,11 (2H, m), 2,29 (3H, s), 3,46 (2H, t), 3,57 – 3,64 (2H, m), 3,94 – 4,09 (4H, m), 4,17 – 4,29 (2H, m), 4,40 (1H, t), 4,55 (1H, t), 6,15 (1H, s), 6,70 – 6,90 (2H, m). масса/заряд (ES⁺), [M-tBu]⁺ = 346.

15 ***Трет*-бутил-(2-(4-фтор-3-формил-2-метилфенокси)этил)(3-фторпропил)карбамат**



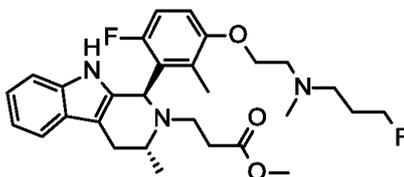
4-Метилбензолсульфоновую кислоту (0,244 г, 1,42 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(2-(3-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фтор-2-метилфенокси)этил)(3-фторпропил)карбамату (5,70 г, 14,2 ммоль) в ацетоне (80 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 50 мл), затем органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением желтой смолы, которую очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 20% EtOAc в петролейном эфире. Фракции, содержащие продукт, выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(2-(4-фтор-3-формил-2-метилфенокси)этил)(3-фторпропил)карбамата (3,40 г, 67%) в виде желтой смолы, которая затвердевала при оттаивании. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 27 °C) 1,47 (9H, s), 1,86 – 2,10 (2H, m), 2,50 (3H, s), 3,48 (2H, t), 3,60 – 3,74 (2H, m), 3,99 – 4,15 (2H, m), 4,44 (1H, t), 4,55 (1H, t), 6,81 – 7,16 (2H, m), 10,51 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), [M-Boc] = 258.

30 **Метил-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(3-фторпропил)амино)этокси)-6-фтор-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)пропанат**



Метил-(*R*)-3-((1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)амино)пропаноат (260 мг, 1,0 ммоль) и *трет*-бутил-(2-(4-фтор-3-формил-2-метилфенокси)этил)(3-фторпропил)карбамат (357 мг, 1,00 ммоль) нагревали в толуоле (3,60 мл)/уксусной кислоте (0,40 мл) до 100°C в течение 6 часов. После охлаждения летучие вещества
 5 выпаривали и остаток растворяли в DCM (20 мл) и промывали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ (20 мл). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (20 мл), затем объединенные органические вещества высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, выпаривали до сухого состояния с получением метил-3-((1*R*,3*R*)-
 10 1-(3-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(3-фторпропил)амино)этокси)-6-фтор-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)пропаноата (301 мг, 50%) в виде бежевого твердого вещества. *Масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 600.

15 **Метил-3-((1*R*,3*R*)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)пропаноат**



Метил-3-((1*R*,3*R*)-1-(3-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(3-фторпропил)амино)этокси)-6-фтор-2-метилфенил)-
 3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)пропаноат (280 мг, 0,47 ммоль) перемешивали в
 20 муравьиной кислоте (2,33 мл) при 40°C в течение 1 часа. Летучие вещества выпаривали, затем остаток растворяли в DCM (20 мл) и промывали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ (20 мл). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (10 мл), затем объединенные органические вещества высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали до объема ~10 мл. К данному раствору добавляли 37% раствор формальдегида (71,9 мг, 0,70 ммоль) с последующим добавлением триацетоксиборгидрида натрия (97 мг, 0,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем
 25 разбавляли с помощью DCM (10 мл) и промывали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ (20 мл). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (20 мл), затем объединенные органические

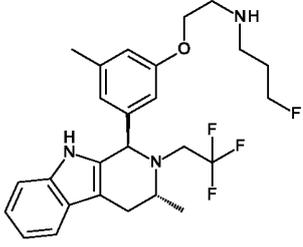
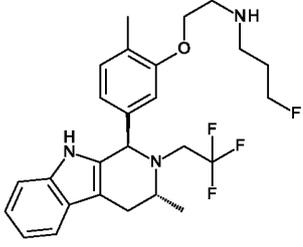
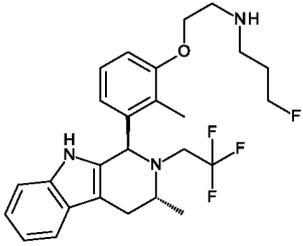
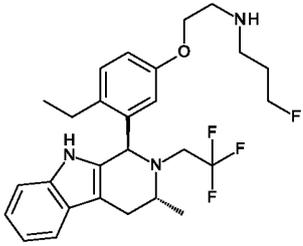
вещества высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, 5 мк диоксид кремния, 30 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 1% NH_3) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением метил-3-((1*R*,3*R*)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)пропаноата (180 мг, 75%) в виде бежевого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , 27 °C) 1,00 (3*H*, d), 1,72 (2*H*, ddd), 1,78 (3*H*, s), 2,11 – 2,19 (2*H*, m), 2,19 (3*H*, s), 2,44 (2*H*, t), 2,59 (1*H*, d), 2,61 – 2,68 (3*H*, m), 2,79 (1*H*, dt), 3,02 (1*H*, ddd), 3,44 (3*H*, s), 3,49 – 3,56 (1*H*, m), 3,87 (2*H*, tt), 4,30 (1*H*, t), 4,39 (1*H*, t), 5,24 (1*H*, s), 6,68 (1*H*, dd), 6,80 (1*H*, t), 6,91 – 7,00 (2*H*, m), 7,00 – 7,07 (1*H*, m), 7,23 (1*H*, s), 7,38 (1*H*, dd). *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 514.

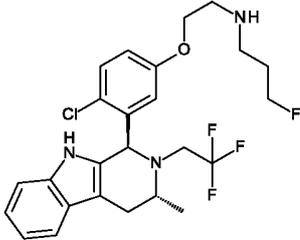
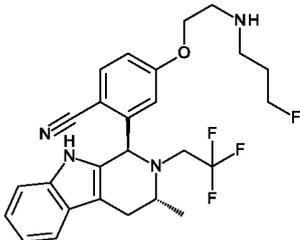
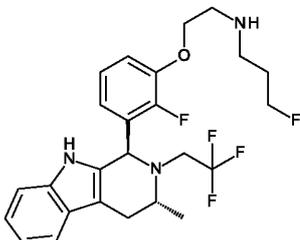
Примеры 16-56, 58-116, 118-120, 122-123, 125, 128-142, 144, 146-151 и 153-154 (таблица G ниже) получали с применением способов, аналогичных описанным выше.

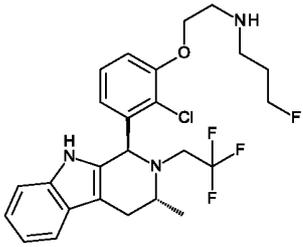
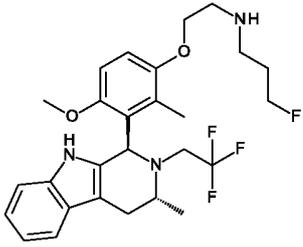
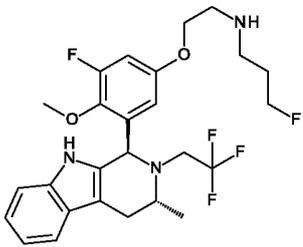
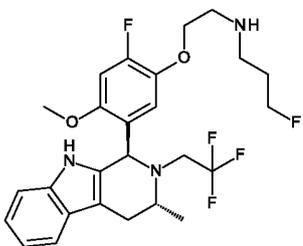
15

Таблица G

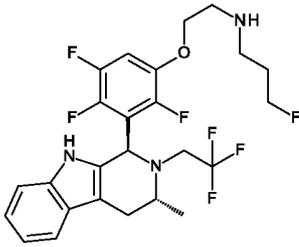
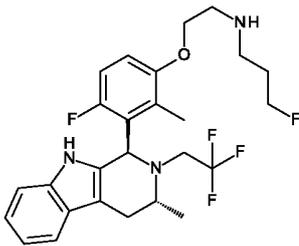
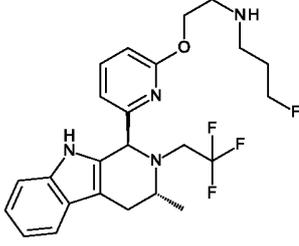
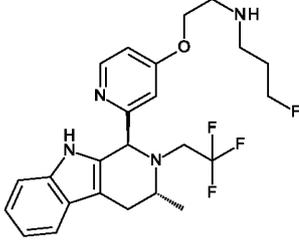
Пример	Структура	Название	^1H ЯМР	LCMS [M+H] ⁺
16		3-Фтор- <i>N</i> -(2-(3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-1-ил)фенокси)этил)пропан-1-амин	^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6 , 27 °C) 1,11 (3 <i>H</i> , d), 1,59 - 1,92 (3 <i>H</i> , m), 2,54 - 2,71 (4 <i>H</i> , m), 2,82 (2 <i>H</i> , br t), 2,91 - 3,05 (1 <i>H</i> , m), 3,07 - 3,20 (1 <i>H</i> , m), 3,57 (1 <i>H</i> , dq), 3,94 (2 <i>H</i> , br t), 4,47 (2 <i>H</i> , dt), 4,97 (1 <i>H</i> , s), 6,74 (1 <i>H</i> , br s), 6,79 - 6,89 (2 <i>H</i> , m), 6,95 - 7,02 (1 <i>H</i> , m), 7,04 - 7,11 (1 <i>H</i> , m), 7,25 (1 <i>H</i> , t), 7,30 (1 <i>H</i> , d), 7,45 (1 <i>H</i> , d), 10,83 (1 <i>H</i> , s).	464
17		3-Фтор- <i>N</i> -(2-(4-метил-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-1-ил)фенокси)этил)пропан-1-амин	^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6 , 27 °C) 1,07 (3 <i>H</i> , d), 1,52 - 1,83 (3 <i>H</i> , m), 2,34 (3 <i>H</i> , s), 2,52 - 2,59 (2 <i>H</i> , m), 2,63 (1 <i>H</i> , br dd), 2,69 - 2,83 (3 <i>H</i> , m), 2,99 (1 <i>H</i> , dq), 3,28 - 3,37 (1 <i>H</i> , m), 3,47 (1 <i>H</i> , dq), 3,82 (2 <i>H</i> , t), 4,43 (2 <i>H</i> , dt), 5,09 (1 <i>H</i> , s), 6,22 (1 <i>H</i> , br s), 6,78 (1 <i>H</i> , dd), 6,95 - 7,02 (1 <i>H</i> , m), 7,02 - 7,08 (1 <i>H</i> , m), 7,12 (1 <i>H</i> , d), 7,22 - 7,29 (1 <i>H</i> , m), 7,45 (1 <i>H</i> , d), 10,57	478

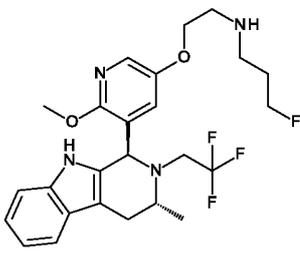
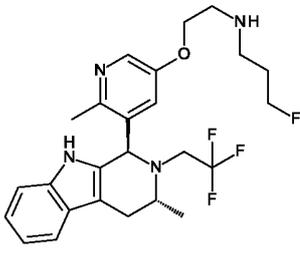
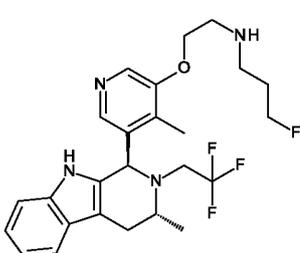
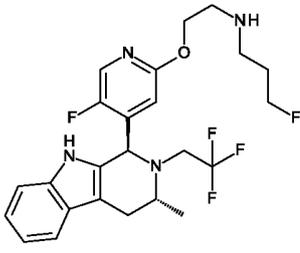
18		3-Фтор-N-(2-(3-метил-5-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-1-ил)фенокси)этил)пропан-1-амин	(1 <i>H</i> , s). ¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , 27 °C) 1,11 (3 <i>H</i> , d), 1,64 - 1,88 (3 <i>H</i> , m), 2,23 (3 <i>H</i> , s), 2,53 - 2,70 (4 <i>H</i> , m), 2,81 (2 <i>H</i> , t), 2,89 - 3,06 (1 <i>H</i> , m), 3,07 - 3,23 (1 <i>H</i> , m), 3,55 (1 <i>H</i> , dq), 3,92 (2 <i>H</i> , t), 4,47 (2 <i>H</i> , dt), 4,92 (1 <i>H</i> , s), 6,54 - 6,60 (1 <i>H</i> , m), 6,60 - 6,64 (1 <i>H</i> , m), 6,66 - 6,71 (1 <i>H</i> , m), 6,95 - 7,02 (1 <i>H</i> , m), 7,03 - 7,11 (1 <i>H</i> , m), 7,27 - 7,33 (1 <i>H</i> , m), 7,44 (1 <i>H</i> , d), 10,80 (1 <i>H</i> , s).	478
19		3-Фтор-N-(2-(2-метил-5-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-1-ил)фенокси)этил)пропан-1-амин	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , 27 °C) 1,11 (3 <i>H</i> , d), 1,61 - 1,90 (3 <i>H</i> , m), 2,13 (3 <i>H</i> , s), 2,55 - 2,72 (4 <i>H</i> , m), 2,86 (2 <i>H</i> , t), 2,92 - 3,07 (1 <i>H</i> , m), 3,09 - 3,24 (1 <i>H</i> , m), 3,54 (1 <i>H</i> , dq), 3,90 (2 <i>H</i> , t), 4,49 (2 <i>H</i> , dt), 4,95 (1 <i>H</i> , s), 6,63 (1 <i>H</i> , d), 6,91 (1 <i>H</i> , s), 6,94 - 7,01 (1 <i>H</i> , m), 7,02 - 7,10 (2 <i>H</i> , m), 7,29 (1 <i>H</i> , d), 7,44 (1 <i>H</i> , d), 10,77 (1 <i>H</i> , s).	478
20		3-Фтор-N-(2-(2-метил-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-1-ил)фенокси)этил)пропан-1-амин	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , 27 °C) 1,07 (3 <i>H</i> , d), 1,65 - 1,96 (3 <i>H</i> , m), 2,29 (3 <i>H</i> , s), 2,56 - 2,86 (4 <i>H</i> , m), 2,91 (2 <i>H</i> , t), 2,90 - 3,10 (1 <i>H</i> , m), 3,28 - 3,37 (1 <i>H</i> , m), 3,37 - 3,57 (1 <i>H</i> , m), 4,00 (2 <i>H</i> , t), 4,52 (2 <i>H</i> , dt), 5,15 (1 <i>H</i> , s), 6,29 (1 <i>H</i> , br d), 6,90 (1 <i>H</i> , d), 6,94 - 7,09 (3 <i>H</i> , m), 7,20 - 7,28 (1 <i>H</i> , m), 7,44 (1 <i>H</i> , d), 10,53 (1 <i>H</i> , s).	478
21		N-(2-(4-этил-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-1-ил)фенокси)этил)-3-фторпропан-	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , 27 °C) 1,07 (3 <i>H</i> , d), 1,15 (3 <i>H</i> , t), 1,61 - 1,78 (3 <i>H</i> , m), 2,52 - 2,56 (2 <i>H</i> , m), 2,63 - 2,85 (6 <i>H</i> , m), 2,90 - 3,10 (1 <i>H</i> , m), 2,90 - 3,10 (1 <i>H</i> , m), 3,39 - 3,58 (1 <i>H</i> , m), 3,81 (2 <i>H</i> , t), 4,42 (2 <i>H</i> , dt), 5,16 (1 <i>H</i> , s), 6,14 (1 <i>H</i> , br	492

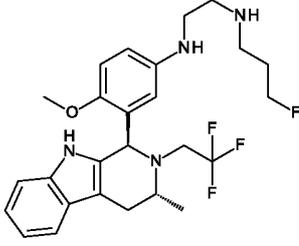
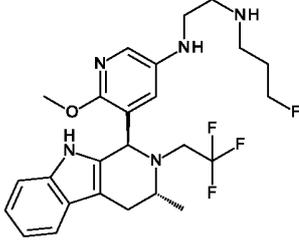
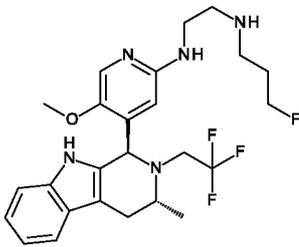
		1-амин	s), 6,84 (1H, dd), 6,96 - 7,02 (1H, m), 7,02 - 7,08 (1H, m), 7,17 (1H, d), 7,24 - 7,28 (1H, m), 7,46 (1H, d), 10,61 (1H, s).	
22		<i>N</i> -(2-(4-хлор-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-1-ил)фенокси)этил)-3-фторпропан-1-амин	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , 27 °C) 1,10 (3 <i>H</i> , d), 1,60 - 1,77 (3 <i>H</i> , m), 2,58 - 2,77 (3 <i>H</i> , m), 2,83 (1 <i>H</i> , dd), 2,92 - 3,10 (1 <i>H</i> , m), 3,31 - 3,41 (1 <i>H</i> , m), 3,51 (1 <i>H</i> , br dq), 3,83 (2 <i>H</i> , t), 4,41 (2 <i>H</i> , dt), 5,32 (1 <i>H</i> , s), 6,30 (1 <i>H</i> , d), 6,94 (1 <i>H</i> , dd), 6,96 - 7,03 (1 <i>H</i> , m), 7,03 - 7,09 (1 <i>H</i> , m), 7,21 - 7,29 (1 <i>H</i> , m), 7,42 (1 <i>H</i> , d), 7,47 (1 <i>H</i> , d), 10,62 (1 <i>H</i> , s). (Мультиплет, соответствующий двум атомам водорода, перекрыт DMSO).	498
23		4-(2-((3-Фторпропил)амино)этокси)-2-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-1-ил)бензонитрил	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄ , 27 °C) 1,08 (3 <i>H</i> , d), 1,59 - 1,91 (2 <i>H</i> , m), 2,51 - 2,70 (3 <i>H</i> , m), 2,81 (2 <i>H</i> , t), 2,80 - 2,96 (1 <i>H</i> , m), 3,04 (1 <i>H</i> , dd), 3,27 - 3,38 (1 <i>H</i> , перекрытый m), 3,40 - 3,52 (1 <i>H</i> , m), 3,95 (2 <i>H</i> , t), 4,35 (2 <i>H</i> , dt), 5,11 (1 <i>H</i> , s), 6,79 (1 <i>H</i> , d), 6,85 - 7,00 (3 <i>H</i> , m), 7,08 - 7,16 (1 <i>H</i> , m), 7,27 - 7,42 (1 <i>H</i> , m), 7,60 (1 <i>H</i> , d). (2 способных к обмену не наблюдали).	489
24		3-Фтор- <i>N</i> -(2-(2-фтор-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-1-ил)фенокси)этил)пропан-1-амин	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , 27 °C) 1,09 (3 <i>H</i> , d), 1,66 - 1,95 (3 <i>H</i> , m), 2,55 - 2,80 (4 <i>H</i> , m), 2,92 (2 <i>H</i> , t), 2,91 - 3,01 (1 <i>H</i> , m), 3,17 - 3,32 (1 <i>H</i> , m), 3,53 (1 <i>H</i> , dq), 4,09 (2 <i>H</i> , t), 4,52 (2 <i>H</i> , dt), 5,32 (1 <i>H</i> , s), 6,18 - 6,26 (1 <i>H</i> , m), 6,89 - 7,17 (4 <i>H</i> , m), 7,20 - 7,30 (1 <i>H</i> , m), 7,46 (1 <i>H</i> , d), 10,69 (1 <i>H</i> , s).	482
25		<i>N</i> -(2-(2-хлор-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-метил-2-(2,2,2-	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , 27 °C) 1,09 (3 <i>H</i> , d), 1,67 - 1,96 (3 <i>H</i> ,	498

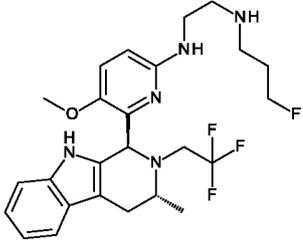
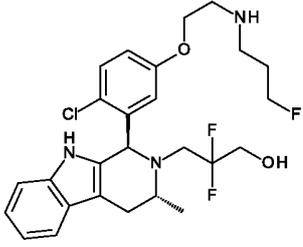
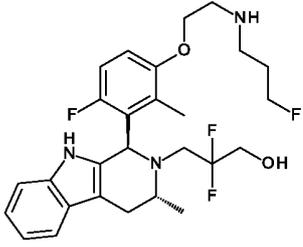
		трифторэтил)- 2,3,4,9- тетрагидро-1H- пиридо[3,4- b]индол-1- ил)феноксиэтил)-3-фторпропан- 1-амин	m), 2,64 (1H, d), 2,72 (2H, t), 2,83 (1H, br dd), 2,90 - 3,08 (3H, m), 3,33 - 3,42 (1H, m), 3,51 (1H, dq), 4,02 - 4,19 (2H, m), 4,53 (2H, dt), 5,41 (1H, s), 6,40 (1H, dd), 6,94 - 7,17 (4H, m), 7,20 - 7,26 (1H, m), 7,46 (1H, d), 10,59 (1H, s).	
26		3-Фтор-N-(2-(4- метокси-2- метил-3- ((1R,3R)-3- метил-2-(2,2,2- трифторэтил)- 2,3,4,9- тетрагидро-1H- пиридо[3,4- b]индол-1- ил)фенокси)этил)пропан-1-амин	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃ , 27 °C) 1,17 (3H, d), 1,78 - 1,84 (1H, m), 1,86 - 1,89 (4H, m), 2,70 (1H, d), 2,76 (2H, t), 2,84 - 2,99 (3H, m), 3,12 (1H, dt), 3,24 (1H, ddd), 3,66 - 3,74 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,92 - 4,01 (2H, m), 4,44 (1H, t), 4,53 (1H, t), 5,73 (1H, s), 6,76 (1H, d), 6,85 (1H, d), 7,05 - 7,11 (2H, m), 7,15 - 7,19 (1H, m), 7,24 (1H, s), 7,48 (1H, dt). (1 способного к обмену не наблюдали).	508
27		3-Фтор-N-(2-(3- фтор-4-метокси- 5-((1R,3R)-3- метил-2-(2,2,2- трифторэтил)- 2,3,4,9- тетрагидро-1H- пиридо[3,4- b]индол-1- ил)фенокси)этил)пропан-1-амин	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , 27 °C) 1,11 (3H, d), 1,55 - 1,81 (3H, m), 2,56 - 2,82 (4H, m), 2,86 - 3,08 (1H, m), 3,35 - 3,25 (1H, m), 3,51 (1H, dq), 3,80 (2H, t), 3,87 (3H, s), 4,41 (2H, dt), 5,32 (1H, s), 5,90 (1H, dd), 6,91 (1H, dd), 6,96 - 7,03 (1H, m), 7,03 - 7,10 (1H, m), 7,23 - 7,29 (1H, m), 7,46 (1H, d), 10,64 (1H, s). (Мультиплет, соответствующий двум атомам водорода, перекрыт DMSO).	512
28		3-Фтор-N-(2-(2- фтор-4-метокси- 5-((1R,3R)-3- метил-2-(2,2,2- трифторэтил)- 2,3,4,9- тетрагидро-1H- пиридо[3,4- b]индол-1- ил)фенокси)этил)пропан-1-амин	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , 27 °C) 1,09 (3H, d), 1,51 - 1,78 (3H, m), 2,41 - 2,48 (2H, m), 2,54 - 2,69 (3H, m), 2,77 - 3,05 (2H, m), 3,33 - 3,55 (2H, m), 3,63 - 3,81 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,39 (2H, dt), 5,32 (1H, s), 6,44 (1H, d), 6,92 - 7,00 (1H, m), 7,00 - 7,06	512

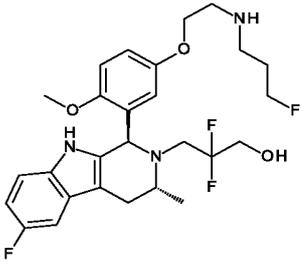
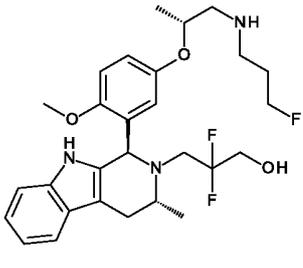
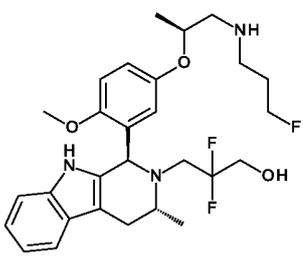
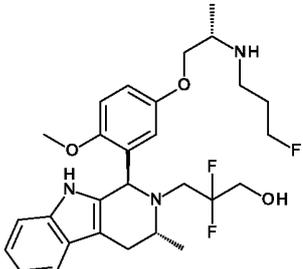
			(1H, m), 7,07 (1H, d), 7,19 - 7,26 (1H, m), 7,44 (1H, d), 10,47 (1H, s).	
29		<i>N</i> -(2-(2,5-дифтор-4-метокси-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-1-ил)фенокси)этил)-3-фторпропан-1-амин	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃ , 27 °C) 1,18 (3H, d), 1,84 (2H, dddd), 2,64 (1H, ddd), 2,76 (2H, t), 2,95 (2H, dd), 2,97 - 3,05 (1H, m), 3,11 (1H, ddd), 3,25 (1H, dq), 3,60 - 3,68 (1H, m), 3,69 (3H, d), 4,01 (2H, td), 4,44 (1H, t), 4,54 (1H, t), 5,40 (1H, s), 6,76 (1H, dd), 7,05 - 7,14 (2H, m), 7,18 - 7,22 (1H, m), 7,49 - 7,52 (1H, m), 7,63 (1H, s). (1 способного к обмену не наблюдали)	530
30		<i>N</i> -(2-(3,4-дифтор-5-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-1-ил)фенокси)этил)-3-фторпропан-1-амин	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃ , 27 °C) 1,17 (3H, d), 1,82 (2H, dddd), 2,58 (1H, ddd), 2,72 (2H, t), 2,87 (2H, t), 2,88 - 3,01 (2H, m), 3,25 (1H, dd), 3,42 - 3,53 (1H, m), 3,83 (2H, t), 4,41 (1H, t), 4,51 (1H, t), 5,29 (1H, s), 6,30 (1H, dt), 6,64 (1H, ddd), 7,12 (1H, td), 7,14 - 7,21 (1H, m), 7,25 (1H, dd), 7,49 - 7,58 (1H, m), 7,87 (1H, s). (1 способного к обмену не наблюдали)	500
31		<i>N</i> -(2-(2,5-дифтор-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-1-ил)фенокси)этил)-3-фторпропан-1-амин	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃ , 27 °C) 1,19 (3H, d), 1,92 (2H, dddd), 2,59 (1H, ddd), 2,85 (2H, t), 2,91 (1H, dd), 2,96 (1H, dd), 3,06 (2H, td), 3,27 (1H, dq), 3,47 - 3,52 (1H, m), 4,11 (2H, td), 4,51 (1H, t), 4,60 (1H, t), 5,31 (1H, s), 6,32 (1H, ddd), 6,62 (1H, dd), 7,12 (1H, td), 7,15 - 7,20 (1H, m), 7,25 - 7,30 (1H, m), 7,53 (1H, d), 7,88 (1H, s). (1 способного к обмену не наблюдали)	500
32		3-Фтор- <i>N</i> -(2-(2,4,5-трифтор-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃ , 27 °C) 1,18 (3H, d), 1,86 (2H, dddd), 2,65 (1H, ddd), 2,79 (2H, t), 2,86 - 3,02 (3H, m), 3,08	518

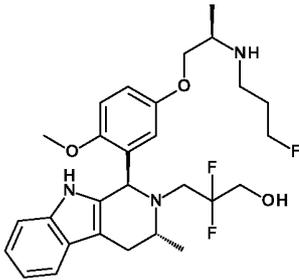
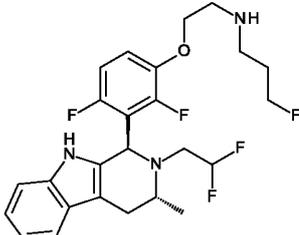
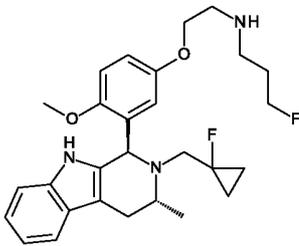
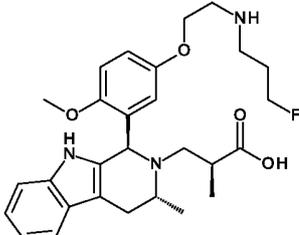
		2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-1-ил)фенокси)этил)пропан-1-амин	(1H, ddd), 3,29 (1H, dq), 3,59 (1H, d), 4,01 - 4,11 (2H, m), 4,47 (1H, t), 4,56 (1H, t), 5,38 (1H, s), 6,83 (1H, dt), 7,11 (1H, td), 7,13 - 7,19 (1H, m), 7,21 - 7,25 (1H, m), 7,49 - 7,54 (1H, m), 7,55 (1H, s). (1 способного к обмену не наблюдали)	
33		3-Фтор- <i>N</i> -(2-(4-фтор-2-метил-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-1-ил)фенокси)этил)пропан-1-амин	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃ , 27 °C) 1,17 (3H, d), 1,74 - 1,96 (5H, m), 2,66 - 2,81 (3H, m), 2,85 - 3,04 (3H, m), 3,13 - 3,31 (2H, m), 3,66 - 3,77 (1H, m), 3,98 (2H, ddt), 4,43 (1H, t), 4,52 (1H, t), 5,46 (1H, s), 6,82 (1H, dd), 6,92 (1H, t), 7,06 - 7,15 (2H, m), 7,16 - 7,23 (1H, m), 7,38 (1H, s), 7,46 - 7,56 (1H, m). (1 способного к обмену не наблюдали).	496
34		3-Фтор- <i>N</i> -(2-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-1-ил)пиридин-2-ил)окси)этил)пропан-1-амин	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , 27 °C) 1,19 (3H, d), 1,62 - 1,78 (2H, m), 2,52 - 2,62 (3H, m), 2,63 - 2,67 (1H, m), 2,72 - 2,83 (2H, m), 3,00 - 3,13 (1H, m), 3,25 - 3,35 (2H, m), 3,54 - 3,69 (1H, m), 4,21 - 4,32 (2H, m), 4,46 (2H, dt), 4,96 (1H, s), 6,67 (1H, d), 6,92 - 6,96 (1H, m), 7,00 (1H, d), 7,03 - 7,08 (1H, m), 7,30 (1H, d), 7,41 (1H, d), 7,67 (1H, t), 10,67 (1H, s)	465
35		3-Фтор- <i>N</i> -(2-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)этил)пропан-1-амин	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , 27 °C) 1,18 (3H, d), 1,69 - 1,81 (2H, m), 1,86 (1H, br s), 2,54 - 2,66 (4H, m), 2,86 (2H, t), 2,99 - 3,11 (1H, m), 3,23 - 3,30 (1H, m), 3,57 - 3,67 (1H, m), 4,05 (2H, br t), 4,47 (2H, dt), 4,99 (1H, s), 6,90 (1H, dd), 6,92 - 6,96 (1H, m), 6,98 (1H, br d), 7,00 - 7,04 (1H, m), 7,30 (1H, d), 7,40 (1H, d), 8,33 (1H,	465

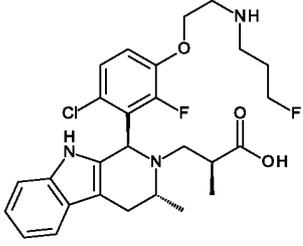
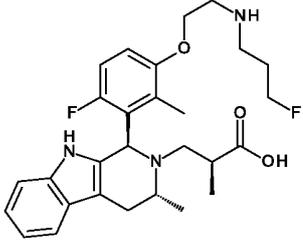
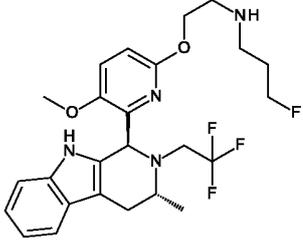
36		3-Фтор-N-(2-((6-метокси-5-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-1-ил)пиридин-3-ил)окси)этил)пропан-1-амин	d), 10,67 (1 <i>H</i> , s) ¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , 27 °C) 1,09 (3 <i>H</i> , d), 1,62 - 1,77 (3 <i>H</i> , m), 2,52 - 2,64 (3 <i>H</i> , m), 2,70 - 2,80 (3 <i>H</i> , m), 2,99 (1 <i>H</i> , br dq) 3,14 - 3,28 (1 <i>H</i> , m) 3,51 (1 <i>H</i> , dq), 3,87 (2 <i>H</i> , t), 3,91 (3 <i>H</i> , s), 4,41 (2 <i>H</i> , dt), 5,26 (1 <i>H</i> , s), 6,52 (1 <i>H</i> , d), 6,94 - 7,02 (1 <i>H</i> , m), 7,02 - 7,09 (1 <i>H</i> , m), 7,21 - 7,26 (1 <i>H</i> , m), 7,46 (1 <i>H</i> , d), 7,81 (1 <i>H</i> , d), 10,59 (1 <i>H</i> , s).	495
37		3-Фтор-N-(2-((6-метил-5-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-1-ил)пиридин-3-ил)окси)этил)пропан-1-амин	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃ , 27 °C) 1,15 (3 <i>H</i> , d), 1,74 - 1,91 (2 <i>H</i> , m), 2,60 - 2,69 (4 <i>H</i> , m), 2,73 (2 <i>H</i> , t), 2,85 - 3,00 (4 <i>H</i> , m), 3,23 (1 <i>H</i> , dq), 3,37 - 3,44 (1 <i>H</i> , m), 3,89 (2 <i>H</i> , tt), 4,43 (1 <i>H</i> , t), 4,52 (1 <i>H</i> , t), 5,06 (1 <i>H</i> , s), 6,70 (1 <i>H</i> , d), 7,11 - 7,21 (2 <i>H</i> , m), 7,29 (1 <i>H</i> , d), 7,55 (1 <i>H</i> , d), 7,92 (1 <i>H</i> , d), 8,57 (1 <i>H</i> , s). (1 способного к обмену не наблюдали).	479
38		3-Фтор-N-(2-((4-метил-5-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-1-ил)пиридин-3-ил)окси)этил)пропан-1-амин	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃ , 27 °C) 1,16 (3 <i>H</i> , d), 1,87 (1 <i>H</i> , ddd), 1,92 (1 <i>H</i> , ddd), 2,19 (3 <i>H</i> , s), 2,63 - 2,71 (1 <i>H</i> , m), 2,84 (2 <i>H</i> , t), 2,95 - 3,08 (4 <i>H</i> , m), 3,20 (1 <i>H</i> , dt), 3,48 - 3,57 (1 <i>H</i> , m), 4,10 - 4,22 (2 <i>H</i> , m), 4,49 (1 <i>H</i> , t), 4,58 (1 <i>H</i> , t), 5,05 (1 <i>H</i> , s), 7,10 - 7,19 (2 <i>H</i> , m), 7,23 - 7,25 (1 <i>H</i> , m), 7,53 (2 <i>H</i> , d), 7,84 (1 <i>H</i> , s), 8,17 (1 <i>H</i> , s). (1 способного к обмену не наблюдали).	479
39		3-Фтор-N-(2-((5-фтор-4-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-1-ил)пиридин-2-ил)окси)этил)пропан-1-амин	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃ , 27 °C) 1,20 (3 <i>H</i> , d), 1,83 (2 <i>H</i> , dddd), 2,54 (1 <i>H</i> , ddd), 2,66 - 2,80 (3 <i>H</i> , m), 2,83 - 2,99 (3 <i>H</i> , m), 3,19 - 3,36 (2 <i>H</i> , m), 4,27 (2 <i>H</i> , td), 4,42 (1 <i>H</i> , t), 4,52 (1 <i>H</i> , t), 5,25 (1 <i>H</i> , s), 6,25 (1 <i>H</i> , d), 7,14 (1 <i>H</i> , ddd), 7,19 (1 <i>H</i> , ddd), 7,28 (1 <i>H</i> , dt), 7,54	483

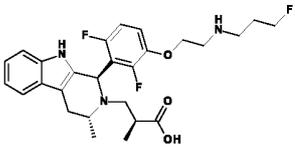
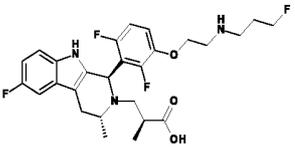
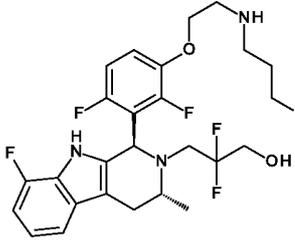
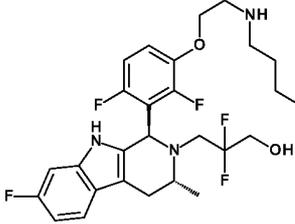
			(1H, d), 7,98 (1H, d), 8,13 (1H, s). (1 способного к обмену не наблюдали)	
40		N1-(3-фторпропил)-N2-(4-метокси-3-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)этан-1,2-диамин	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , 27 °C) 1,09 (3H, d), 1,61 - 1,74 (3H, m), 2,44 - 2,49 (m, 2H), 2,53 - 2,64 (2H, m), 2,71 - 3,01 (4H, m), 3,34 - 3,44 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,42 (2H, dt), 4,96 (1H, t), 5,34 (1H, s), 6,03 (1H, d), 6,45 (1H, dd), 6,86 (1H, d), 6,93 - 6,99 (1H, m), 6,99 - 7,06 (1H, m), 7,18 - 7,26 (1H, m), 7,43 (1H, d), 10,52 (1H, d). (Один пик, соответствующий атому водорода, не наблюдали, перекрыт DMSO)	493
41		N1-(3-фторпропил)-N2-(6-метокси-5-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-3-ил)этан-1,2-диамин	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , 27 °C) 1,09 (3H, d), 1,58 - 1,78 (3H, m), 2,54 - 2,64 (3H, m), 2,70 - 2,78 (1H, m), 2,85 - 3,04 (3H, m), 3,24 - 3,35 (1H, перекрытый m), 3,41 - 3,57 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,43 (2H, dt), 5,10 (1H, t), 5,24 (1H, s), 6,43 (1H, d), 6,91 - 6,99 (1H, m), 6,99 - 7,06 (1H, m), 7,18 - 7,27 (1H, m), 7,38 (1H, d), 7,45 (1H, d), 10,58 (1H, s). (Два пика, соответствующие атому водорода, не наблюдали, перекрыты DMSO)	494
42		N1-(3-фторпропил)-N2-(5-метокси-4-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-2-ил)этан-1,2-	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , 27 °C) 1,11 (3H, d), 1,58 (1H, br d), 1,60 - 1,82 (2H, m), 2,52 - 2,74 (6H, m), 2,84 - 3,05 (1H, m), 3,07 - 3,21 (2H, m), 3,26 - 3,39 (1H, перекрытый m), 3,49 (1H, dq), 3,81 (3H, s), 4,44 (2H, dt), 5,25 (1H, s), 5,83 (1H, s), 6,00 (1H, t), 6,95 - 7,01 (1H, m),	494

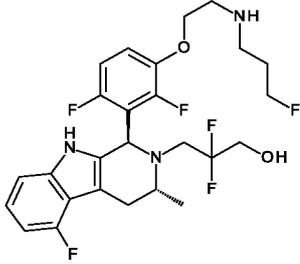
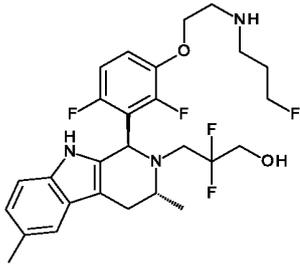
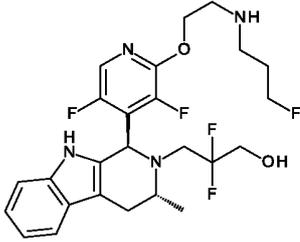
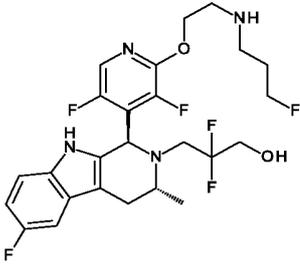
		диамин	7,01 - 7,09 (1H, m), 7,22 - 7,28 (1H, m), 7,45 (1H, d), 7,79 (1H, s), 10,61 (s, 1 H).	
43		N1-(3-фторпропил)-N2-(5-метокси-6-((1S,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-2-ил)этан-1,2-диамин	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , 27 °C) 1,15 (3H, d), 1,23 - 1,42 (1H, m), 1,55 - 1,68 (2H, m), 2,35 - 2,44 (4H, m), 2,52 - 2,58 (1H, m), 2,65 (1H, dd), 2,89 - 3,07 (3H, m), 3,48 (1H, dq), 3,77 (3H, s), 4,08 - 4,20 (1H, m), 4,40 (2H, dt), 5,40 (1H, s), 5,86 (1H, t), 6,40 (1H, d), 6,92 - 7,03 (2H, m), 7,18 - 7,25 (1H, m), 7,30 (1H, d), 7,39 (1H, d), 10,32 (1H, s).	494
44		3-((1R,3R)-1-(2-хлор-5-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ол	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃ , 27 °C) 1,18 (3H, d), 1,78 - 1,89 (2H, m), 2,69 (1H, ddd), 2,74 (2H, t), 2,78 - 2,87 (1H, m), 2,89 (2H, ddd), 3,12 - 3,26 (2H, m), 3,60 (1H, ddd), 3,66 - 3,74 (1H, m), 3,74 - 3,81 (1H, m), 3,88 - 3,98 (2H, m), 4,44 (1H, t), 4,53 (1H, t), 5,34 (1H, s), 6,79 - 6,87 (2H, m), 7,09 - 7,17 (2H, m), 7,22 (1H, dt), 7,35 (1H, d), 7,42 (1H, s), 7,51 - 7,57 (1H, m). (2 способных к обмену не наблюдали).	510
45		2,2-Дифтор-3-((1R,3R)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)пропан-1-ол	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃ , 27 °C) 1,18 (3H, d), 1,78 - 2,00 (5H, m), 2,70 - 2,89 (4H, m), 2,98 (2H, tq), 3,13 - 3,24 (2H, m), 3,53 - 3,64 (2H, m), 3,75 - 3,85 (1H, m), 4,02 (2H, t), 4,46 (1H, t), 4,55 (1H, t), 5,34 (1H, s), 6,84 (1H, dd), 6,94 (1H, t), 7,07 - 7,15 (2H, m), 7,17 - 7,23 (1H, m), 7,29 (1H, s), 7,50 (1H, dd). (2 способных к обмену не наблюдали).	508
46		2,2-Дифтор-3-((1R,3R)-6-фтор-1-(5-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)пропан-1-ол	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃ , 27 °C) 1,20 (3H, d), 1,79 - 1,91 (2H, m), 2,59 (1H, ddd), 2,75 (2H,	524

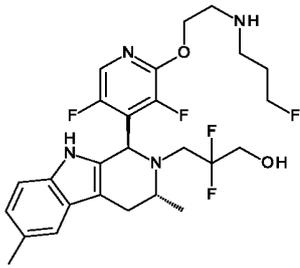
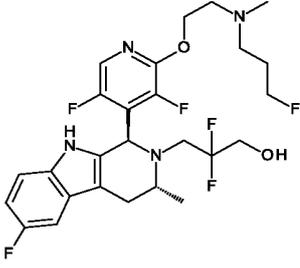
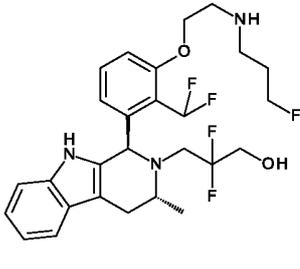
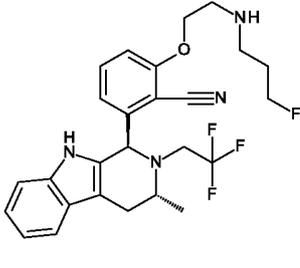
		но)этокси)-2-метоксифенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)пропан-1-ол	t), 2,84 - 3,01 (4H, m), 3,12 - 3,23 (1H, m), 3,63 - 3,73 (2H, m), 3,78 (1H, q), 3,86 - 3,97 (5H, m), 4,44 (1H, t), 4,54 (1H, t), 5,34 (1H, s), 6,64 (1H, d), 6,81 - 6,92 (3H, m), 7,10 - 7,17 (2H, m), 7,67 (1H, s). (2 способных к обмену не наблюдали).	
47		2,2-Дифтор-3-((1R,3R)-1-(5-(((R)-1-(3-фторпропил)амино)пропан-2-ил)окси)-2-метоксифенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)пропан-1-ол	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ , 300 МГц) 1,00 - 1,13 (6H, m), 1,52 - 1,70 (2H, m), 2,38 - 2,46 (4H, m), 2,53 - 2,79 (4H, m), 2,98 - 3,17 (1H, m), 3,65-3,82 (5H, m), 4,06 - 4,19 (1H, m), 4,31 (1H, t), 4,47 (1H, t), 5,21 (1H, br s), 5,35 (1H, s), 6,11 (1H, d), 6,86 (1H, dd), 6,91 - 7,08 (3H, m), 7,21 (1H, d), 7,44 (1H, d), 10,56 (1H, s). (NH не наблюдали)	520
48		2,2-Дифтор-3-((1R,3R)-1-(5-(((S)-1-(3-фторпропил)амино)пропан-2-ил)окси)-2-метоксифенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)пропан-1-ол	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ , 400 МГц) 1,05 - 1,08 (6H, m), 1,59 - 1,69 (2H, m), 2,42 - 2,51 (4H, m), 2,52 - 2,77 (4H, m), 3,03 - 3,20 (1H, m), 3,68 - 3,91 (5H, m), 4,11 - 4,24 (1H, m), 4,34 (1H, t), 4,46 (1H, t), 5,23 (1H, t), 5,36 (1H, s), 6,12 (1H, d), 6,86 (1H, dd), 6,93 - 7,08 (3H, m), 7,22 (1H, d), 7,45 (1H, d), 10,58 (1H, s). (NH не наблюдали)	520
49		2,2-Дифтор-3-((1R,3R)-1-(5-((S)-2-((3-фторпропил)амино)пропокси)-2-метоксифенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)пропан-1-ол	¹ H ЯМР (Метанол-d ₄ , 300 МГц) 1,16 (3H, d), 1,31 (3H, d), 1,83 - 2,08 (2H, m), 2,63 (1H, dd), 2,73 - 2,91 (2H, m), 2,94 - 3,31 (3H, m), 3,40 - 3,58 (2H, m), 3,69 - 3,98 (6H, m), 4,04 (1H, dd), 4,39 (1H, t), 4,55 (1H, t), 5,49 (1H, s), 6,47 (1H, d), 6,93 (1H, dd), 6,98 - 7,12 (3H, m), 7,24 (1H, d), 7,47 (1H, d), 8,54 (1H, s). (NH и OH не наблюдали)	520
50		2,2-Дифтор-3-	¹ H ЯМР (Метанол-d ₄ ,	520

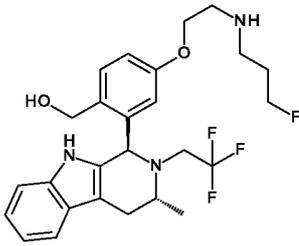
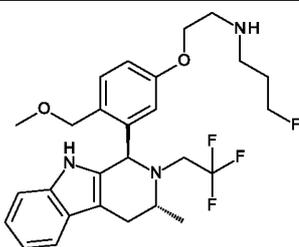
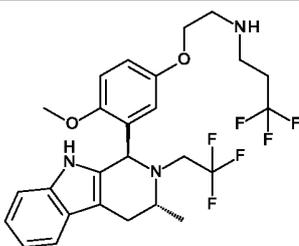
		((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(5-((<i>R</i>)-2-((3-фторпропил)амино)пропокси)-2-метоксифенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-2-ил)пропан-1-ол	300 МГц) 1,16 (3 <i>H</i> , <i>d</i>), 1,31 (3 <i>H</i> , <i>d</i>), 1,86 - 2,10 (2 <i>H</i> , <i>m</i>), 2,63 (1 <i>H</i> , <i>dd</i>), 2,68 - 2,91 (2 <i>H</i> , <i>m</i>), 2,97 - 3,32 (3 <i>H</i> , <i>m</i>), 3,39 - 3,57 (2 <i>H</i> , <i>m</i>), 3,70 - 3,96 (6 <i>H</i> , <i>m</i>), 4,05 (1 <i>H</i> , <i>dd</i>), 4,39 (1 <i>H</i> , <i>t</i>), 4,55 (1 <i>H</i> , <i>t</i>), 5,49 (1 <i>H</i> , <i>s</i>), 6,47 (1 <i>H</i> , <i>d</i>), 6,93 (1 <i>H</i> , <i>dd</i>), 6,99 - 7,12 (3 <i>H</i> , <i>m</i>), 7,25 (1 <i>H</i> , <i>d</i>), 7,47 (1 <i>H</i> , <i>d</i>), 8,53 (1 <i>H</i> , <i>s</i>). (NH и OH не наблюдали)	
51		<i>N</i> -(2-(3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-(2,2-дифторэтил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-1-ил)-2,4-дифторфенокси)этил)-3-фторпропан-1-амин	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃ , 27 °C) 1,17 (3 <i>H</i> , <i>d</i>), 1,82 - 1,94 (2 <i>H</i> , <i>m</i>), 2,64 (1 <i>H</i> , <i>ddd</i>), 2,72 - 2,83 (3 <i>H</i> , <i>m</i>), 2,97 - 3,00 (2 <i>H</i> , <i>m</i>), 3,02 - 3,12 (2 <i>H</i> , <i>m</i>), 3,48 - 3,56 (1 <i>H</i> , <i>m</i>), 4,06 - 4,11 (2 <i>H</i> , <i>m</i>), 4,52 (2 <i>H</i> , <i>dt</i>), 5,30 (1 <i>H</i> , <i>s</i>), 5,67 (1 <i>H</i> , <i>tdd</i>), 6,80 (1 <i>H</i> , <i>td</i>), 6,92 (1 <i>H</i> , <i>td</i>), 7,08 - 7,15 (2 <i>H</i> , <i>m</i>), 7,22 - 7,25 (1 <i>H</i> , <i>m</i>), 7,50 - 7,54 (2 <i>H</i> , <i>m</i>). (1 способного к обмену не наблюдали).	482
52		3-Фтор- <i>N</i> -(2-(3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-((1-фторциклопропил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-1-ил)-4-метоксифенокси)этил)пропан-1-амин	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , 27 °C) 0,55 - 0,68 (2 <i>H</i> , <i>m</i>), 0,90 - 1,02 (2 <i>H</i> , <i>m</i>), 1,05 (3 <i>H</i> , <i>dd</i>), 1,56 - 1,76 (2 <i>H</i> , <i>m</i>), 1,84 (1 <i>H</i> , <i>br s</i>), 2,52 - 2,64 (4 <i>H</i> , <i>m</i>), 2,67 - 2,78 (2 <i>H</i> , <i>m</i>), 2,85 (1 <i>H</i> , <i>dd</i>), 3,06 (1 <i>H</i> , <i>dd</i>), 3,47 - 3,60 (1 <i>H</i> , <i>m</i>), 3,78 - 3,81 (2 <i>H</i> , <i>m</i>), 3,85 (3 <i>H</i> , <i>s</i>), 4,42 (2 <i>H</i> , <i>dt</i>), 5,35 (1 <i>H</i> , <i>s</i>), 6,38 (1 <i>H</i> , <i>d</i>), 6,83 (1 <i>H</i> , <i>dd</i>), 6,88 - 7,08 (3 <i>H</i> , <i>m</i>), 7,21 (1 <i>H</i> , <i>dd</i>), 7,42 (1 <i>H</i> , <i>d</i>), 10,27 (1 <i>H</i> , <i>s</i>).	484
53		(<i>S</i>)-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(5-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-метоксифенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-2-ил)-2-метилпропанова	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃ , 27 °C) 1,13 (3 <i>H</i> , <i>d</i>), 1,25 (3 <i>H</i> , <i>d</i>), 1,72 - 1,89 (2 <i>H</i> , <i>m</i>), 2,57 - 2,69 (2 <i>H</i> , <i>m</i>), 2,71 (2 <i>H</i> , <i>t</i>), 2,80 - 2,88 (4 <i>H</i> , <i>m</i>), 2,97 (1 <i>H</i> , <i>s</i>), 3,56 (1 <i>H</i> , <i>ddd</i>), 3,80 (3 <i>H</i> , <i>s</i>), 3,87 (2 <i>H</i> , <i>t</i>), 4,42 (1 <i>H</i> , <i>t</i>), 4,51 (1 <i>H</i> , <i>t</i>), 5,59 (1 <i>H</i> , <i>s</i>), 6,35 (1 <i>H</i> , <i>s</i>),	498

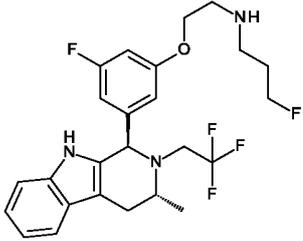
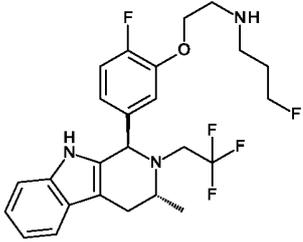
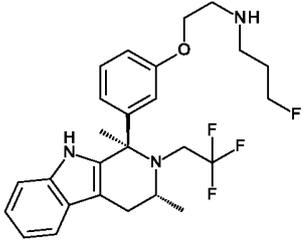
		я кислота	6,82 (1H, dd), 6,85 (1H, d), 7,17 (1H, td), 7,19 - 7,24 (1H, m), 7,27 - 7,36 (1H, m), 7,56 (1H, d), 7,89 (1H, s). (2 способных к обмену не наблюдали)	
54		(S)-3-((1R,3R)-1-(6-хлор-2-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃ , 27 °C) 1,01 (3H, d), 1,28 (3H, d), 1,85 (2H, dq), 2,14 (1H, br s), 2,69 - 2,86 (4H, m), 2,88 - 3,03 (3H, m), 3,15 (1H, d), 3,66 (1H, q), 4,01 - 4,09 (2H, m), 4,43 (1H, t), 4,52 (1H, t), 5,62 (1H, s), 6,93 (1H, t), 7,10 - 7,18 (3H, m), 7,24 (1H, d), 7,50 - 7,56 (1H, m), 7,73 (1H, s). (2 способных к обмену не наблюдали)	520
55		(S)-3-((1R,3R)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃ , 27 °C) 0,86 (3H, d), 1,20 (3H, d), 1,82 - 1,97 (5H, m), 2,68 - 2,80 (3H, m), 2,83 (3H, t), 2,94 - 3,07 (2H, m), 3,21 (1H, dd), 3,42 (2H, s), 3,54 - 3,65 (1H, m), 4,02 (1H, q), 4,40 (1H, t), 4,50 (1H, t), 5,47 (1H, s), 6,18 (1H, s), 6,77 (1H, dd), 6,89 (1H, t), 7,09 (2H, td), 7,14 - 7,22 (1H, m), 7,48 - 7,52 (1H, m), 7,82 (1H, s).	500
56		3-Фтор-N-(2-((5-метокси-6-((1S,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-2-ил)окси)этил)пропан-1-амин	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , 27 °C) 1,15 (3H, d), 1,55 - 1,68 (2H, m), 2,38 (2H, t), 2,54 - 2,61 (3H, m), 2,64 - 2,73 (1H, m), 2,98 - 3,11 (1H, m), 3,43 - 3,56 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,88 (2H, dt), 3,92 - 4,00 (1H, m), 4,39 (2H, dt), 5,45 (1H, s), 6,72 (1H, d), 6,92 - 7,00 (2H, m), 7,18 - 7,25 (1H, m), 7,38 - 7,44 (1H, d), 7,55 (1H, d), 10,37 (1H, s). (1 способного к обмену не наблюдали)	495

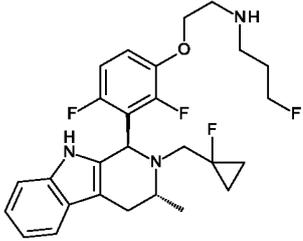
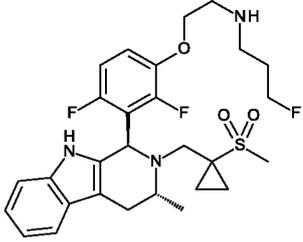
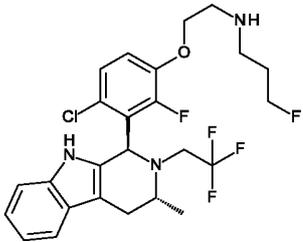
58		<p>(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27°C) 1,06 (3H, d), 1,28 (3H, d), 1,76 - 1,89 (2H, m), 2,51 (1H, s), 2,65 - 2,79 (4H, m), 2,85 (1H, t), 2,91 - 3,02 (3H, m), 3,59 - 3,68 (1H, m), 4,04 (2H, t), 4,47 (2H, dt), 5,45 (1H, s), 6,76 (1H, t), 6,87 - 6,94 (1H, m), 7,13 (2H, dtd), 7,26 (1H, d), 7,52 (1H, d), 8,26 (1H, s). (2 способных к обмену не наблюдали.)</p>	504
59		<p>(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)фенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27°C) 1,06 (3H, d), 1,29 (3H, d), 1,77 - 1,91 (2H, m), 2,65 (1H, dd), 2,71 - 3,01 (8H, m), 3,58 - 3,67 (1H, m), 4,04 (2H, t), 4,47 (2H, dt), 5,44 (1H, s), 6,72 - 6,79 (1H, m), 6,86 - 6,95 (2H, m), 7,13 - 7,2 (2H, m), 8,45 (1H, s). (2 способных к обмену не наблюдали.)</p>	522
60		<p>3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)фенил)-8-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ол</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, 27 °C) 1,10 (3H, d), 1,67 - 1,85 (3H, m), 2,55 - 2,71 (4H, m), 2,79 - 2,89 (3H, m), 3,17 (1H, q), 3,34 - 3,53 (2H, m), 3,56 - 3,76 (1H, m), 4,02 (2H, t), 4,47 (2H, dt), 5,24 - 5,32 (2H, m), 6,81 - 6,98 (3H, m), 7,16 (1H, br td), 7,25 (1H, d), 11,13 (1H, s).</p>	530
61		<p>3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)фенил)-7-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ол</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, 27 °C) 1,08 (3H, d), 1,67 - 1,88 (3H, m), 2,53 - 2,68 (4H, m), 2,80 - 2,89 (3H, m), 3,16 (1H, q), 3,37 - 3,51 (2H, m), 3,55 - 3,74 (1H, m), 4,02 (2H, t), 4,48 (2H, dt), 5,23 (1H, s), 5,26 (1H, t), 6,81 (1H, ddd), 6,91 - 7,00 (2H, m), 7,17 (1H, td), 7,39 (1H, dd), 10,71 (1H, s).</p>	530

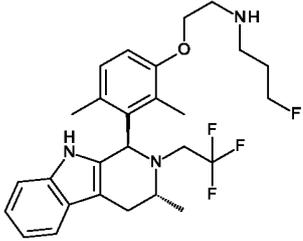
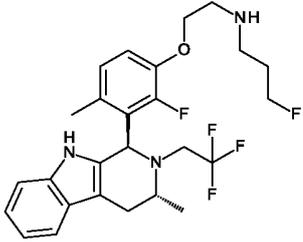
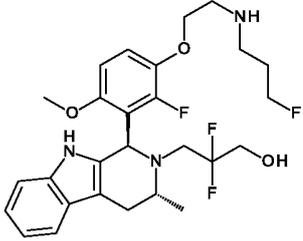
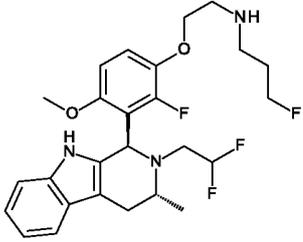
62		3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-дифтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)фенил)-5-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ол	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , 27 °C) 1,09 (3H, d), 1,64 - 1,84 (2H, m), 1,79 (1H, s), 2,55 - 2,77 (4H, m), 2,83 (2H, t), 2,99 (1H, dd), 3,16 (1H, q), 3,33 - 3,51 (2H, m), 3,64 (1H, br dd), 4,01 (2H, t), 4,46 (2H, dt), 5,21 - 5,28 (2H, m), 6,68 (1H, ddd), 6,90 - 7,04 (3H, m), 7,16 (1H, td), 10,91 (1H, d).	530
63		3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-дифтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)фенил)-3,6-диметил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ол	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , 27 °C) 1,08 (3H, d), 1,66 - 1,86 (3H, m), 2,36 (3H, s), 2,54 - 2,68 (4H, m), 2,79 - 2,88 (3H, m), 3,06 - 3,24 (1H, m), 3,36 - 3,51 (2H, m), 3,56 - 3,74 (1H, m), 4,02 (2H, t), 4,47 (2H, dt), 5,22 (1H, br s), 5,26 (1H, t), 6,83 (1H, dd), 6,90 - 6,97 (1H, m), 7,07 (1H, d), 7,11 - 7,21 (2H, m), 10,43 (1H, s).	526
64		3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(3,5-дифтор-2-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)пиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ол	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃ , 27 °C) 1,19 (3H, d), 1,80 - 1,94 (2H, m), 2,67 (1H, ddd), 2,80 (2H, t), 2,82 - 2,90 (1H, m), 2,96 - 3,09 (3H, m), 3,17 - 3,29 (1H, m), 3,64 (1H, h), 3,70 - 3,87 (2H, m), 4,41 (1H, ddd), 4,44 - 4,53 (2H, m), 4,56 (1H, t), 5,34 (1H, s), 7,12 (1H, td), 7,16 (1H, td), 7,24 (1H, dd), 7,52 (1H, d), 7,63 (1H, s), 7,79 (1H, s). (2 способных к обмену не наблюдали.)	513
65		3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(3,5-дифтор-2-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)пиридин-4-ил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ол	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃ , 27 °C) 1,19 (3H, d), 1,82 - 1,94 (2H, m), 2,62 (1H, dd), 2,78 - 2,90 (3H, m), 2,96 - 3,05 (3H, m), 3,18 - 3,30 (1H, m), 3,63 (1H, q), 3,71 - 3,85 (2H, m), 4,42 (1H, ddd), 4,45 - 4,60 (3H, m), 5,33 (1H, s), 6,90 (1H, td), 7,16 (2H, dd), 7,57 (1H, s), 7,80 (1H, s). (2	531

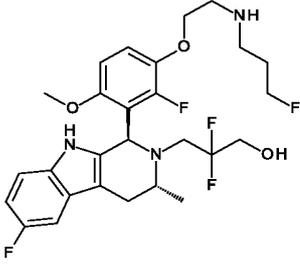
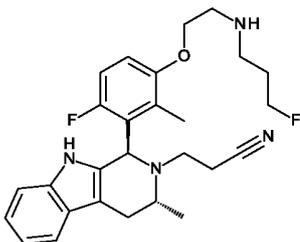
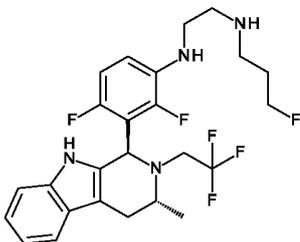
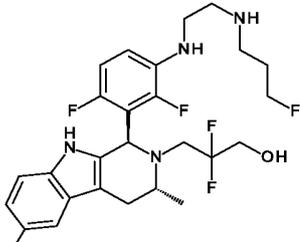
66		3-((1R,3R)-1-(3,5-дифтор-2-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)пиридин-4-ил)-3,6-диметил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ол	способных к обмену не наблюдали.) ¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , 27 °C) 1,08 (3H, d), 1,70 - 1,89 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,52 - 2,68 (2H, m), 2,74 (2H, br s), 2,91 - 3,06 (2H, m), 3,09 - 3,24 (1H, m), 3,34 - 3,67 (5H, m), 4,31 - 4,39 (2H, m), 4,50 (2H, dt), 5,22 - 5,33 (2H, m), 6,84 (1H, dd), 7,08 (1H, d), 7,20 (1H, s), 7,93 (1H, s), 10,48 (1H, s).	527
67		3-((1R,3R)-1-(3,5-дифтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)пиридин-4-ил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ол	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , 27 °C) 1,08 (3H, d), 1,61 - 1,87 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,41 - 2,46 (2H, m), 2,53 - 2,64 (2H, m), 2,70 (2H, t), 2,84 (1H, dd), 3,04 - 3,26 (1H, m), 3,33 - 3,71 (3H, m), 4,29 - 4,45 (4H, m), 5,27 (2H, s), 6,85 (1H, td), 7,05 - 7,31 (2H, m), 7,94 (1H, s), 10,75 (1H, s).	545
68		3-((1R,3R)-1-(2-(диформетил)-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) 1,04 (3H, d), 1,03 (1H, d) 1,74 - 1,84 (2H, m), 2,53 - 2,64 (1H, m), 2,64 - 2,74 (3H, m), 2,82 - 2,90 (3H, m), 3,14 (1H, q), 3,38 - 3,55 (1H, m), 3,55 - 3,76 (2H, m), 4,08 - (2H, t), 4,45 (1H, t), 4,57 (1H, t), 5,21 (1H, s), 5,36 (1H, t), 6,51 (1H, s), 6,95 - 7,10 (2H, m), 7,24 - 7,31 (2H, m), 7,42 (1H, d), 7,44 - 7,80 (1H, m), 10,41 (1H, s) (1 способного к обмену протона не наблюдали.)	526
69		2-(2-((3-Фторпропил)амино)этокси)-6-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , 27 °C) 1,10 (3H, d), 1,69 - 1,91 (3H, m), 2,61 - 2,72 (3H, m), 2,89 - 3,06 (4H, m), 3,39 - 3,61 (2H, m), 4,18 (2H, t), 4,51 (2H, dt), 5,17 (1H, s), 6,76 (1H, d), 6,94 - 7,08 (2H, m), 7,18 - 7,24 (2H, m), 7,45 (1H,	489

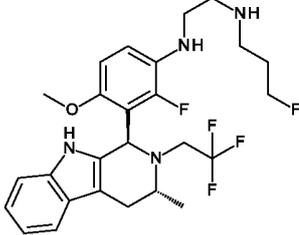
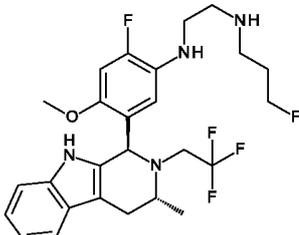
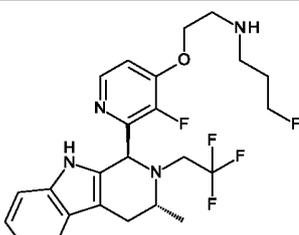
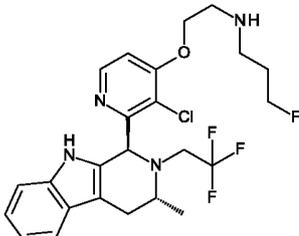
		ил)бензонитрил	d), 7,52 (1H, t), 10,52 (1H, s).	
70		(4-(2-((3-Фторпропил)амино)этокси)-2-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-1-ил)фенил)метанол	¹ H ЯМР (400 МГц MeOH-d ₄ , 27 °C) 1,15 (3H, d), 1,77 - 1,95 (2H, m), 2,74 (2H, t), 2,82 - 2,95 (3H, m), 2,99 - 3,18 (2H, m), 3,23 (2H, q), 3,94 - 4,07 (2H, m), 4,40 (1H, t), 4,52 (1H, t), 5,11 (1H, dd), 5,29 (1H, dd), 6,49 (1H, d), 6,61 (1H, d), 6,94 - 7,07 (2H, m), 7,05 - 7,14 (1H, m), 7,23 - 7,33 (2H, m), 7,58 (1H, ddd) (3 способного к обмену протона не наблюдали.)	494
71		3-Фтор- <i>N</i> -(2-(4-(метоксиметил)-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-1-ил)фенокси)этил)пропан-1-амин	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ , 400 МГц, 27 °C) 1,07 (3H, d), 1,62 - 1,80 (2H, m), 2,55 (2H, t), 2,64 (1H, dd), 2,75 (2H, t), 2,85 (1H, dd), 2,94 - 3,11 (1H, m), 3,33 (3H, s), 3,35 - 3,51 (2H, m), 3,85 (2H, t), 4,38 (1H, t), 4,45 - 4,56 (2H, m), 4,70 (1H, d), 5,17 (1H, s), 6,34 (1H, s), 6,88 (1H, dd), 6,94 - 7,09 (2H, m), 7,22 - 7,29 (1H, m), 7,36 (1H, d), 7,45 (1H, d), 10,51 (1H, s) (1 способного к обмену протона не наблюдали.)	508
72		3,3,3-Трифтор- <i>N</i> -(2-(4-метокси-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-1-ил)фенокси)этил)пропан-1-амин	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ , 400 МГц, 27 °C) 1,08 (3H, d), 2,23 - 2,40 (2H, m), 2,53 - 2,61 (2H, m), 2,62 - 2,69 (2H, m), 2,69 - 2,81 (3H, m), 2,87 - 3,03 (1H, m), 3,38 - 3,53 (1H, m), 3,78 (2H, t), 3,82 (3H, s), 5,36 (1H, s), 6,15 (1H, d), 6,82 - 6,90 (1H, m), 6,93 - 7,08 (3H, m), 7,22 (1H, d), 7,44 (1H, d), 10,57 (1H, s) (1 способного к обмену протона не наблюдали.)	530

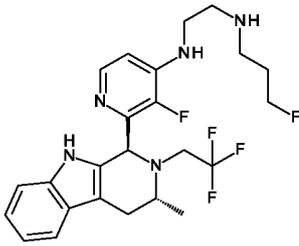
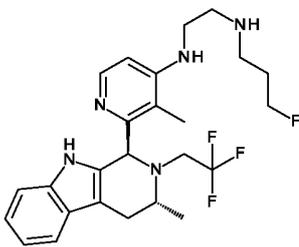
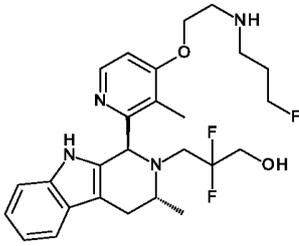
73		<p>3-Фтор-N-(2-(3-фтор-5-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенокси)этил)пропан-1-амин</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 1,16 (3H, d), 1,84 - 1,87 (2H, m), 2,50 - 2,56 (1H, m), 2,73 - 2,85 (3H, m), 2,89 - 3,04 (3H, m), 3,13 - 3,35 (2H, m), 3,98 (2H, t), 4,47 (1H, t), 4,56 (1H, t), 4,90 (1H, s), 6,52 (1H, ddd), 6,63 - 6,69 (2H, m), 7,11 - 7,16 (1H, m), 7,19 (1H, dd), 7,28 - 7,33 (1H, m), 7,53 (1H, d), 7,86 (1H, d). (1 способного к обмену протона не наблюдали)</p>	482
74		<p>3-Фтор-N-(2-(2-фтор-5-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенокси)этил)пропан-1-амин</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 1,15 (3H, d), 1,86 - 1,89 (2H, m), 2,54 - 2,58 (1H, m), 2,80 (2H, t), 2,85 (1H, dd), 2,91 - 2,97 (1H, m), 2,97 - 3,01 (2H, m), 3,18 - 3,27 (1H, m), 3,30 - 3,36 (1H, m), 4,07 (2H, t), 4,48 (1H, t), 4,57 (1H, t), 4,90 (1H, s), 6,74 (1H, ddd), 6,97 (1H, dd), 7,04 (1H, dd), 7,13 (1H, ddd), 7,19 (1H, ddd), 7,27 - 7,32 (1H, m), 7,53 (1H, d), 7,66 (1H, s). (1 способного к обмену протона не наблюдали.)</p>	482
75		<p>N-(2-(3-((1R,3R)-1,3-диметил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенокси)этил)-3-фторпропан-1-амин</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 1,15 (3H, d), 1,74 (3H, s), 1,80 - 1,97 (2H, m), 2,48 - 2,67 (2H, m), 2,80 (2H, t), 2,97 (2H, dd), 3,06 - 3,25 (2H, m), 3,27 - 3,35 (1H, m), 4,01 (2H, t), 4,53 (2H, dt), 6,72 - 6,76 (1H, m), 6,91 (2H, br s), 7,12 - 7,18 (2H, m), 7,22 (1H, ddd), 7,39 (1H, dt), 7,49 - 7,53 (1H, m), 7,98 (1H, s). (1 способного к обмену не наблюдали.)</p>	478

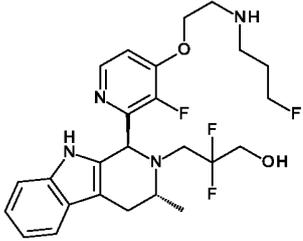
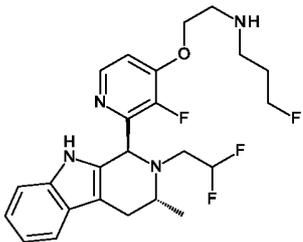
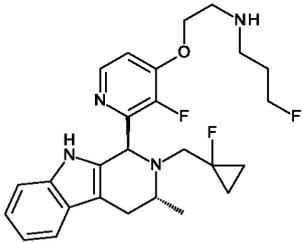
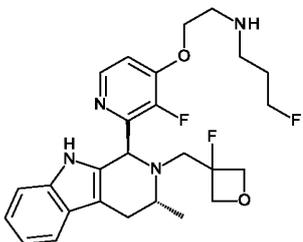
76		<p><i>N</i>-(2-(2,4-дифтор-3-((1<i>R</i>,3<i>R</i>)-2-((1-фторциклопропил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1<i>H</i>-пиридо[3,4-<i>b</i>]индол-1-ил)фенокси)этил)-3-фторпропан-1-амин</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 0,43 - 0,55 (2<i>H</i>, <i>m</i>), 0,92 - 1,04 (2<i>H</i>, <i>m</i>), 1,15 (3<i>H</i>, <i>d</i>), 1,81 - 1,94 (2<i>H</i>, <i>m</i>), 2,65 (1<i>H</i>, <i>ddd</i>), 2,72 (1<i>H</i>, <i>dd</i>), 2,79 (2<i>H</i>, <i>t</i>), 2,98 (2<i>H</i>, <i>dd</i>), 3,09 (1<i>H</i>, <i>ddd</i>), 3,17 (1<i>H</i>, <i>dd</i>), 3,71 - 3,79 (1<i>H</i>, <i>m</i>), 4,03 - 4,09 (2<i>H</i>, <i>m</i>), 4,52 (2<i>H</i>, <i>dt</i>), 5,35 (1<i>H</i>, <i>s</i>), 6,77 (1<i>H</i>, <i>td</i>), 6,89 (1<i>H</i>, <i>td</i>), 7,07 - 7,14 (2<i>H</i>, <i>m</i>), 7,20 - 7,23 (1<i>H</i>, <i>m</i>), 7,45 (1<i>H</i>, <i>s</i>), 7,48 - 7,55 (1<i>H</i>, <i>m</i>). (1 способного к обмену не наблюдали.)</p>	490
77		<p><i>N</i>-(2-(2,4-дифтор-3-((1<i>R</i>,3<i>R</i>)-3-метил-2-((1-метилсульфонил)циклопропил)метил)-2,3,4,9-тетрагидро-1<i>H</i>-пиридо[3,4-<i>b</i>]индол-1-ил)фенокси)этил)-3-фторпропан-1-амин</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 0,56 - 0,66 (1<i>H</i>, <i>m</i>), 0,87 - 0,93 (1<i>H</i>, <i>m</i>), 1,11 (3<i>H</i>, <i>d</i>), 1,39 - 1,48 (2<i>H</i>, <i>m</i>), 1,80 - 1,94 (2<i>H</i>, <i>m</i>), 2,67 - 2,84 (4<i>H</i>, <i>m</i>), 2,98 (2<i>H</i>, <i>s</i>), 3,08 - 3,17 (4<i>H</i>, <i>m</i>), 3,18 - 3,28 (1<i>H</i>, <i>m</i>), 3,81 - 3,90 (1<i>H</i>, <i>m</i>), 4,09 (2<i>H</i>, <i>d</i>), 4,51 (2<i>H</i>, <i>dt</i>), 5,14 (1<i>H</i>, <i>s</i>), 6,82 (1<i>H</i>, <i>t</i>), 6,92 - 6,99 (1<i>H</i>, <i>m</i>), 7,07 - 7,15 (2<i>H</i>, <i>m</i>), 7,19 - 7,23 (1<i>H</i>, <i>m</i>), 7,47 - 7,53 (1<i>H</i>, <i>m</i>), 7,58 (1<i>H</i>, <i>s</i>). (1 способного к обмену не наблюдали.)</p>	550
78		<p><i>N</i>-(2-(4-хлор-2-фтор-3-((1<i>R</i>,3<i>R</i>)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1<i>H</i>-пиридо[3,4-<i>b</i>]индол-1-ил)фенокси)этил)-3-фторпропан-1-амин</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, 27 °C) 1,12 (3<i>H</i>, <i>d</i>), 1,67 - 1,84 (3<i>H</i>, <i>m</i>), 2,62 (2<i>H</i>, <i>br t</i>), 2,64 - 2,70 (1<i>H</i>, <i>m</i>), 2,80 - 2,87 (2<i>H</i>, <i>m</i>), 2,87 - 2,98 (1<i>H</i>, <i>m</i>), 2,99 - 3,06 (1<i>H</i>, <i>m</i>), 3,49 - 3,60 (2<i>H</i>, <i>m</i>), 4,00 - 4,07 (2<i>H</i>, <i>m</i>), 4,46 (2<i>H</i>, <i>dt</i>), 5,45 (1<i>H</i>, <i>s</i>), 6,93 - 6,98 (1<i>H</i>, <i>m</i>), 6,99 - 7,03 (1<i>H</i>, <i>m</i>), 7,19 (1<i>H</i>, <i>d</i>), 7,21 - 7,30 (2<i>H</i>, <i>m</i>), 7,41 (1<i>H</i>, <i>d</i>), 10,54 (1<i>H</i>, <i>s</i>).</p>	516

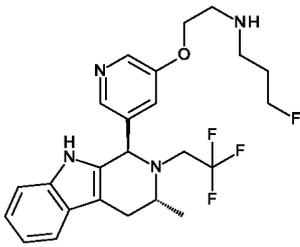
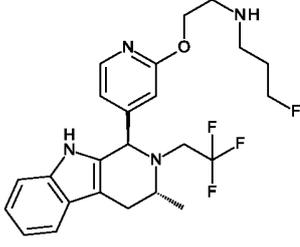
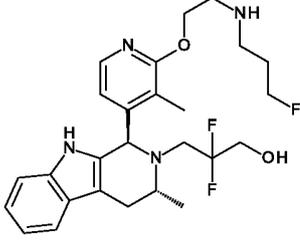
79		<p><i>N</i>-(2-(2,4- диметил-3- ((1<i>R</i>,3<i>R</i>)-3- метил-2-(2,2,2- трифторэтил)- 2,3,4,9- тетрагидро-1<i>H</i>- пиридо[3,4- b]индол-1- ил)фенокси)этил)-3-фторпропан- 1-амин</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO, 27 °C) 1,12 (3<i>H</i>, d), 1,63 - 1,87 (6<i>H</i>, m), 2,36 - 2,45 (3<i>H</i>, m), 2,59 (1<i>H</i>, t), 2,64 - 2,82 (4<i>H</i>, m), 2,93 (1<i>H</i>, t), 3,02 - 3,11 (1<i>H</i>, m), 3,32 - 3,43 (1<i>H</i>, m), 3,55 - 3,65 (1<i>H</i>, m), 3,83 - 4,07 (2<i>H</i>, m), 4,36 - 4,59 (2<i>H</i>, m), 5,24 - 5,40 (1<i>H</i>, m), 6,83 (1<i>H</i>, s), 6,84 - 7,09 (3<i>H</i>, m), 7,16 (1<i>H</i>, t), 7,37 (1<i>H</i>, d), 10,05 - 10,2 (1<i>H</i>, m). (1 способного к обмену не наблюдали.)</p>	492
80		<p>3-Фтор-<i>N</i>-(2-(2- фтор-4-метил-3- ((1<i>R</i>,3<i>R</i>)-3- метил-2-(2,2,2- трифторэтил)- 2,3,4,9- тетрагидро-1<i>H</i>- пиридо[3,4- b]индол-1- ил)фенокси)этил)пропан-1-амин</p>	<p>¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, 27 °C) 1,13 (3<i>H</i>, d), 1,75 - 1,91 (6<i>H</i>, m), 2,70 (3<i>H</i>, dd), 2,83 (1<i>H</i>, qd), 2,91 (2<i>H</i>, br t), 3,05 (1<i>H</i>, qdd), 3,48 (1<i>H</i>, br qd), 3,56 - 3,65 (1<i>H</i>, m), 4,01 - 4,13 (2<i>H</i>, m), 4,52 (2<i>H</i>, td), 5,37 (1<i>H</i>, s), 6,84 (1<i>H</i>, br d), 6,95 (1<i>H</i>, ddd), 7,00 (1<i>H</i>, ddd), 7,04 (1<i>H</i>, dd), 7,19 (1<i>H</i>, d), 7,41 (1<i>H</i>, d), 10,43 (1<i>H</i>, s)</p>	496
81		<p>2,2-Дифтор-3- ((1<i>R</i>,3<i>R</i>)-1-(2- фтор-3-(2-((3- фторпропил)ами но)этокси)-6- метоксифенил)- 3-метил-1,3,4,9- тетрагидро-2<i>H</i>- пиридо[3,4- b]индол-2- ил)пропан-1-ол</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, 27 °C) 1,06 (3<i>H</i>, d), 1,59 - 1,82 (3<i>H</i>, m), 2,53 - 2,68 (4<i>H</i>, m), 2,76 (2<i>H</i>, br t), 2,85 - 2,96 (1<i>H</i>, m), 3,00 - 3,14 (1<i>H</i>, m), 3,22 - 3,39 (1<i>H</i>, m), 3,51 (1<i>H</i>, sxt), 3,56 - 3,74 (1<i>H</i>, m), 3,78 (3<i>H</i>, s), 3,85 - 3,99 (2<i>H</i>, m), 4,44 (2<i>H</i>, dt), 5,17 (1<i>H</i>, t), 5,35 (1<i>H</i>, s), 6,81 (1<i>H</i>, dd), 6,95 (2<i>H</i>, дублет квин), 7,10 (1<i>H</i>, t), 7,15 - 7,20 (1<i>H</i>, m), 7,38 (1<i>H</i>, d), 10,40 (1<i>H</i>, s)</p>	524
82		<p><i>N</i>-(2-(3-((1<i>R</i>,3<i>R</i>)- 2-(2,2- дифторэтил)-3- метил-2,3,4,9- тетрагидро-1<i>H</i>- пиридо[3,4- b]индол-1-ил)-2- фтор-4- метоксифенокси)</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, 27 °C) 1,09 (3<i>H</i>, d), 1,61 - 1,83 (3<i>H</i>, m), 2,54 - 2,73 (4<i>H</i>, m), 2,76 (2<i>H</i>, t), 2,84 (1<i>H</i>, dd), 3,04 (1<i>H</i>, qd), 3,34 - 3,43 (1<i>H</i>, m), 3,81 (3<i>H</i>, s), 3,85 - 3,98 (2<i>H</i>, m), 4,43 (2<i>H</i>, dt), 5,33 (1<i>H</i>,</p>	494

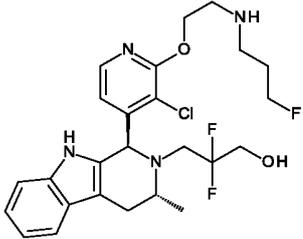
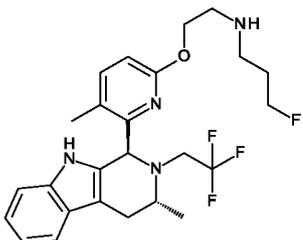
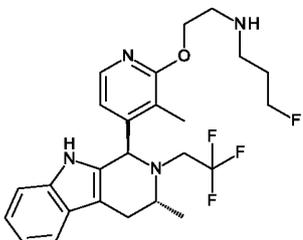
86		<p>2,2-Дифтор-3-((1<i>R</i>,3<i>R</i>)-6-фтор-1-(2-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-6-метоксифенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2<i>H</i>-пиридо[3,4-<i>b</i>]индол-2-ил)пропан-1-ол</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 1,16 (3<i>H</i>, d), 1,80 - 1,92 (2<i>H</i>, m), 2,58 - 2,65 (1<i>H</i>, m), 2,78 (2<i>H</i>, t), 2,81 - 2,92 (1<i>H</i>, m), 2,95 (2<i>H</i>, t), 3,09 (1<i>H</i>, ddd), 3,18 - 3,27 (1<i>H</i>, m), 3,35 - 3,55 (2<i>H</i>, m), 3,61 - 3,81 (6<i>H</i>, m), 4,06 (2<i>H</i>, t), 4,50 (2<i>H</i>, dt), 5,33 (1<i>H</i>, s), 6,64 (1<i>H</i>, dd), 6,83 (1<i>H</i>, td), 6,97 (1<i>H</i>, t), 7,08 (1<i>H</i>, dd), 7,13 (1<i>H</i>, dd), 7,49 (1<i>H</i>, s).</p>	542
87		<p>3-((1<i>R</i>,3<i>R</i>)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2<i>H</i>-пиридо[3,4-<i>b</i>]индол-2-ил)пропаннитрил</p>	<p>¹H ЯМР (DMSO-<i>d</i>₆, 300 МГц, 27 °C) 1,04 (3<i>H</i>, d), 1,88 - 1,95 (5<i>H</i>, m), 2,32 - 2,46 (1<i>H</i>, m), 2,52 - 2,65 (2<i>H</i>, m), 2,65 - 2,83 (2<i>H</i>, m), 2,83 - 2,92 (2<i>H</i>, m), 3,05 - 3,15 (3<i>H</i>, m), 3,63 (1<i>H</i>, s), 3,97 - 4,14 (2<i>H</i>, m), 4,41 (1<i>H</i>, t), 4,56 (1<i>H</i>, t), 5,26 (1<i>H</i>, s), 6,89 - 7,05 (3<i>H</i>, m), 7,06 - 7,23 (2<i>H</i>, m), 7,42 (1<i>H</i>, d), 10,34 (1<i>H</i>, s). (1 способного к обмену протона не наблюдали.)</p>	467
88		<p><i>N</i>1-(2,4-дифтор-3-((1<i>R</i>,3<i>R</i>)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1<i>H</i>-пиридо[3,4-<i>b</i>]индол-1-ил)фенил)-<i>N</i>2-(3-фторпропил)этан-1,2-диамин</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 1,18 (3<i>H</i>, d), 1,80 - 1,85 (2<i>H</i>, m), 2,62 - 2,65 (1<i>H</i>, m), 2,72 - 2,77 (2<i>H</i>, m), 2,87 (2<i>H</i>, t), 2,95 - 3,04 (1<i>H</i>, m), 3,08 - 3,21 (3<i>H</i>, m), 3,22 - 3,27 (1<i>H</i>, m), 3,58 - 3,67 (1<i>H</i>, m), 4,46 (1<i>H</i>, t), 4,56 (1<i>H</i>, t), 5,35 (1<i>H</i>, s), 6,61 - 6,64 (1<i>H</i>, m), 6,73 - 6,81 (1<i>H</i>, m), 7,07 - 7,15 (2<i>H</i>, m), 7,23 (2<i>H</i>, d), 7,44 - 7,54 (2<i>H</i>, m). (1 способного к обмену протона не наблюдали.)</p>	499
89		<p>3-((1<i>R</i>,3<i>R</i>)-1-(2,6-дифтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этил)амино)фенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2<i>H</i>-пиридо[3,4-<i>b</i>]индол-2-ил)-</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 1,16 (3<i>H</i>, d), 1,92 - 2,03 (2<i>H</i>, m), 2,55 - 2,64 (1<i>H</i>, m), 2,81 - 2,94 (5<i>H</i>, m), 3,05 (1<i>H</i>, dd), 3,15 - 3,38 (4<i>H</i>, m), 3,54 - 3,64 (1<i>H</i>, m), 3,68 - 3,78 (2<i>H</i>, m), 4,38 - 4,55 (3<i>H</i>, m), 5,23 (1<i>H</i>,</p>	529

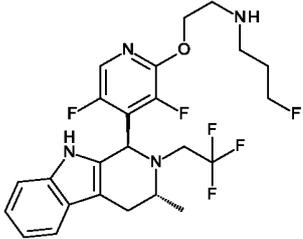
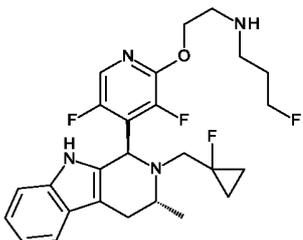
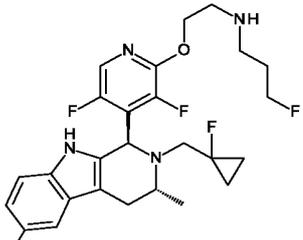
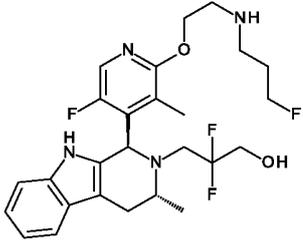
		2,2-дифторпропан-1-ол	s), 6,60 (1H, td), 6,74 – 6,85 (2H, m), 7,08 – 7,16 (2H, m), 7,93 (1H, s). (1 способного к обмену не наблюдали.)	
90		N1-(2-фтор-4-метокси-3-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)-N2-(3-фторпропил)этан-1,2-диамин	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , 27 °C) 1,10 (3H, d), 1,62 - 1,80 (3H, m), 2,53 - 2,67 (5H, m), 2,87 - 3,05 (4H, m), 3,36 - 3,52 (2H, m), 3,73 (3H, s), 4,44 (2H, dt), 4,67 - 4,73 (1H, m), 5,40 (1H, s), 6,67 (1H, t), 6,76 (1H, d), 6,95 (2H, квинт), 7,16 - 7,20 (1H, m), 7,36 - 7,40 (1H, m), 10,44 (1H, s).	511
91		N1-(2-фтор-4-метокси-5-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)-N2-(3-фторпропил)этан-1,2-диамин	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , 27 °C) 1,09 (3H, d), 1,49 - 1,70 (3H, m), 2,37 (2H, t), 2,42 - 2,47 (2H, m), 2,54 - 3,02 (5H, m), 3,36 - 3,49 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,39 (2H, dt), 4,69 - 4,75 (1H, m), 5,31 (1H, s), 6,14 (1H, d), 6,91 - 7,05 (3H, m), 7,20 - 7,24 (1H, m), 7,43 (1H, d), 10,44 (1H, s).	511
92		3-Фтор-N-(2-((3-фтор-2-((1S,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)этил)пропан-1-амин	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , 27 °C) 1,10 (3H, d), 1,70 - 1,88 (2H, m), 1,88 - 2,05 (1H, m), 2,53 - 2,72 (4H, m), 2,94 (2H, t), 2,97 - 3,15 (1H, m), 3,47 - 3,71 (2H, m), 4,19 (2H, квин), 4,51 (2H, dt), 5,37 (1H, s), 6,93 - 7,00 (1H, m), 7,00 - 7,06 (1H, m), 7,17 - 7,26 (2H, m), 7,43 (1H, d), 8,07 (1H, d), 10,58 (1H, s).	483
93		N-(2-((3-хлор-2-((1S,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)этил)-3-фторпропан-1-амин	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , 27 °C) 1,11 (3H, d), 1,68 - 1,96 (3H, m), 2,60 - 2,74 (3H, m), 2,80 - 3,08 (4H, m), 3,33 - 3,39 (1H, m), 3,56 (1H, br dd), 4,29 - 4,64 (4H, m), 5,38 (1H, s), 6,42 (1H, d), 6,96 - 7,02 (1H, m), 7,03 - 7,10 (1H, m),	517

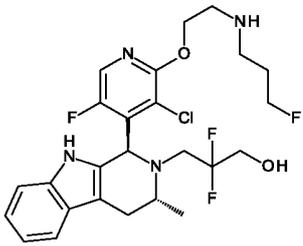
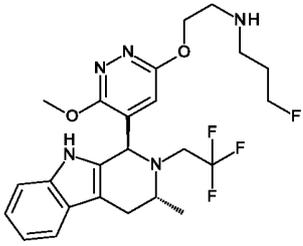
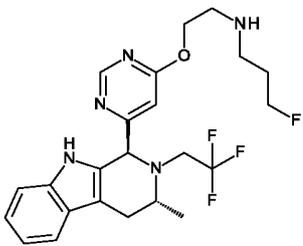
		фторпропан-1-амин	7,21 - 7,26 (1H, m), 7,47 (1H, d), 7,93 (1H, d), 10,61 (1H, s).	
94		N1-(3-фтор-2-((1S,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-4-ил)-N2-(3-фторпропил)этан-1,2-диамин	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , 27 °C) 1,10 (3H, d), 1,68 - 1,94 (3H, m), 2,54 - 2,76 (6H, m), 2,93 - 3,15 (1H, m), 3,21 (2H, q), 3,45 - 3,63 (1H, m), 3,67 - 3,79 (1H, m), 4,51 (2H, dt), 5,29 (1H, s), 6,43 (1H, br td), 6,66 (1H, dd), 6,92 - 6,98 (1H, m), 6,98 - 7,05 (1H, m), 7,18 - 7,24 (1H, m), 7,39 - 7,45 (1H, m), 7,77 (1H, d), 10,57 (1H, s).	482
95		N1-(3-фторпропил)-N2-(3-метил-2-((1S,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-4-ил)этан-1,2-диамин	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , 27 °C) 1,08 (3H, d), 1,67 - 1,85 (2H, m), 1,93 (3H, s), 2,57 - 2,76 (5H, m), 2,85 (1H, dd), 2,95 - 3,12 (1H, m), 3,19 (2H, q), 3,35 - 3,51 (1H, m), 3,59 - 3,69 (1H, m), 4,49 (2H, dt), 5,14 (1H, s), 5,61 (1H, br t), 6,50 (1H, d), 6,96 (2H, дублет квин), 7,17 - 7,22 (1H, m), 7,38 - 7,43 (1H, m), 7,93 (1H, d), 10,32 (1H, s). (NH диалкила не наблюдали.)	478
96		2,2-Дифтор-3-((1S,3R)-1-(4-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-3-метилпиридин-2-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)пропан-1-ол	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃ , 27 °C) 1,18 (3H, d), 1,85 - 1,96 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,68 (1H, d), 2,76 - 2,89 (3H, m), 3,08 (2H, t), 3,11 - 3,25 (2H, m), 3,58 (1H, q), 3,75 - 3,85 (2H, m), 4,14 (2H, t), 4,55 (2H, dt), 5,23 (1H, s), 6,74 (1H, d), 7,06 - 7,12 (2H, m), 7,19 (1H, dd), 7,45 - 7,55 (2H, m), 8,29 (1H, d). (2 способных к обмену не наблюдали.)	491

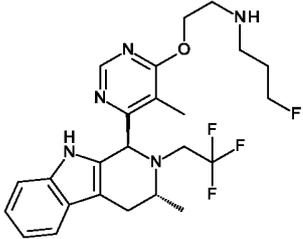
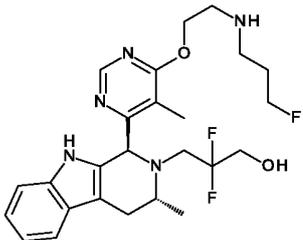
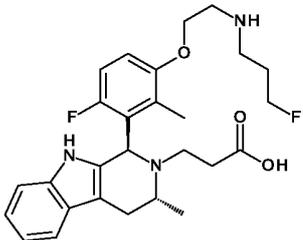
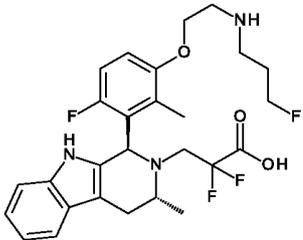
97		<p>2,2-Дифтор-3-((1<i>S</i>,3<i>R</i>)-1-(3-фтор-4-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)пиридин-2-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-<i>b</i>]индол-2-ил)пропан-1-ол</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, 27 °C) 1,07 (3H, d), 1,70 - 1,96 (2H, m), 2,52 - 2,72 (3H, m), 2,75 (2H, t), 3,02 (2H, br t), 3,08 - 3,23 (1H, m), 3,51 - 3,80 (3H, m), 4,22 (2H, br t), 4,51 (2H, dt), 5,33 (1H, t), 5,38 (1H, s), 6,91 - 6,98 (1H, m), 6,98 - 7,04 (1H, m), 7,15 - 7,23 (2H, m), 7,41 (1H, d), 8,07 (1H, d), 10,55 (1H, s). (NH амина не наблюдали.)</p>	495
98		<p><i>N</i>-(2-((2-((1<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(2,2-дифторэтил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-<i>b</i>]индол-1-ил)-3-фторпиридин-4-ил)окси)этил)-3-фторпропан-1-амин</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, 27 °C) 1,09 (3H, d), 1,70 - 1,94 (3H, m), 2,53 - 2,78 (5H, m), 2,94 (2H, t), 3,06 - 3,25 (1H, m), 3,41 - 3,59 (1H, m), 4,19 (2H, t), 4,51 (2H, dt), 5,37 (1H, s), 6,05 (1H, tt), 6,92 - 6,99 (1H, m), 6,99 - 7,07 (1H, m), 7,17 - 7,25 (2H, m), 7,42 (1H, d), 8,07 (1H, d), 10,55 (1H, s).</p>	465
99		<p>3-Фтор-<i>N</i>-(2-((3-фтор-2-((1<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-((1-фторциклопропил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-<i>b</i>]индол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)этил)пропан-1-амин</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, 27 °C) 0,55 - 0,78 (2H, m), 0,83 - 1,05 (2H, m), 1,08 (3H, d), 1,70 - 1,89 (2H, m), 1,90 - 2,07 (1H, m), 2,52 - 2,75 (5H, m), 2,94 (2H, t), 3,08 - 3,22 (1H, m), 3,58 - 3,70 (1H, m), 4,19 (2H, t), 4,51 (2H, dt), 5,49 (1H, s), 6,90 - 7,04 (2H, m), 7,16 - 7,22 (2H, m), 7,41 (1H, d), 8,07 (1H, d), 10,50 (1H, s).</p>	473
100		<p>3-Фтор-<i>N</i>-(2-((3-фтор-2-((1<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-<i>b</i>]индол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)этил)пропан-1-амин</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, 27 °C) 1,13 (3H, d), 1,71 - 1,94 (3H, m), 2,53 - 2,72 (4H, m), 2,83 (1H, dd), 2,93 (2H, t), 3,20 - 3,37 (1H, m), 3,44 - 3,59 (1H, m), 4,18 (2H, t), 4,41 - 4,70 (6H, m), 5,43 (1H, s), 6,92 - 6,99 (1H, m), 6,99 - 7,05 (1H, m), 7,16 - 7,23 (2H, m), 7,39 - 7,45 (1H, m), 8,05 (1H, d), 10,54 (1H,</p>	489

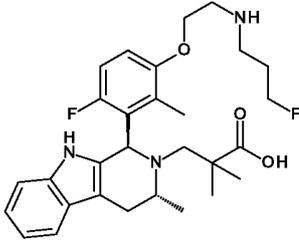
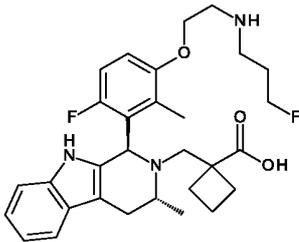
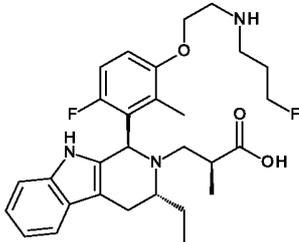
101		3-Фтор-N-(2-(((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-3-ил)окси)этил)пропан-1-амин	s). ¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃ , 27 °C) 1,17 (3H, d), 1,79 - 1,97 (2H, m), 2,54 (1H, dd), 2,75 - 2,88 (3H, m), 2,95 - 3,03 (3H, m), 3,20 - 3,36 (2H, m), 4,00 - 4,11 (2H, m), 4,48 (1H, t), 4,57 (1H, t), 4,99 (1H, s), 7,12 - 7,17 (2H, m), 7,20 (1H, ddd), 7,30 - 7,34 (1H, m), 7,54 (1H, d), 7,92 (1H, s), 8,14 (1H, d), 8,22 (1H, d). (1 способного к обмену протона не наблюдали.)	465
102		3-Фтор-N-(2-(((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-2-ил)окси)этил)пропан-1-амин	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃ , 27 °C) 1,18 (3H, d), 1,81 - 1,94 (2H, m), 2,54 (1H, dd), 2,71 - 2,82 (3H, m), 2,91 - 3,02 (3H, m), 3,16 - 3,23 (1H, m), 3,24 - 3,30 (1H, m), 4,33 - 4,42 (2H, m), 4,47 (1H, t), 4,56 (1H, t), 4,93 (1H, s), 6,48 - 6,62 (1H, m), 7,00 (1H, dd), 7,15 (1H, ddd), 7,20 - 7,25 (1H, m), 7,32 - 7,36 (1H, m), 7,54 (1H, d), 7,81 (1H, s), 8,09 (1H, dd). (1 способного к обмену протона не наблюдали.)	465
103		2,2-Дифтор-3-(((1R,3R)-1-(2-(2-(3-фторпропил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)пропан-1-ол	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃ , 27 °C) 1,17 (3H, d), 1,85 - 1,97 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,67 (1H, dd), 2,75 - 2,88 (3H, m), 2,98 - 3,08 (3H, m), 3,12 - 3,24 (1H, m), 3,57 - 3,66 (1H, m), 3,72 (2H, t), 4,44 (2H, td), 4,55 (2H, dt), 5,08 (1H, s), 6,49 (1H, d), 7,11 - 7,19 (2H, m), 7,21 - 7,25 (1H, m), 7,54 (1H, d), 7,66 (1H, s), 7,82 (1H, d). (2 способных к обмену не наблюдали.)	491

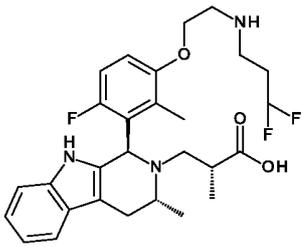
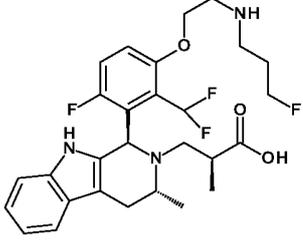
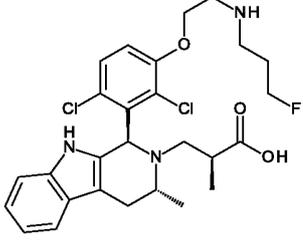
104		3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(3-хлор-2-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)пиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ол	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , 27 °C) 1,00 (3H, d), 1,64 - 1,82 (3H, m), 2,48 - 2,67 (4H, m), 2,78 - 2,90 (3H, m), 3,03 - 3,17 (1H, m), 3,28 - 3,37 (1H, m), 3,38 - 3,71 (2H, m), 4,31 (2H, td), 4,44 (2H, dt), 5,14 - 5,24 (1H, m), 5,27 (1H, s), 6,39 (1H, d), 6,88 - 6,94 (1H, m), 6,94 - 7,01 (1H, m), 7,14 (1H, d), 7,39 (1H, d), 7,84 (1H, d), 10,47 (1H, s).	511
105		3-Фтор- <i>N</i> -(2-((5-метил-6-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-1-ил)пиридин-2-ил)окси)этил)пропан-1-амин	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃ , 27 °C) 1,19 (3H, d), 1,79 - 1,91 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,64 (1H, ddd), 2,75 (2H, t), 2,86 - 2,91 (2H, m), 2,95 - 3,05 (1H, m), 3,10 (1H, ddd), 3,15 - 3,25 (1H, m), 3,54 - 3,66 (1H, m), 4,17 - 4,24 (1H, m), 4,26 - 4,32 (1H, m), 4,51 (2H, dt), 5,13 (1H, s), 6,63 (1H, d), 7,07 - 7,15 (2H, m), 7,24 (1H, dt), 7,36 (1H, d), 7,49 - 7,53 (1H, m), 7,87 (1H, s). (1 способного к обмену не наблюдали.)	479
106		3-Фтор- <i>N</i> -(2-((3-метил-4-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-1-ил)пиридин-2-ил)окси)этил)пропан-1-амин	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃ , 27 °C) 1,14 (3H, d), 1,82 - 1,96 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,55 - 2,67 (1H, m), 2,84 (2H, t), 2,93 (2H, ddt), 2,99 - 3,05 (2H, m), 3,13 - 3,28 (1H, m), 3,37 - 3,43 (2H, m), 4,34 - 4,45 (2H, m), 4,47 (1H, t), 4,57 (1H, t), 5,08 (1H, s), 6,38 (1H, d), 7,11 (1H, td), 7,15 (1H, td), 7,21 - 7,29 (1H, m), 7,53 (1H, d), 7,70 (1H, d), 8,44 (1H, s).	479

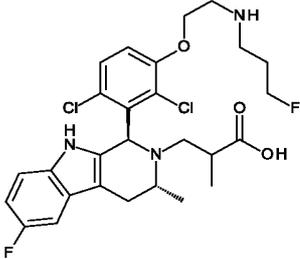
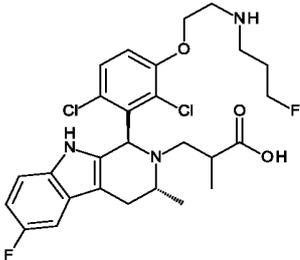
107		<p><i>N</i>-(2-((3,5-дифтор-4-((1<i>R</i>,3<i>R</i>)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1<i>H</i>-пиридо[3,4-<i>b</i>]индол-1-ил)пирдин-2-ил)окси)этил)-3-фторпропан-1-амин</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 1,20 (3<i>H</i>, <i>d</i>), 1,87 (2<i>H</i>, <i>dddd</i>), 2,65 (1<i>H</i>, <i>ddd</i>), 2,80 (2<i>H</i>, <i>t</i>), 2,95 (1<i>H</i>, <i>dt</i>), 2,99 - 3,09 (3<i>H</i>, <i>m</i>), 3,31 (1<i>H</i>, <i>dq</i>), 3,55 (1<i>H</i>, <i>h</i>), 4,43 (2<i>H</i>, <i>ddd</i>), 4,47 (1<i>H</i>, <i>t</i>), 4,56 (1<i>H</i>, <i>t</i>), 5,37 (1<i>H</i>, <i>s</i>), 7,12 (1<i>H</i>, <i>ddd</i>), 7,14 - 7,19 (1<i>H</i>, <i>m</i>), 7,24 - 7,28 (1<i>H</i>, <i>m</i>), 7,50 - 7,55 (1<i>H</i>, <i>m</i>), 7,67 (1<i>H</i>, <i>s</i>), 7,77 (1<i>H</i>, <i>s</i>). (1 способного к обмену не наблюдали).</p>	501
108		<p><i>N</i>-(2-((3,5-дифтор-4-((1<i>R</i>,3<i>R</i>)-2-((1-фторциклопропил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1<i>H</i>-пиридо[3,4-<i>b</i>]индол-1-ил)пирдин-2-ил)окси)этил)-3-фторпропан-1-амин</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, 27 °C) 0,45 - 0,59 (2<i>H</i>, <i>m</i>), 0,79 - 0,96 (2<i>H</i>, <i>m</i>), 1,01 (3<i>H</i>, <i>d</i>), 1,60 - 1,78 (3<i>H</i>, <i>m</i>), 2,45 - 2,69 (4<i>H</i>, <i>m</i>), 2,75 - 2,85 (3<i>H</i>, <i>m</i>), 3,03 (1<i>H</i>, <i>dd</i>), 3,42 - 3,53 (1<i>H</i>, <i>m</i>), 4,26 (2<i>H</i>, <i>t</i>), 4,40 (2<i>H</i>, <i>dt</i>), 5,26 (1<i>H</i>, <i>s</i>), 6,85 - 6,92 (1<i>H</i>, <i>m</i>), 6,92 - 6,99 (1<i>H</i>, <i>m</i>), 7,11 - 7,16 (1<i>H</i>, <i>m</i>), 7,36 (1<i>H</i>, <i>d</i>), 7,88 (1<i>H</i>, <i>s</i>), 10,56 (1<i>H</i>, <i>s</i>).</p>	491
109		<p><i>N</i>-(2-((3,5-дифтор-4-((1<i>R</i>,3<i>R</i>)-6-фтор-2-((1-фторциклопропил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1<i>H</i>-пиридо[3,4-<i>b</i>]индол-1-ил)пирдин-2-ил)окси)этил)-3-фторпропан-1-амин</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, 27 °C) 0,44 - 0,60 (2<i>H</i>, <i>m</i>), 0,78 - 0,95 (2<i>H</i>, <i>m</i>), 1,00 (3<i>H</i>, <i>d</i>), 1,69 (3<i>H</i>, <i>dsxt</i>), 2,45 - 2,69 (4<i>H</i>, <i>m</i>), 2,73 - 2,84 (3<i>H</i>, <i>m</i>), 3,02 (1<i>H</i>, <i>dd</i>), 3,39 - 3,53 (1<i>H</i>, <i>m</i>), 4,26 (2<i>H</i>, <i>t</i>), 4,40 (2<i>H</i>, <i>dt</i>), 5,26 (1<i>H</i>, <i>s</i>), 6,78 (1<i>H</i>, <i>td</i>), 7,08 - 7,16 (2<i>H</i>, <i>m</i>), 7,89 (1<i>H</i>, <i>s</i>), 10,68 (1<i>H</i>, <i>s</i>).</p>	509
110		<p>2,2-Дифтор-3-((1<i>R</i>,3<i>R</i>)-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-3-метилпирдин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2<i>H</i>-пиридо[3,4-<i>b</i>]индол-2-ил)пропан-1-ол</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 1,17 (3<i>H</i>, <i>d</i>), 1,84 (2<i>H</i>, <i>dddd</i>), 1,93 (3<i>H</i>, <i>s</i>), 2,66 - 2,76 (2<i>H</i>, <i>m</i>), 2,77 (2<i>H</i>, <i>t</i>), 2,96 (2<i>H</i>, <i>qdd</i>), 3,11 - 3,24 (2<i>H</i>, <i>m</i>), 3,51 - 3,69 (2<i>H</i>, <i>m</i>), 3,72 - 3,82 (1<i>H</i>, <i>m</i>), 4,32 (1<i>H</i>, <i>ddd</i>), 4,38 - 4,48 (2<i>H</i>, <i>m</i>), 4,54 (1<i>H</i>, <i>t</i>), 5,33 (1<i>H</i>, <i>s</i>), 7,07 - 7,16 (2<i>H</i>, <i>m</i>), 7,18 - 7,24</p>	509

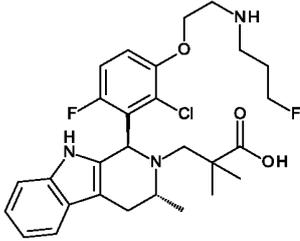
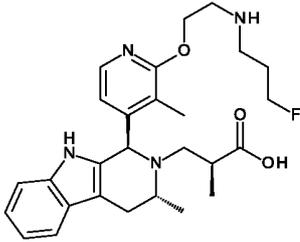
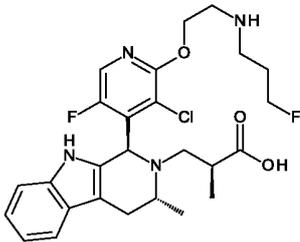
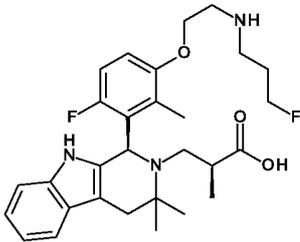
			(1H, m), 7,43 (1H, s), 7,48 - 7,54 (1H, m), 7,88 (1H, s). (2 способных к обмену не наблюдали).	
111		3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(3-хлор-5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)пиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ол	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃ , 27 °C) 1,14 (3H, d), 1,78 - 1,95 (2H, m), 2,54 (1H, d), 2,66 - 2,73 (1H, m), 2,72 - 2,79 (1H, m), 2,81 (2H, t), 2,92 (1H, s), 3,01 (2H, t), 3,16 (1H, ddd), 3,25 (1H, dt), 3,61 - 3,70 (1H, m), 3,71 - 3,80 (1H, m), 4,34 - 4,50 (3H, m), 4,55 (1H, t), 5,49 (1H, s), 7,10 (2H, tdd), 7,18 (1H, dd), 7,51 (1H, dd), 7,76 - 7,83 (1H, m), 7,95 (1H, s). (1 способного к обмену не наблюдали.)	529
112		3-Фтор- <i>N</i> -(2-((6-метокси-5-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-1-ил)пиридазин-3-ил)окси)этил)пропан-1-амин	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃ , 27 °C) 1,23 (3H, d), 1,76 - 1,92 (2H, m), 2,56 (1H, dd), 2,67 - 2,84 (3H, m), 2,95 (3H, pt), 3,15 - 3,40 (2H, m), 4,20 (3H, s), 4,31 - 4,49 (3H, m), 4,52 (1H, t), 5,18 (1H, s), 6,49 (1H, s), 7,13 (1H, td), 7,19 (1H, td), 7,30 - 7,35 (1H, m), 7,52 (1H, d), 8,59 (1H, s). (1 способного к обмену не наблюдали).	496
113		3-Фтор- <i>N</i> -(2-((6-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-1-ил)пиримидин-4-ил)окси)этил)пропан-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , 27 °C) 1,24 (3H, d), 1,68 - 1,86 (2H, m), 1,95 (1H, s), 2,52 - 2,67 (4H, m), 2,87 (2H, t), 3,02 - 3,27 (2H, m), 3,59 - 3,75 (1H, m), 4,30 - 4,47 (3H, m), 4,54 (1H, t), 5,02 (1H, s), 6,88 (1H, s), 6,92 - 7,01 (1H, m), 7,02 - 7,11 (1H, m), 7,35 (1H, d), 7,42 (1H, d), 8,76 (1H, d), 10,77 (1H, s).	466

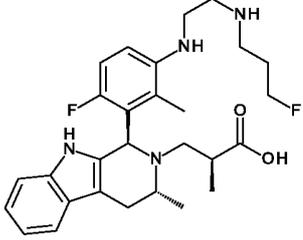
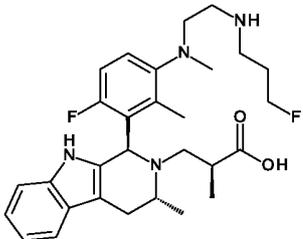
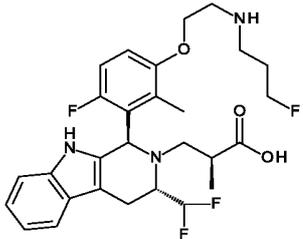
114		3-Фтор-N-(2-((5-метил-6-((1S,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиримидин-4-ил)окси)этил)пропан-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , 27 °C) 1,11 (3H, d), 1,69 - 1,87 (2H, m), 1,92 - 2,15 (4H, m), 2,59 - 2,71 (3H, m), 2,75 - 2,85 (1H, m), 2,90 (2H, t), 3,00 - 3,16 (1H, m), 3,47 - 3,69 (2H, m), 4,33 - 4,48 (3H, m), 4,56 (1H, t), 5,21 (1H, s), 6,92 - 7,07 (2H, m), 7,18 - 7,26 (1H, m), 7,40 - 7,47 (1H, m), 8,51 (1H, s), 10,50 (1H, s)	480
115		2,2-Дифтор-3-((1S,3R)-1-(6-(2-(3-фторпропил)амино)этокси)-5-метилпиримидин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)пропан-1-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , 27 °C) 1,10 (3H, d), 1,69 - 1,87 (2H, m), 2,09 (3H, s), 2,55 - 2,86 (5H, m), 2,90 (2H, t), 3,10 - 3,23 (1H, m), 3,46 - 3,71 (3H, m), 4,37 (2H, t), 4,44 (1H, t), 4,55 (1H, t), 5,12 (1H, s), 5,37 (1H, t), 6,92 - 7,06 (2H, m), 7,21 (1H, d), 7,43 (1H, d), 8,51 (1H, s), 10,46 (1H, s). (1 способного к обмену протона не наблюдали.)	492
116		3-((1R,3R)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)пропановая кислота	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , 27 °C) 1,02 (3 H, d), 1,66 - 1,89 (5H, m), 1,96 - 2,17 (1H, m), 2,18 - 2,32 (1H, m), 2,53 - 2,70 (4H, m), 2,71 - 2,93 (3H, m), 2,94 - 3,05 (1H, m), 3,55 - 3,66 (1H, m), 3,86 - 4,06 (2H, m), 4,38 (1H, t), 4,54 (1H, t), 5,22 (1H, s), 6,87 - 7,11 (4H, m), 7,13 - 7,25 (1H, m), 7,34 - 7,44 (1H, m), 10,26 (1H, s). (2 способных к обмену протонов не наблюдали.)	486
118		2,2-Дифтор-3-((1R,3R)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , 27 °C) 1,04 (3H, d), 1,78 (3H, s), 1,90 - 2,10 (2H, m), 2,63 (1H, br d), 2,77 - 3,05 (6H, m), 3,65 - 3,76 (1H, m), 4,24 - 4,36 (1H, m), 4,37 - 4,58 (3H, m), 5,22 (1H, s), 6,89 - 7,04 (4H,	522

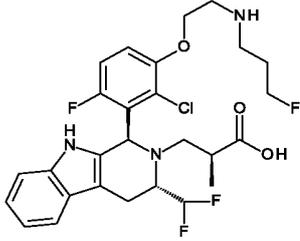
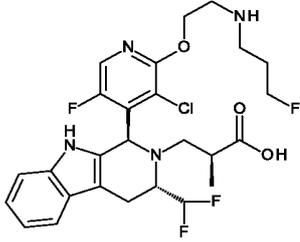
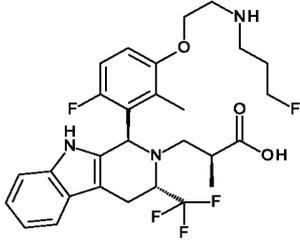
		б)индол-2-ил)пропановая кислота	m), 7,15 - 7,21 (1H, m), 7,35 - 7,43 (1H, m), 10,32 (1H, s). (Три пика, соответствующие атому водорода, не наблюдали, по меньшей мере один мультиплет перекрыт пиком воды.)	
119		3-(((1R,3R)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃ , 27 °C) 0,87 (3H, s), 1,19 (3H, d), 1,23 (3H, s), 1,82 - 2,03 (3H, m), 2,67 - 2,81 (5H, m), 2,85 (2H, t), 2,98 (1H, d), 3,13 (1H, s), 3,25 (1H, d), 3,61 (1H, s), 4,12 (1H, ddd), 4,28 (1H, s), 4,45 (1H, t), 4,55 (1H, t), 5,38 (1H, s), 6,82 (1H, dd), 6,95 (1H, t), 7,07 - 7,15 (2H, m), 7,16 - 7,21 (1H, m), 7,30 (1H, s), 7,48 - 7,53 (1H, m). (2 способных к обмену не наблюдали)	514
120		1-(((1R,3R)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)метил)циклобутан-1-карбоновая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) 1,25 (d, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,76 (s, 3H), 1,86 (m, 2H), 1,93-2,05 (m, 2H), 2,10-2,30 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,72 (d, 1H), 2,76 (d, 1H), 3,01 (m, 1H), 3,06 (d, 1H), 3,16 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 4,15 (dt, 2H), 4,49 (dt, 2H), 5,36 (s, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,26 (s, 1H). (1 способного к обмену не наблюдали).	526
122		(S)-3-(((1R,3R)-3-этил-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-метилфенил)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , 27 °C) 0,77 (3H, d), 0,90 (3H, t), 1,19 - 1,34 (1H, m), 1,65 - 1,93 (6H, m), 2,14 - 2,31 (2H, m), 2,69 - 3,09 (8H, m), 3,16 (1H, br d), 3,95 - 4,09 (2H, m), 4,47 (2H, dt), 5,27 (1H, s), 6,90 - 7,08 (4H, m), 7,14 - 7,19 (1H, m), 7,38 - 7,43 (1H, m), 8,45 (1H, br s), 10,29	514

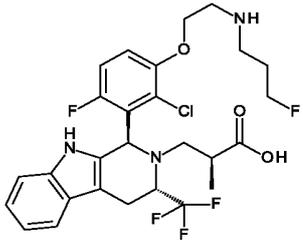
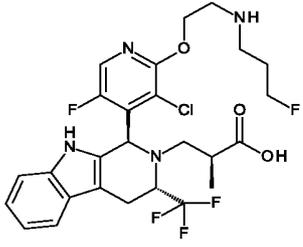
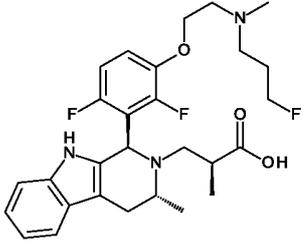
123		<p>(R)-3-((1R,3R)-1-(3-(2-((3,3-дифторпропил)амино)этокси)-6-фтор-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота</p>	<p>(1H, s). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 1,06 (3H, d), 1,20 (3H, d), 1,80 (3H, s), 2,06 (2H, ddt), 2,49 - 2,63 (1H, m), 2,62 - 2,74 (1H, m), 2,77 - 2,86 (2H, m), 2,89 (2H, t), 3,03 (2H, t), 3,17 - 3,29 (1H, m), 3,84 (1H, p), 4,06 (2H, s), 5,35 (1H, s), 5,88 (1H, t), 6,79 (1H, dd), 6,90 (1H, d), 7,05 - 7,14 (2H, m), 7,18 (1H, tt), 7,50 (1H, dd), 7,62 (1H, s). (2 способных к обмену не наблюдали).</p>	518
125		<p>(S)-3-((1R,3R)-1-(2-(диформетил)-6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота</p>	<p>1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 0,94 (3H, d), 1,18 (3H, d), 1,92 (2H, ddt), 2,79 (2H, dd), 2,86 (3H, t), 3,00 - 3,12 (3H, m), 3,31 (1H, d), 3,62 (1H, q), 4,14 (2H, ddt), 4,50 (1H, t), 4,60 (1H, t), 5,53 (1H, s), 6,95 (1H, dd), 7,05 - 7,25 (4H, m), 7,20 (1H, dd), 7,41 (1H, t), 7,51 (1H, s). (2 способных к обмену не наблюдали).</p>	536
128		<p>(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-дихлор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, MeOH-d₄, 27 °C) 0,82 - 0,94 (3H, m), 1,12 - 1,24 (3H, m), 1,83 - 2,34 (3H, m), 2,40 - 2,64 (1H, m), 2,73 (1H, br d), 2,91 - 3,10 (3H, m), 3,11 - 3,28 (3H, m), 3,65 - 3,79 (1H, m), 4,11 - 4,31 (2H, m), 4,39 (1H, dt), 4,56 (1H, dt), 5,82 (0,5H, s), 5,89 (0,5H, s), 6,92 - 7,02 (2H, m), 7,06 - 7,19 (2H, m), 7,20 - 7,26 (0,5H, m), 7,37 - 7,42 (1H, m), 7,47 (0,5H, d). (Один пик, соответствующий атому водорода, не наблюдали.)</p>	536

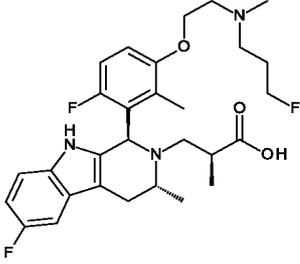
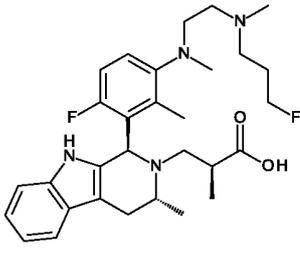
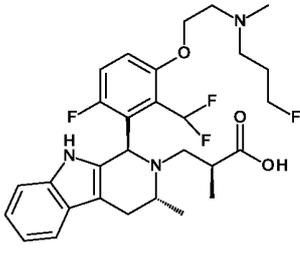
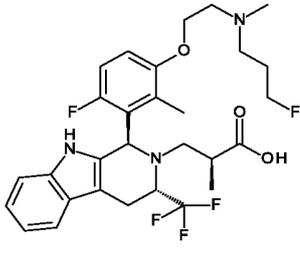
129	 <p>Изомер 1, выделенный в виде соли тримуравьиной кислоты</p>	3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-дихлор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)фенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота	¹ H ЯМР (600 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄ , 27 °C) 0,99 - 1,09 (3 <i>H</i> , <i>m</i>), 1,17 - 1,28 (3 <i>H</i> , <i>m</i>), 1,94 - 2,16 (2 <i>H</i> , <i>m</i>), 2,34 - 2,59 (1 <i>H</i> , <i>m</i>), 2,60 - 2,63 (0,4 <i>H</i> , <i>m</i>), 2,66 - 2,81 (1,6 <i>H</i> , <i>m</i>), 2,82 - 3,28 (5 <i>H</i> , <i>m</i>), 3,32 - 3,47 (1 <i>H</i> , <i>m</i>), 3,85 - 3,95 (1 <i>H</i> , <i>m</i>), 4,24 - 4,63 (4 <i>H</i> , <i>m</i>), 5,80 - 5,85 (0,6 <i>H</i> , <i>m</i>), 5,94 - 5,99 (0,4 <i>H</i> , <i>m</i>), 6,73 - 6,79 (1 <i>H</i> , <i>m</i>), 7,06 (1 <i>H</i> , <i>br d</i>), 7,10 - 7,21 (2 <i>H</i> , <i>m</i>), 7,23 - 7,28 (0,4 <i>H</i> , <i>m</i>), 7,46 - 7,52 (0,6 <i>H</i> , <i>m</i>), 8,53 (3 <i>H</i> , <i>br s</i>). (Три пика, соответствующие атому водорода, и сигналы, соответствующие ОН муравьиной кислоты, не наблюдали.)	554
130	 <p>Изомер 2, выделенный в виде соли тримуравьиной кислоты</p>	3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-дихлор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)фенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота	¹ H ЯМР (600 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄ , 27 °C) 0,81 - 0,94 (3 <i>H</i> , <i>m</i>), 1,12 - 1,19 (3 <i>H</i> , <i>m</i>), 1,90 - 2,34 (3 <i>H</i> , <i>m</i>), 2,37 - 2,46 (0,4 <i>H</i> , <i>m</i>), 2,47 - 2,57 (0,6 <i>H</i> , <i>m</i>), 2,65 - 2,72 (1 <i>H</i> , <i>m</i>), 3,03 (1 <i>H</i> , <i>td</i>), 3,08 - 3,17 (2 <i>H</i> , <i>m</i>), 3,22 - 3,28 (1 <i>H</i> , <i>m</i>), 3,32 - 3,39 (2 <i>H</i> , <i>m</i>), 3,40 - 3,51 (1 <i>H</i> , <i>m</i>), 3,65 - 3,76 (1 <i>H</i> , <i>m</i>), 4,22 - 4,32 (1 <i>H</i> , <i>m</i>), 4,37 (1 <i>H</i> , <i>br s</i>), 4,40 - 4,46 (0,6 <i>H</i> , <i>m</i>), 4,47 - 4,52 (0,6 <i>H</i> , <i>m</i>), 4,53 - 4,56 (0,4 <i>H</i> , <i>m</i>), 4,61 - 4,64 (0,4 <i>H</i> , <i>m</i>), 5,80 (0,6 <i>H</i> , <i>br s</i>), 5,86 (0,4 <i>H</i> , <i>s</i>), 6,74 (1 <i>H</i> , <i>br t</i>), 7,02 - 7,06 (2 <i>H</i> , <i>m</i>), 7,08 - 7,19 (2 <i>H</i> , <i>m</i>), 7,22 - 7,25 (0,4 <i>H</i> , <i>m</i>), 7,43 - 7,52 (0,6 <i>H</i> , <i>m</i>), 8,52 (2 <i>H</i> , <i>br s</i>). (Три пика, соответствующие атому водорода, и сигналы, соответствующие ОН муравьиной кислоты, не наблюдали.)	554

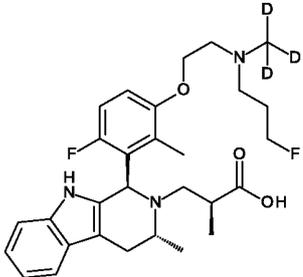
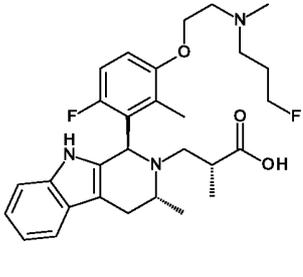
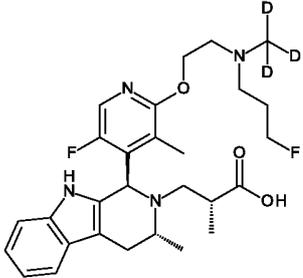
131		3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2-хлор-6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-2-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO, 27 °C) 0,83 (3H, s), 0,88 (3H, s), 1,06 (3H, d), 1,85 (2H, d), 2,24 (1H, d), 2,75 (2H, s), 2,87 - 3,07 (5H, m), 3,12 (2H, d), 4,06 - 4,23 (3H, m), 4,49 - 4,55 (1H, m), 4,56 - 4,63 (1H, m), 5,40 (1H, s), 6,95 - 7,05 (2H, m), 7,12 (1H, s), 7,19 - 7,24 (2H, m), 7,44 (1H, d), 10,43 (1H, s).	534
132		(S)-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃ , 27 °C) 1,04 (3H, d), 1,16 (3H, d), 1,92 (2H, ddt), 2,24 (3H, s), 2,44 - 2,63 (2H, m), 2,67 (1H, dd), 2,85 - 2,92 (3H, m), 3,00 (1H, d), 3,05 (2H, s), 3,52 (1H, q), 4,38 - 4,47 (3H, m), 4,55 (1H, t), 5,15 (1H, s), 6,49 (1H, s), 7,09 - 7,18 (2H, m), 7,24 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,72 (1H, d), 8,40 (1H, s). (2 способных к обмену не наблюдали)	483
133		(S)-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(3-хлор-5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)пиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃ , 27 °C) 1,03 (3H, d), 1,23 (3H, d), 1,83 - 1,98 (2H, m), 2,40 (1H, s), 2,66 - 2,76 (2H, m), 2,87 (2H, t), 2,89 - 2,96 (1H, m), 3,02 - 3,16 (3H, m), 3,56 - 3,66 (2H, m), 4,43 - 4,54 (3H, m), 4,58 (1H, t), 5,58 (1H, s), 7,13 (1H, dd), 7,16 (1H, td), 7,24 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,82 (1H, s), 7,85 (1H, s). (1 способного к обмену не наблюдали.)	521
134		(S)-3-((<i>R</i>)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3,3-диметил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃ , 27 °C) 0,87 (3H, d), 1,19 - 1,28 (4H, m), 1,31 - 1,41 (1H, m), 1,50 (3H, s), 1,77 (3H, s), 1,79 - 1,90 (2H, m), 2,78 (3H, q), 2,85 (1H, d), 2,87 - 2,97 (1H, m), 3,01 (1H, ddd), 3,05 - 3,14 (2H, m), 3,95 - 4,05 (2H, m), 4,49 (2H, dt), 5,56 (1H, s),	514

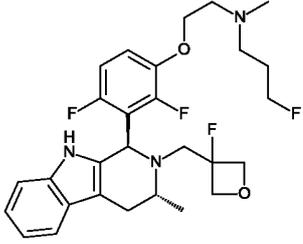
		я кислота	6,85 (1H, dd), 7,00 (1H, t), 7,10 - 7,18 (2H, m), 7,23 (1H, dd), 7,33 (1H, s), 7,47 - 7,52 (1H, m). (1 способного к обмену не наблюдали.)	
135		(S)-3-((1R,3R)-1-(6-фтор-3-((2-((3-фторпропил)амино)этил)амино)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота	¹ H ЯМР (300 МГц, MeOH-d ₄ , 27 °C) 0,91 (3H, d), 1,38 (3H, br d), 1,69 - 2,02 (3H, m), 2,04 - 2,25 (2H, m), 2,83 - 3,14 (3H, m), 3,16 - 3,25 (2H, m), 3,26 - 3,39 (4H, m, <i>obsc</i>), 3,53 (2H, t), 3,80 - 4,06 (1H, m), 4,56 (2H, dt), 5,82 (1H, br s), 6,85 (1H, dd), 6,97 - 7,12 (3H, m), 7,44 (1H, d), 7,46 (1H, d). Четыре пика, соответствующие атому водорода, не наблюдали.	499
136		(S)-3-((1R,3R)-1-(6-фтор-3-((2-((3-фторпропил)амино)этил)(метил)амино)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота	¹ H ЯМР (300 МГц, MeOH-d ₄ , 27 °C) 0,81 (3H, d), 1,15 (3H, d), 1,83 - 2,01 (3H, m), 2,05 (3H, s), 2,45 (1H, br dd), 2,55 (3H, s), 2,62 - 2,74 (1H, m), 2,87 - 3,26 (8H, m), 3,74 (1H, br qdd), 4,44 (2H, dt), 5,45 (1H, s), 6,92 - 7,06 (3H, m), 7,13 - 7,28 (2H, m), 7,37 - 7,45 (1H, m). (Три пика, соответствующие атому водорода, не наблюдали.)	513
137	 0,5 эквивалента соли муравьиной кислоты	(S)-3-((1R,3S)-3-(дифторметил)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-метилфенил)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , 27 °C) 0,72 (3H, d), 1,63 - 1,93 (5H, m), 2,00 - 2,14 (1H, m), 2,41 - 2,46 (1H, m), 2,63 (2H, t), 2,80 - 2,97 (5H, m), 3,60 - 3,72 (2H, m), 3,86 - 4,05 (3H, m), 4,44 (2H, dt), 5,64 (1H, s), 6,24 (1H, td), 6,90 - 7,02 (4H, m), 7,14 - 7,20 (1H, m), 7,38 - 7,44 (1H, m), 8,18 (0,5H, s), 10,41 (1H, s). (ОН муравьиной кислоты не наблюдали.)	536

138		<p>(S)-3-((1R,3S)-1-(2-хлор-6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)фенил)-3-(дифторметил)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-<i>b</i>]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, 27 °C) 0,80 (3H, d), 1,76 - 1,93 (2H, m), 2,33 - 2,48 (2H, m), 2,80 (2H, br t), 2,90 - 2,96 (2H, m), 2,98 - 3,06 (2H, m), 3,56 - 3,72 (1H, m), 4,09 - 4,18 (2H, m), 4,51 (2H, dt), 5,75 (1H, s), 6,20 (1H, br td), 6,90 - 7,25 (6H, m), 7,41 - 7,46 (1H, m), 10,57 (1H, s). (Два пика, соответствующие атому водорода, не наблюдали.)</p>	556
139		<p>(S)-3-((1R,3S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)пиридин-4-ил)-3-(дифторметил)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-<i>b</i>]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, 27 °C) 0,83 (3H, d), 1,66 - 1,88 (2H, m), 2,35 - 2,48 (3H, m), 2,68 (2H, t), 2,85 - 3,00 (4H, m), 3,58 - 3,71 (1H, m), 4,36 (2H, t), 4,50 (2H, dt), 5,74 (1H, s), 6,24 (1H, td), 6,93 - 7,07 (2H, m), 7,17 - 7,21 (1H, m), 7,46 (1H, d), 8,07 (1H, s), 10,68 (1H, s). (Два пика, соответствующие атому водорода, не наблюдали.)</p>	557
140		<p>(S)-3-((1R,3S)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-(трифторметил)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-<i>b</i>]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 0,67 (3H, d), 1,86 (3H, s), 1,89 - 2,02 (2H, m), 2,74 (1H, dd), 2,93 (2H, t), 3,12 (4H, dd), 3,27 - 3,40 (1H, m), 3,96 - 4,12 (2H, m), 4,12 - 4,25 (2H, m), 4,39 (1H, t), 4,48 (1H, t), 5,74 (1H, s), 6,73 (1H, dd), 6,88 (1H, t), 7,02 - 7,11 (2H, m), 7,12 - 7,20 (1H, m), 7,40 (1H, s), 7,45 (2H, dd). (1 способного к обмену не наблюдали.)</p>	554

141		<p>(S)-3-((1R,3S)-1-(2-хлор-6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)фенил)-3-(трифторметил)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-<i>b</i>]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 0,80 - 0,93 (6H, m), 1,88 - 2,02 (2H, m), 2,69 (1H, s), 2,86 - 2,99 (2H, m), 3,03 - 3,26 (5H, m), 3,27 - 3,37 (1H, m), 4,05 (1H, s), 4,13 (2H, s), 4,38 - 4,51 (1H, m), 4,51 - 4,60 (1H, m), 4,70 (2H, s), 5,87 (1H, s), 6,72 - 6,80 (2H, m), 7,10 (2H, td), 7,17 (1H, dd), 7,45 - 7,54 (1H, m), 7,70 (1H, s).</p>	574
142		<p>(S)-3-((1R,3S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)амино)этокси)пиридин-4-ил)-3-(трифторметил)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-<i>b</i>]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 0,92 (3H, d), 1,96 (2H, d), 2,34 (1H, d), 2,59 (1H, s), 2,95 (2H, s), 3,16 (4H, d), 3,45 (1H, s), 4,01 (1H, s), 4,41 (2H, s), 4,50 (1H, s), 4,58 (1H, s), 5,82 (1H, s), 6,55 - 6,66 (2H, m), 7,10 (2H, dq), 7,18 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,61 (1H, s), 7,98 (1H, s).</p>	575
144		<p>(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-3-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-<i>b</i>]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, 27 °C) 0,83 (3H, d), 1,00 - 1,06 (3H, m), 1,65 - 1,84 (2H, m), 2,15 - 2,28 (4H, m), 2,44 (2H, t), 2,57 (1H, br dd), 2,68 (2H, t), 2,77 - 2,97 (2H, m), 4,05 (2H, t), 4,44 (2H, dt), 5,15 (1H, s), 6,90 - 7,02 (3H, m), 7,11 - 7,22 (2H, m), 7,35 - 7,43 (1H, m), 10,56 (1H, s). (Один пик, соответствующий атому водорода, перекрыт пиком воды, два пика, соответствующие атому водорода, не наблюдали.)</p>	518

146		<p>(<i>S</i>)-3-((1<i>R</i>,3<i>R</i>)-6-фтор-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-<i>b</i>]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 0,89 (3H, d), 1,25 (3H, d), 1,82 (2H, dd), 1,86 - 1,93 (3H, m), 2,32 (3H, s), 2,54 - 2,62 (2H, m), 2,63 - 2,86 (5H, m), 2,89 (1H, dd), 3,23 (1H, d), 3,54 - 3,65 (1H, m), 4,01 (2H, t), 4,41 (1H, t), 4,51 (1H, t), 5,51 (1H, s), 6,76 - 6,91 (2H, m), 6,94 (1H, t), 7,07 - 7,19 (2H, m), 7,52 (1H, s).</p>	532
147		<p>(<i>S</i>)-3-((1<i>R</i>,3<i>R</i>)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этил)(метил)амино)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-<i>b</i>]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, MeOH-<i>d</i>₄, 27 °C) 0,84 (3H, d), 1,15 - 1,25 (3H, m), 1,75 - 2,08 (6H, m), 2,40 (3H, s), 2,54 - 2,58 (3H, m), 2,58 - 2,66 (1H, m), 2,66 - 2,80 (5H, m), 2,95 - 3,23 (4H, m), 3,68 - 3,81 (1H, m), 4,40 (2H, dt), 5,06 (1H, s), 5,53 (1H, br s), 6,94 - 7,06 (3H, m), 7,13 - 7,28 (2H, m), 7,33 - 7,51 (1H, m). (NH индола не наблюдали.)</p>	527
148		<p>(<i>S</i>)-3-((1<i>R</i>,3<i>R</i>)-1-(2-(дифторметил)-6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-<i>b</i>]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 0,93 (3H, d), 1,21 (3H, d), 1,85 - 1,98 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,63 (2H, s), 2,73 - 2,81 (3H, m), 2,88 (2H, s), 3,17 (1H, s), 3,33 - 3,41 (1H, m), 3,58 - 3,67 (1H, m), 4,17 (2H, s), 4,54 (2H, dt), 5,60 (1H, s), 6,93 - 7,01 (1H, m), 7,06 - 7,15 (4H, m), 7,18 - 7,22 (1H, m), 7,39 (1H, s), 7,50 - 7,53 (1H, m). (1 способного к обмену не наблюдали)</p>	550
149		<p>(<i>S</i>)-3-((1<i>R</i>,3<i>S</i>)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-(трифторметил)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27 °C) 0,79 (3H, d), 1,88 - 1,95 (2H, m), 1,98 - 2,06 (1H, m), 2,34 - 2,41 (4H, m), 2,64 - 2,69 (2H, m), 2,80 - 2,89 (4H, m), 3,13 (1H, d), 3,22 (1H, dd), 3,29 - 3,4 (2H, m), 4,00 - 4,16 (3H, m), 4,45 (2H, dt), 5,78</p>	568

		б]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота	(1H, s), 6,81 (1H, dd), 6,93 (1H, t), 7,07 - 7,13 (2H, m), 7,17 - 7,19 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,45 - 7,49 (1H, m). (1 способного к обмену не наблюдали)	
150		(<i>S</i>)-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)(метил- d_3)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , 27 °C) 0,90 (3H, d), 1,25 (3H, d), 1,70 - 1,96 (5H, m), 2,56 (2H, t), 2,70 - 2,82 (5H, m), 2,90 (1H, dd), 3,20 - 3,32 (1H, m), 3,56 - 3,67 (1H, m), 3,99 (2H, t), 4,42 (1H, t), 4,52 (1H, t), 5,53 (1H, s), 6,83 (1H, dd), 6,94 (1H, t), 7,06 - 7,18 (2H, m), 7,22 (1H, dd), 7,46 (1H, s), 7,51 (1H, dd).	517
151		(<i>R</i>)-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(6-фтор-3-(2-((3-фторпропил)(метил)амино)этокси)-2-метилфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , 27 °C) 1,09 (3H, d), 1,21 (3H, d), 1,75 - 1,90 (5H, m), 2,32 (3H, s), 2,53 - 2,61 (3H, m), 2,68 (1H, s), 2,81 (4H, td), 3,20 - 3,31 (1H, m), 3,84 (1H, p), 4,02 (2H, ddq), 4,41 (1H, t), 4,51 (1H, t), 5,34 (1H, s), 6,82 (1H, dd), 6,92 (1H, t), 7,07 - 7,16 (2H, m), 7,17 - 7,22 (1H, m), 7,41 (1H, s), 7,50 (1H, dd).	514
153		(<i>R</i>)-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(5-фтор-2-(2-((3-фторпропил)(метил- d_3)амино)этокси)-3-метилпиридин-4-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , 27 °C) 1,04 (3H, d), 1,15 (3H, d), 1,78 - 1,94 (5H, m), 2,46 - 2,56 (1H, m), 2,56 - 2,73 (4H, m), 2,78 (1H, d), 3,01 (1H, ddd), 3,20 (1H, ddd), 3,70 (2H, q), 4,26 (1H, ddd), 4,39 (1H, t), 4,49 (1H, t), 4,66 - 4,77 (1H, m), 5,26 (1H, s), 7,12 (2H, dtd), 7,22 (1H, dd), 7,51 (2H, dd), 7,89 (1H, s).	518

154		<i>N</i> -(2-(2,4-дифтор-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-1-ил)фенокси)этил)-3-фтор- <i>N</i> -метилпропан-1-амин	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , 27 °C) 1,10 (3 <i>H</i> , <i>d</i>), 1,66 - 1,84 (2 <i>H</i> , <i>m</i>), 2,21 (3 <i>H</i> , <i>s</i>), 2,45 (2 <i>H</i> , <i>t</i>), 2,58 (1 <i>H</i> , <i>dd</i>), 2,67 (2 <i>H</i> , <i>t</i>), 2,70 - 2,86 (2 <i>H</i> , <i>m</i>), 3,15 - 3,30 (1 <i>H</i> , <i>m</i>), 3,33 - 3,42 (1 <i>H</i> , <i>m</i>), 4,05 (2 <i>H</i> , <i>t</i>), 4,22 - 4,58 (6 <i>H</i> , <i>m</i>), 5,26 (1 <i>H</i> , <i>s</i>), 6,90 - 7,02 (3 <i>H</i> , <i>m</i>), 7,11 - 7,22 (2 <i>H</i> , <i>m</i>), 7,40 (1 <i>H</i> , <i>d</i>), 10,59 (1 <i>H</i> , <i>s</i>).	520
-----	---	--	--	-----

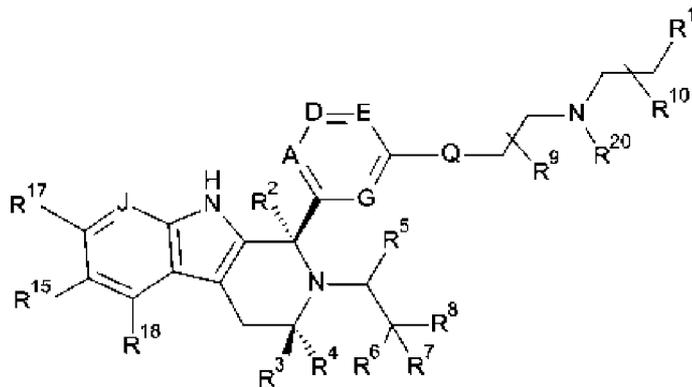
Вышеизложенное описание иллюстративных вариантов осуществления предназначено только для ознакомления других специалистов в данной области техники с описанием, созданным авторами настоящего изобретения, его принципами и его практическим применением, таким образом, чтобы другие

5 специалисты в данной области техники смогли легко адаптировать и применить данное описание в его многочисленных формах, поскольку они могут лучше всего подходить для потребностей конкретного применения. Данное описание и его конкретные примеры, иллюстрирующие варианты осуществления данного описания, предназначены только для иллюстративных целей. Следовательно, данное описание не ограничено иллюстративными вариантами осуществления, описанными в данном описании, и его можно

10 модифицировать различными способами. Кроме того, следует понимать, что различные признаки данного описания, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также можно комбинировать с образованием одного варианта осуществления. И наоборот, различные признаки данного описания, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также можно комбинировать с образованием их подкомбинаций.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



(I),

где

A представляет собой CR¹¹ или N;

G представляет собой CR¹² или N;

D представляет собой CR¹³ или N;

E представляет собой CR¹⁴ или N;

J представляет собой CR¹⁹ или N;

Q представляет собой O, NH или NMe;

R¹ представляет собой CH₂F, CHF₂ или CF₃;

R² представляет собой H, Me, CH₂F, CHF₂ или CF₃;

R³ представляет собой H или Me;

R⁴ представляет собой C₁₋₃-алкил, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH=CH₂, циклопропил или циклобутил;

R⁵ представляет собой H, Me, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, CH₂CN, CH₂OMe, CH₂OH, COOH или CH₂SO₂Me;

R⁶ представляет собой H, Me, F, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, CH₂CN, CH₂OMe, CH₂OH, COOH или SO₂Me;

R⁷ представляет собой H, Me или F;

R⁸ представляет собой H, Me или F; или

R⁷ и R⁸, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо, циклобутильное кольцо или оксетановое кольцо;

R⁹ представляет собой H, Me, CH₂OH, CH₂OMe или F;

R¹⁰ представляет собой H, Me, CH₂OH, CH₂OMe или F;

R¹¹ представляет собой H, F, Cl, CN, C₁₋₃-алкил или O-C₁₋₃-алкил (где указанные C₁₋₃-алкильные группы необязательно замещены дополнительной группой, выбранной из OMe, OH, F и CN);

R¹² представляет собой H, F, Cl, CN, Me, OMe или CHF₂;

R¹³ представляет собой H, F, Cl, CN, Me или OMe;

R¹⁴ представляет собой H, F, Cl, CN, Me или OMe;

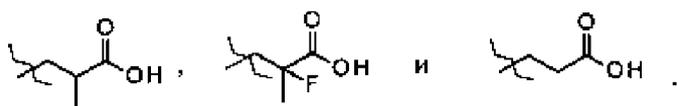
R¹⁵ представляет собой H, F, Cl или Me;

R¹⁷ представляет собой H, F, Cl или Me;

R¹⁸ представляет собой H, F, Cl или Me;

R¹⁹ представляет собой H или F; и

R²⁰ представляет собой H или Me;



10. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов для применения в качестве лекарственного препарата.
11. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-9 для применения в предупреждении или лечении рака у теплокровного животного.
12. Способ предупреждения или лечения рака у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-9.
13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-9 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
14. Комбинация, подходящая для применения в лечении рака, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-9 и другое противоопухолевое средство.