

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 038835

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2021.10.27

(21) Номер заявки  
201892724

(22) Дата подачи заявки  
2015.12.17

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

(54) ТЕТРАГИДРОПИРИДО[3,4-*b*]ИНДОЛОВЫЕ МОДУЛЯТОРЫ ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 62/093,929; 62/110,998; 62/142,077

(32) 2014.12.18; 2015.02.02; 2015.04.02

(33) US

(43) 2019.04.30

(62) 201791239; 2015.12.17

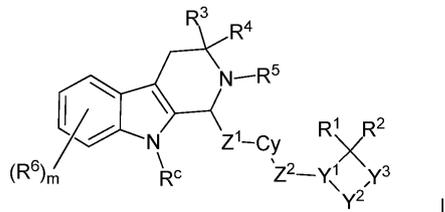
(56) WO-A1-2010138758  
WO-A1-2010138695  
WO-A1-2008127715  
WO-A1-2010138706  
WO-A1-2013890836

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(72) Изобретатель:  
Гудакар Саймон Чарльз (GB), Лабади  
Шарада, Лян Цзюнь, Ортвайн  
Даниэль Фред (US), Рэй Николас  
Чарльз (GB), Ван Сяоцин, Збиг  
Джейсон, Чжан Бижун (US), Лай  
Томми, Ляо Цзяньгэн, Лю Чжиго, Вай  
Джон, Ван Тао (CN)

(74) Представитель:  
Хмара М.В., Новоселова С.В.,  
Липатова И.И., Дощечкина В.В.,  
Осипов К.В., Ильмер Е.Г., Пантелеев  
А.С. (RU)

(57) В изобретении описаны соединения тетрагидропиридо[3,4-*b*]индол-1-ила с модулирующей активностью или функцией рецептора эстрогена, имеющие структуру формулы I



а также их стереоизомеры, таутомеры или фармацевтически приемлемые соли, и с заместителями и структурными особенностями, описанными в данном документе. Также описаны фармацевтические композиции и лекарственные препараты, которые включают соединения формулы I, а также способы применения таких модуляторов эстрогеновых рецепторов отдельно и в сочетании с другими терапевтическими агентами для лечения заболеваний или состояний, опосредованных или зависящих от эстрогеновых рецепторов.

038835 B1

038835 B1

### Область изобретения

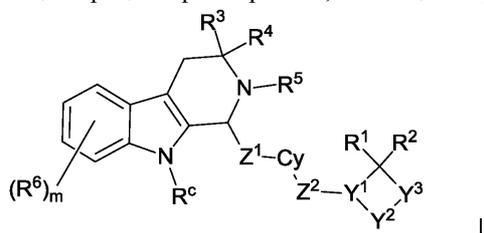
В данном документе описаны соединения, включая их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и способы лечения такими соединениями заболеваний или состояний, чувствительных к эстрогенам, зависимых от эстрогеновых рецепторов или опосредованных эстрогеновыми рецепторами, таких как рак молочной железы, рак легкого, рак яичника, рак эндометрия, рак предстательной железы или рак матки.

### Уровень техники

Рецептор эстрогена (estrogen receptor, "ER") является лиганд-активированным транскрипционным регуляторным белком, который опосредует индукцию различных биологических эффектов посредством его взаимодействия с эндогенными эстрогенами. Эндогенные эстрогены включают  $17\beta$ -эстрадиол и этроны. Было обнаружено, что ER имеет две изоформы: ER- $\alpha$  (альфа) и ER- $\beta$  (бета). Эстрогены и рецепторы эстрогенов участвуют в ряде заболеваний или состояний, таких как рак молочной железы, рак легкого, рак яичников, рак толстой кишки, рак предстательной железы, рак эндометрия, рак матки, а также других заболеваний или состояний. Существует потребность в новых нацеленных на ER- $\alpha$  агентах, которые обладают активностью в отношении метастатического заболевания и приобретенной резистентности.

### Сущность изобретения

Данное изобретение относится в целом к соединениям тетрагидропиридо[3,4-b]индол-1-ила с модулирующей активностью или функцией рецептора эстрогена, имеющим структуру формулы I



а также к их стереоизомерам или фармацевтически приемлемым солям, и с заместителями и структурными особенностями, описанными в данном документе.

Одним из аспектов данного изобретения является фармацевтическая композиция, обладающая активностью модулятора рецептора эстрогена, состоящая из соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого эксципиента.

Одним из аспектов данного изобретения является способ лечения у пациента связанного с ER заболевания или нарушения, такого как рак молочной железы, рак легкого, рак яичника, рак эндометрия, рак предстательной железы или рак матки, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

### Подробное описание вариантов осуществления изобретения

Далее будет сделана подробная ссылка на некоторые воплощения изобретения, примеры которых проиллюстрированы в прилагаемых структурах и формулах. Хотя изобретение будет описано в сочетании с перечисленными воплощениями, нужно понимать, что изобретение не ограничивается этими воплощениями. Наоборот, данное изобретение охватывает все альтернативы, модификации и эквиваленты, которые могут быть включены в объем данного изобретения, определенный формулой изобретения. Специалисту в данной области будут очевидны многочисленные способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в данном документе, которые могут быть использованы в осуществлении данного изобретения на практике. Данное изобретение никоим образом не ограничивается описанными способами и материалами. В случае, если один или более чем один из включенных литературных источников, патентов и аналогичных материалов отличается от данной заявки или противоречит ей, включая, но не ограничиваясь ими, определенные термины, применение терминов, описанные методики или т.п., контролем является данная заявка. Если не указано иное, то все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом с обычной квалификацией в данной области, к которой принадлежит это изобретение. Хотя способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в данном документе, могут быть использованы в осуществлении или тестировании данного изобретения, подходящие способы и материалы описаны ниже. Все публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки, упомянутые в данном документе, включены посредством ссылки во всей их полноте. Номенклатура, используемая в данной заявке, основана на систематической номенклатуре IUPAC, если не указано иное.

### Определения.

При указании числа заместителей термин "один или более" относится к диапазону от одного заместителя до максимально возможного числа замещений, т.е. от замены одного водорода до замены всех атомов водорода заместителями. Термин "заместитель" обозначает атом или группу атомов, замещающих атом водорода на исходной молекуле. Термин "замещенный" означает, что указанная группа несет один или более чем один заместитель. Если какая-либо группа может нести несколько заместителей, и

предусмотрены разнообразные возможные заместители, то эти заместители независимо выбраны и не должны быть одинаковыми. Термин "незамещенный" означает, что указанная группа не несет заместителей. Термин "возможно замещенный" означает, что указанная группа является незамещенной или замещена одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из группы возможных заместителей. При указании числа заместителей термин "один или более" означает диапазон от одного заместителя до максимально возможного числа замещений, т.е. от замены одного водорода до замены всех атомов водорода заместителями.

Термин "алкил", используемый в данном документе, относится к насыщенному линейному или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу длиной от одного до двенадцати атомов углерода ( $C_1$ - $C_{12}$ ), где алкильный радикал, возможно, может быть независимо замещен одним или более чем одним из заместителей, описанных ниже. В другом воплощении алкильный радикал содержит от одного до восьми атомов углерода ( $C_1$ - $C_8$ ) или от одного до шести атомов углерода ( $C_1$ - $C_6$ ). Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваясь ими, метил ( $Me$ ,  $-CH_3$ ), этил ( $Et$ ,  $-CH_2CH_3$ ), 1-пропил ( $n-Pr$ ,  $n$ -пропил,  $-CH_2CH_2CH_3$ ), 2-пропил ( $i-Pr$ ,  $i$ -пропил,  $-CH(CH_3)_2$ ), 1-бутил ( $n-Bu$ ,  $n$ -бутил,  $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-метил-1-пропил ( $i-Bu$ ,  $i$ -бутил,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ), 2-бутил ( $s-Bu$ , втор-бутил,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 2-метил-2-пропил ( $t-Bu$ , трет-бутил,  $-C(CH_3)_3$ ), 1-пентил ( $n$ -пентил,  $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-пентил ( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ ), 3-пентил ( $-CH(CH_2CH_3)_2$ ), 2-метил-2-бутил ( $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ ), 3-метил-2-бутил ( $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 3-метил-1-бутил ( $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ ), 2-метил-1-бутил ( $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 1-гексил ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-гексил ( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 3-гексил ( $-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$ ), 2-метил-2-пентил ( $-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$ ), 3-метил-2-пентил ( $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 4-метил-2-пентил ( $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ ), 3-метил-3-пентил ( $-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$ ), 2-метил-3-пентил ( $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$ ), 2,3-диметил-2-бутил ( $-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$ ), 3,3-диметил-2-бутил ( $-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ ), 1-гептил, 1-октил и т.п.

Термин "алкилдиил", используемый в данном документе, относится к насыщенному линейному или разветвленному двухвалентному углеводородному радикалу длиной примерно от одного до двенадцати атомов углерода ( $C_1$ - $C_{12}$ ), где алкилдиильный радикал, возможно, может быть независимо замещен одним или более чем одним из заместителей, описанных ниже. В другом воплощении алкилдиильный радикал содержит от одного до восьми атомов углерода ( $C_1$ - $C_8$ ) или от одного до шести атомов углерода ( $C_1$ - $C_6$ ). Примеры алкилдиильных групп включают, но не ограничиваясь ими, метилен ( $-CH_2-$ ), этилен ( $-CH_2CH_2-$ ), пропилен ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) и т.п. Алкилдиильная группа также может быть названа "алкиленовой" группой.

Термин "алкенил" относится к линейному или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу длиной от двух до восьми атомов углерода ( $C_2$ - $C_8$ ), содержащему по меньшей мере одну ненасыщенную, т.е. углерод-углеродную, двойную  $sp^2$ -связь, где алкенильный радикал, возможно, может быть независимо замещен одним или более чем одним из заместителей, описанных в данном документе, и включает радикалы, имеющие "цис"- и "транс"-ориентации или, альтернативно, "E"- и "Z"-ориентации. Примеры включают, но не ограничиваясь ими, этиленил или винил ( $-CH=CH_2$ ), аллил ( $-CH_2CH=CH_2$ ) и т.п.

Термины "алкенилен" или "алкенилдиил" относятся к линейному или разветвленному двухвалентному углеводородному радикалу длиной от двух до восьми атомов углерода ( $C_2$ - $C_8$ ), содержащему по меньшей мере одну ненасыщенную, т.е. углерод-углеродную, двойную  $sp^2$ -связь, где алкениленовый радикал может быть, возможно, независимо замещен одним или более чем одним заместителем, описанным в данном документе, и включает в себя радикалы, имеющие "цис"- и "транс"-ориентации или, альтернативно, "E"- и "Z"-ориентации. Примеры включают, но не ограничиваясь ими, этиленилен или винил ( $-CH=CH-$ ), аллил ( $-CH_2CH=CH-$ ) и т.п.

Термин "алкинил" относится к линейному или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу длиной от двух до восьми атомов углерода ( $C_2$ - $C_8$ ), содержащему по меньшей мере одну ненасыщенную, т.е. углерод-углеродную, тройную  $sp$ -связь, где алкинильный радикал, возможно, может быть независимо замещен одним или более чем одним из заместителей, описанных в данном документе. Примеры включают, но не ограничиваясь ими, этинил ( $-C\equiv CH$ ), пропинил (пропаргил,  $-CH_2C\equiv CH$ ) и т.п.

Термины "алкинилен" или "алкинилдиил" относятся к линейному или разветвленному двухвалентному углеводородному радикалу длиной от двух до восьми атомов углерода ( $C_2$ - $C_8$ ), содержащему по меньшей мере одну ненасыщенную, т.е. углерод-углеродную, тройную  $sp$ -связь, где алкиниленовый радикал, возможно, может быть независимо замещен одним или более чем одним из заместителей, описанных в данном документе. Примеры включают, но не ограничиваясь ими, этинилен ( $-C\equiv C-$ ), пропинилен (пропаргилен,  $-CH_2C\equiv C-$ ) и т.п.

Термины "карбоцикл", "карбоциклил", "карбоциклическое кольцо" и "циклоалкил" относятся к одновалентному неароматическому, насыщенному или частично ненасыщенному кольцу, содержащему от 3 до 12 атомов углерода ( $C_3$ - $C_{12}$ ) в виде моноциклического кольца или от 7 до 12 атомов углерода в виде бициклического кольца. Бициклические карбоциклы, содержащие от 7 до 12 атомов, могут быть организованы, например, в виде бицикло[4,5]-, [5,5]-, [5,6]- или [6,6]-системы, а бициклические карбоциклы,

содержащие 9 или 10 кольцевых атомов, могут быть организованы в виде бицикло[5,6]- или [6,6]-системы или в виде мостиковых систем, таких как бицикло[2,2,1]гептан, бицикло[2,2,2]октан и бицикло[3,2,2]нонан. Spiрокарбоциклические группировки также включены в рамки данного определения. Примеры Spiрокарбоциклических группировок включают [2,2]пентанил, [2,3]гексанил и [2,4]гептанил. Примеры моноциклических карбоциклов включают, но не ограничиваясь ими, циклопропил, циклобутыл, циклопентил, 1-циклопент-1-енил, 1-циклопент-2-енил, 1-циклопент-3-енил, циклогексил, 1-циклогекс-1-енил, 1-циклогекс-2-енил, 1-циклогекс-3-енил, циклогексаденил, циклогептил, циклооктил, циклононил, циклодецил, циклоундецил, циклододецил и т.п. Карбоциклические группы, возможно, могут быть независимо замещены одним или более чем одним из заместителей, описанных в данном документе.

Термин "карбоциклилдиил" относится к двухвалентному неароматическому, насыщенному или частично ненасыщенному кольцу, содержащему от 3 до 12 атомов углерода ( $C_3-C_{12}$ ) в виде моноциклического кольца или от 7 до 12 атомов углерода в виде бициклического кольца.

Термин "арил" означает одновалентный ароматический углеводородный радикал, состоящий из 6-20 атомов углерода ( $C_6-C_{20}$ ), получаемый путем удаления одного атома водорода от одного атома углерода исходной ароматической кольцевой системы. Некоторые арильные группы представлены в иллюстративных структурах как "Ar". Арил включает бициклические радикалы, содержащие ароматическое кольцо, конденсированное с насыщенным, частично ненасыщенным кольцом или ароматическим карбоциклическим кольцом. Типичные арильные группы включают, но не ограничиваясь ими, радикалы, получаемые из бензола (фенила), замещенных бензолов, нафталина, антрацена, бифенила, инденила, инданила, 1,2-дигидронафталина, 1,2,3,4-тетрагидронафтаила и т.п. Арильные группы, возможно, могут быть независимо замещены одним или более чем одним из заместителей, описанных в данном документе.

Термины "арилен" или "арилдиил" означают двухвалентный ароматический углеводородный радикал, содержащий от 6 до 20 атомов углерода ( $C_6-C_{20}$ ), получаемый путем удаления двух атомов водорода от двух атомов углерода исходной ароматической кольцевой системы. Некоторые арилдиильные группы представлены в иллюстративных структурах как "Ar". Арилдиил включает бициклические радикалы, содержащие ароматическое кольцо, конденсированное с насыщенным, частично ненасыщенным кольцом или ароматическим карбоциклическим кольцом. Типичные арилдиильные группы включают, но не ограничиваясь ими, радикалы, получаемые из бензола (фенилдиила), замещенных бензолов, нафталина, антрацена, бифенилена, инденилена, инданилена, 1,2-дигидронафталина, 1,2,3,4-тетрагидронафтаила и т.п. Арилдиильные группы также называются "ариленами" и, возможно, могут быть замещены одним или более чем одним из заместителей, описанных в данном документе.

Термины "гетероцикл", "гетероциклил" и "гетероциклическое кольцо" применяются в данном документе взаимозаменяемо и относятся к насыщенному или частично ненасыщенному (т.е. содержащему одну или более чем одну двойную и/или тройную связь внутри кольца) карбоциклическому радикалу, содержащему от 3 до 20 кольцевых атомов, в котором по меньшей мере один кольцевой атом представляет собой гетероатом, выбранный среди азота, кислорода, фосфора и серы; остальные кольцевые атомы представляют собой C, в котором один или более чем один кольцевой атом, возможно, независимо замещен одним или более чем одним заместителем из описанных ниже. Гетероцикл может представлять собой моноцикл, содержащий от 3 до 7 кольцевых членов (от 2 до 6 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O, P и S), или бицикл, содержащий от 7 до 10 кольцевых членов (от 4 до 9 атомов углерода и от 1 до 6 гетероатомов, выбранных из N, O, P и S), например бицикло[4,5]-, [5,5]-, [5,6]- или [6,6]-систему. Гетероциклы описаны в Paquette Leo A. "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), в частности в гл. 1, 3, 4, 6, 7 и 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, с 1950 по настоящее время), в частности в тт. 13, 14, 16, 19 и 28; и в J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. Термин "гетероциклил" также включает радикалы, где гетероциклические радикалы конденсированы с насыщенным, частично ненасыщенным кольцом или ароматическим карбоциклическим или гетероциклическим кольцом. Примеры гетероциклических колец включают, но не ограничиваясь ими, морфолин-4-ил, пиперидин-1-ил, пиперазинил, пиперазин-4-ил-2-он, пиперазин-4-ил-3-он, пирролидин-1-ил, тиоморфолин-4-ил, S-диоксотииоморфолин-4-ил, азокан-1-ил, азетидин-1-ил, октагидропиридо[1,2-а]пиазин-2-ил, [1,4]диазепан-1-ил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, тетрагидропирианил, пиперидино, морфолино, тиоморфолино, тиоксанил, пиперазинил, гомопиперазинил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, гомопиперидинил, оксепанил, тиепанил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, индолинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, дитианил, дитиоланил, дигидропиранил, дигидротиенил, дигидрофуранил, пиразолидинилимидазолинил, имидазолидинил, 3-азабицикло[3,1,0]гексанил, 3-азабицикло[4,1,0]гептанил, азабицикло[2,2,2]гексанил, 3Н-индоллил-хинолизинил и н-пиридилмочевины. Spiрогетероциклические группировки также включены в рамки данного определения. Примеры Spiрогетероциклических группировок включают аза Spiро[2,5]октанил и аза Spiро[2,4]гептанил. Примерами гетероциклических групп, в которой два кольцевых атома замещены оксо(=O)-группировками, являются пиримидинонил и 1,1-диоксотииоморфолинил. Гетероциклические группы, возможно, могут быть независимо замещены одним

или более чем одним из заместителей, описанных в данном документе.

Термин "гетероциклдидил" относится к двухвалентному, насыщенному или частично ненасыщенному (т.е. имеющему одну или более чем одну двойную и/или тройную связь в кольце) карбоциклическому радикалу с 3-20 атомами в кольце, в котором по меньшей мере один кольцевой атом представляет собой гетероатом, выбранный среди азота, кислорода, фосфора и серы, причем остальные атомы кольца представляют собой С, где один или более чем один из кольцевых атомов, возможно, независимо замещен одним или более чем одним из описанных заместителей.

Термин "гетероарил" относится к одновалентному ароматическому радикалу, содержащему 5-, 6- или 7-членные кольца, и включает конденсированные кольцевые системы (по меньшей мере одна из которых является ароматической) из 5-20 атомов, содержащие один или более чем один гетероатом, независимо выбранный среди атомов азота, кислорода и серы. Примеры гетероарильных групп представляют собой пиридинил (включая, например, 2-гидроксипиридинил), имидазолил, имидазопиридинил, пиримидинил (включая, например, 4-гидроксипиримидинил), пиразолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксадиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидроизохинолинил, индолил, бензимидазолил, бензофуранил, циннолинил, индазолил, индолизинил, фталазинил, пиридазинил, триазинил, изоиндолил, птеридинил, пуринил, оксадиазолил, триазолил, тиадиазолил, фуразанил, бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил и фуропиридинил. Гетероарильные группы, возможно, могут быть независимо замещены одним или более чем одним из заместителей, описанных в данном документе.

Термин "гетероарилдидил" относится к двухвалентному ароматическому радикалу, содержащему 5-, 6- или 7-членные кольца, и включает конденсированные кольцевые системы (по меньшей мере одна из которых является ароматической) из 5-20 атомов, содержащие один или более чем один гетероатом, независимо выбранный среди атомов азота, кислорода и серы.

Гетероциклические или гетероарильные группы могут быть соединены через атом углерода (углерод-связанные) или через атом азота (азот-связанные), где такое возможно. В качестве примера и без ограничения углерод-связанные гетероциклы или гетероарилы связываются в положении 2, 3, 4, 5 или 6 пиридина, в положении 3, 4, 5 или 6 пиридазина, в положении 2, 4, 5 или 6 пиримидина, в положении 2, 3, 5 или 6 пиразина, в положении 2, 3, 4 или 5 фурана, тетрагидрофурана, тиофурана, тиофена, пиррола или тетрагидропиррола, в положении 2, 4 или 5 оксазола, имидазола или тиазола, в положении 3, 4 или 5 изоксазола, пиразола или изотиазола, в положении 2 или 3 азиридина, в положении 2, 3 или 4 азетидина, в положении 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 хинолина или в положении 1, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 изохинолина.

В качестве примера и без ограничения азот-связанные гетероциклы или гетероарилы связываются в положении 1 азиридина, азетидина, пиррола, пирролидина, 2-пирролина, 3-пирролина, имидазола, имидазолидина, 2-имидазолина, 3-имидазолина, пиразола, пиразолина, 2-пиразолина, 3-пиразолина, пиперидина, пиперазина, индола, индолина, 1Н-индазола, в положении 2 изоиндола или изоиндолина, в положении 4 морфолина и в положении 9 карбазола или β-карболина.

Термины "лечить" и "лечение" относятся к терапевтическому лечению, цель которого состоит в замедлении (уменьшении) нежелательного физиологического изменения или нарушения, такого как развитие или распространение артрита или рака. Для целей данного изобретения существенные или желательные клинические результаты включают, но не ограничиваясь перечисленным, ослабление симптомов, уменьшение степени заболевания, стабильное (т.е. без ухудшения) состояние заболевания, задержку или замедление прогрессии заболевания, улучшение или временное облегчение болезненного состояния и ремиссию (как частичную, так и общую), как выявляемую, так и невыявляемую. "Лечение" также может означать повышение выживаемости по сравнению с выживаемостью, предполагаемой в отсутствие лечения. Лица, которые нуждаются в лечении, включают лиц с таким состоянием или нарушением.

Фраза "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения данного изобретения, которое (i) лечит конкретное заболевание, состояние или нарушение, (ii) ослабляет, облегчает или устраняет один или более чем один симптом конкретного заболевания, состояния или нарушения, или (iii) предотвращает или задерживает развитие одного или более чем одного симптома конкретного заболевания, состояния или нарушения, описанного в данном документе. В случае рака терапевтически эффективное количество лекарственного препарата может уменьшать число раковых клеток; уменьшать размер опухоли; ингибировать (т.е. до некоторой степени замедлять и предпочтительно останавливать) инфильтрацию раковыми клетками периферических органов; ингибировать (т.е. до некоторой степени замедлять и предпочтительно останавливать) метастазирование опухоли; до некоторой степени ингибировать рост опухоли; и/или до некоторой степени облегчать один или более чем один из симптомов, ассоциированных с раком. Лекарственное средство до некоторой степени может предотвращать рост и/или убивать существующие раковые клетки, оно может быть цитостатическим и/или цитотоксическим. При лечении рака эффективность можно определять, например, путем оценки времени до прогрессии заболевания (time to disease progression, TTP) и/или путем определения частоты ответов (response rate, RR).

Термин "рак" относится или описывает физиологическое состояние у млекопитающих, которое обычно характеризуется неконтролируемым ростом клеток. "Опухоль" содержит одну или более чем

одну раковую клетку. Примеры рака включают, но не ограничиваясь ими, карциному, лимфому, бласто-му, саркому и лейкоз (лейкемию) или лимфоидную злокачественную опухоль. Более конкретные приме-ры таких раков включают плоскоклеточный рак (например, эпителиальный плоскоклеточный рак), рак легкого, включая мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого (non-small cell lung cancer, NSCLC), аденокарциному легкого и плоскоклеточную карциному легкого, рак брюшины, гепатоцеллю-лярный рак, рак желудка или желудочно-кишечного тракта, включая гастроинтестинальный рак, рак поджелудочной железы, глиобластома, рак шейки матки, рак яичников, рак печени, рак мочевого пузы-ря, гепатому, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, колоректальный рак, карци-ному матки или эндометрия, карциному слюнных желез, рак почки или ренальный рак, рак предстатель-ной железы, рак влагалища, рак щитовидной железы, карциному печени, карциному анального канала, карциному полового члена, а также рак головы и шеи.

"Гематологическими злокачественными новообразованиями" являются типы рака, которые пора-жают кровь, костный мозг и лимфатические узлы. Поскольку все эти три ткани тесно связаны через им-мунную систему, заболевание, поражающее одну из трех этих тканей, часто влияет также на другие: хотя лимфома является заболеванием лимфатических узлов, она часто распространяется на костный мозг, по-ражая кровь. Гематологические злокачественные новообразования являются злокачественными новооб-разованиями ("раком"), и они, как правило, лечатся специалистами в гематологии и/или онкологии. В некоторых центрах "гематология/онкология" является одним подразделением внутренней медицины, в то время как в других они считаются отдельными подразделениями (есть также хирурги-онкологи и радиа-ционные онкологи). Не все гематологические нарушения являются злокачественными ("раковыми"); эти другие состояния крови также могут находиться под наблюдением гематолога. Гематологические злока-чественные новообразования могут происходить из любой из двух основных линий клеток крови: мие-лоидной и лимфоидной клеточных линий. Миелоидная клеточная линия обычно дает гранулоциты, эрит-роциты, тромбоциты, макрофаги и тучные клетки; лимфоидная клеточная линия дает В-, Т-, NK- и плаз-матические клетки. Лимфомы, лимфоцитарные лейкомии и миеломы происходят из лимфоидной линии, в то время как острая и хроническая миелогенные лейкомии, миелодиспластические синдромы и миело-пролиферативные заболевания имеют миелоидное происхождение. Лейкемии включают острую лим-фобластную лейкомию (ОЛЛ, acute lymphoblastic leukemia, ALL), острую миелогенную лейкомию (ОМЛ, acute myelogenous leukemia, АМЛ), хроническую лимфоцитарную лейкомию (ХЛЛ, chronic lymphocytic leukemia, CLL), хроническую миелогенную лейкомию (ХМЛ, chronic myelogenous leukemia, СМЛ), ост-рую моноцитарную лейкомию (acute monocytic leukemia, АМОЛ) и мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (small lymphocytic lymphoma, SLL). Лимфомы включают лимфому Ходжкина (все четыре под-типа) и неходжкинские лимфомы (НХЛ, Non-Hodgkin's lymphoma, NHL, все подтипы).

"Химиотерапевтический агент" представляет собой химическое соединение, используемое для ле-чения рака, независимо от механизма действия. Классы химиотерапевтических агентов включают, но не ограничиваясь ими, алкилирующие агенты, антиметаболиты, растительные алкалоиды, блокирующие митотическое веретено, цитотоксические/противопухольные антибиотики, ингибиторы топоизомеразы, антителиа, фотосенсибилизаторы и ингибиторы киназы. Химиотерапевтические агенты включают соеди-нения, используемые в "нацеленной терапии" и в традиционной химиотерапии. Примеры химиотерапев-тических агентов включают ибрутиниб (IMBRUVICA™, APCI-32765, Pharmacyclics Inc./Janssen Biotech Inc.; CAS per. № 936563-96-1, US 7514444), иделалисиб (ZYDELIG®, CAL-101, GS 1101, GS-1101, Gilead Sciences Inc.; CAS per. № 1146702-54-6), эрлотиниб (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), доцетаксел (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis), 5-FU (фторурацил, 5-фторурацил, CAS per. № 51-21-8), гемцитабин (GEMZAR®, Lilly), PD-0325901 (CAS № 391210-10-9, Pfizer), цисплатин (Platinol®, (SP-4-2)-диаминдихлорплатина(II), цис-диамин, дихлорплатина(II), CAS № 15663-27-1), карбоплатин (CAS № 41575-94-4), паклитаксел (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Принстон, Нью-Джерси), трасту-зумаб (HERCEPTIN®, Genentech), темозоломид (4-метил-5-оксо-2,3,4,6,8-пентазабицикло-[4,3,0]-нона-2,7,9-триен-9-карбоксаимид, CAS № 85622-93-1, TEMODAR®, TEMODAL®, Schering Plough), тамокси-фен ((Z)-2-[4-(1,2-дифенилбут-1-енил)фенокси]-N,N-диметилэтанамин, NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®) и доксорубицин (ADRIAMYCIN®, CAS № 23214-92-8), Akti-1/2, HPPD и рапамицин.

Химиотерапевтические агенты включают ингибиторы В-клеточных рецепторных мишеней, такие как ингибиторы ВТК Bcl-2 и JAK.

Другие примеры химиотерапевтических агентов включают следующие: оксалиплатин (ELOXAT- IN®, Sanofi), бортезомиб (VELCADE®, Millennium Pharm.), сутент (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer), лет-розол (FEMARA®, Novartis), иматиниб мезилат (GLEEVEC®, Novartis), XL-518 (ингибитор Mek, Ex-elixis, WO 2007/044515), ARRY-886 (ингибитор Mek, AZD6244, Array BioPharma, Astra Zeneca), SF-1126 (ингибитор PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (ингибитор PI3K, Novartis), XL-147 (ингибитор PI3K, Exelixis), ПТК787/ЗК 222584 (Novartis), фулвестрант (FASLODEX®, AstraZeneca), лейковорин (фолиевая кислота), рапамицин (сиролимус, RAPAMUNE®, Wyeth), лапатиниб (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), лонафарниб (SARASAR™, SCH 66336, Schering Plough), сорафениб (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs), гефитиниб (IRESSA®, AstraZeneca), иринотекан (CAMPTOSAR®, CPT-11,

Pfizer), типифарниб (ZARNESTRA™, Johnson & Johnson), ABRAXANE™ (без кремофора), препарат сконструированных на основе альбумина наночастиц паклитаксила (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, IL), вандетаниб (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca), хлорамбуцил, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), темзиролимус (TORISEL®, Wyeth), пазопаниб (GlaxoSmithKline), канфосфамид (TELCYTA®, Telik), тиотепа и циклофосфамид (CYTOXAN®, NEOSAR®); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включая альтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентиофосфорамид и триметилмеламин; ацетогенины (особенно буллатацин и буллатацинон); камптотецин (включая синтетический аналог топотекан); бриостатин; каллистатин; CC-1065 (в том числе его синтетические аналоги адозелезин, карзелезин и бизелезин); криптофицины (в частности, криптофицин I и криптофицин 8); доластатин; дуокармицин (включая синтетические аналоги, KW-2189 и CB1-TM1); элеутеробин; панкреатистатин; саркодиктин; спонгистатин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорофосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлоретамин, гидроклорид оксида мехлоретамина, мелфалан, новембицин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урацилпирит; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорзотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и ранимустин; антибиотики, такие как эндиновые антибиотики (например, калихеамицин, калихеамицин гамма II, калихеамицин омега II (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); динемидин, динемидин А; бисфосфонаты, такие как клодронат; эсперамицин; а также хромофор неокарзиностатин и родственные хромопротеиновые хромофоры эндиновых антибиотиков), аклациномицины, актиномицины, антрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицины, карабицин, карминомицин, карзинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, морфолино-доксорубицин, цианоморфолино-доксорубицин, 2-пирролино-доксорубицин и дезоксидоксорубицин, эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, неморубицин, марцелломицин, митомицины, такие как митомицин С, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, порфирамицин, пуромицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пурина, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидина, такие как анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, пропионат дромостанолон, эпителиостанол, мепителиостан, тестостерон; антиадренальные препараты, такие как аминоглутетимид, митоган, трилостан; препараты для восполнения фолиевой кислоты, такие как фолиевая кислота; ацеглатон, альдофосфамид гликозид; аминоклевулиновая кислота; энилурацил; амсакрин; бестрабуцил; бисантрен; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элфорнитин; ацетат эллиптиния; эпотилол; этоглуцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лонидамин; мейтанзиноиды, такие как мейтанзин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопиданмол; нитраерин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; лозоксантрон; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарабазин; полисахаридный комплекс PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); разоксан; ризоксин; сизофиран; спирогерманий; тенуазоновая кислота; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; трихотецены (особенно токсин Т-2, верракурин А, роридин А и ангуидин); уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ara-C"); циклофосфамид; тиотепа; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин; винорелбин (NAVELBINE®); новантрон; тенипозид; эдатрексат; дауномицин; аминоптерин; капетацибин (XELODA®, Roche); ибандронат; СРТ-11; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; диформетилорнитин (ДФМО); ретиноиды, такие как ретиноевая кислота; и фармацевтически приемлемые соли, кислоты и производные любого из вышеперечисленных веществ.

Также определение "химиотерапевтического агента" включает: (i) антигормональные агенты, которые регулируют или ингибируют действие гормонов на опухоли, такие как антиэстрогены и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (selective estrogen receptor modulator, SERM), включая, например, тамоксифен (включая NOLVADEX®; тамоксифен цитрат), ралоксифен, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон и FARESTON® (торемифен цитрат), и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (selective estrogen receptor modulator, SERD), такие как фулвестрант (FASLODEX®, Astra Zeneca); (ii) ингибиторы ароматазы, ингибирующие фермент ароматазу, которая регулирует образование эстрогенов в надпочечниках, такие как, например, 4(5)-имидазолы, аминоклевулинол, MEGASE® (мегестрол ацетат), AROMASIN® (экземестан; Pfizer), форместан, фадрозол, RIVISOR® (ворозол), FEMARA® (летрозол; Novartis) и ARIMIDEX® (анастрозол; AstraZeneca); (iii) антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, леупролид и гозерелин; а также троксацибабин (1,3-диоксолановый аналог нуклеозина цитозина); (iv) ингибиторы протеинкиназы, такие как ингибиторы MEK, такие как кобиметиниб (WO 2007/044515); (v) ингибиторы липидкиназы, такие как тазелизид (GDC-0032, Genentech Inc.); (vi) бессмысловые олигонуклеотиды, в частности те, которые ингибируют экспрессию генов в путях передачи сигнала, вовлеченных в aberrantную пролиферацию клеток, например, PKC- $\alpha$ , Ralf и H-Ras, такие как облимерсен (GENASENSE®, Genta Inc.); (vii) рибозимы, такие

как ингибиторы экспрессии VEGF (например, ANGIOZYME®) и ингибиторы экспрессии HER2; (viii) вакцины, такие как генотерапевтические вакцины, например ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® и VAXID®; rIL-2 PROLEUKIN®; ингибиторы топоизомеразы 1, такие как LURTOTECAN®; gmRH ABA-RELIX®; (ix) антиангиогенные агенты, такие как бевацизумаб (AVASTIN®, Genentech); и фармацевтически приемлемые соли, кислоты и производные любого из вышеперечисленных веществ.

Также определение "химиотерапевтического агента" включает терапевтические антитела, такие как алемтузумаб (Campath), бевацизумаб (AVASTIN®, Genentech); цетуксимаб (ERBITUX®, Imclone); пани-тумумаб (VECTIBIX®, Amgen), ритуксимаб (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), пертузумаб (PER-JETA™, 2C4, Genentech), трастузумаб (HERCEPTIN®, Genentech), трастузумаб эмтанзин (KADCYLA®, Genentech Inc.) и тозитумомаб (BEXXAR, Corixa).

"Метаболит" представляет собой продукт, образующийся при метаболизме указанного соединения или его соли в организме. Метаболиты соединения могут быть определены с использованием стандартных методик, известных в данной области, и их активности определяют с помощью анализов, таких как описанные в данном документе. Такие продукты могут образовываться, например, при окислении, восстановлении, гидролизе, амидировании, дезамидировании, этерификации, деэтерификации, ферментативном расщеплении и т.п. вводимого соединения. Соответственно, данное изобретение включает метаболиты соединений данного изобретения, включая соединения, полученные в процессе, включающем контактирование соединения формулы I данного изобретения с млекопитающим в течение периода времени, достаточного для получения его метаболического продукта.

Термин "вкладыш в упаковку" относится к инструкциям, которые обычно включаются в коммерческие упаковки терапевтических продуктов и содержат информацию о показаниях, применении, дозировке, введении, противопоказаниях и/или предупреждениях, касающихся применения таких терапевтических продуктов.

Термин "хиральные" относится к молекулам, которые обладают свойством неналожимости зеркальных изображений партнеров, тогда как термин "ахиральные" относится к молекулам, зеркальные изображения которых можно наложить на изображения их партнеров.

Термин "стереоизомеры" относится к соединениям, которые имеют одинаковую химическую структуру, но отличаются по расположению атомов или групп в пространстве.

Термин "диастереомеры" относится к стереоизомерам с двумя или более хиральными центрами, чьи молекулы не являются зеркальным отображением друг друга. Диастереомеры обладают различными физическими свойствами, например температурами плавления, температурами кипения, спектральными свойствами и реакционной способностью. Смеси диастереомеров можно разделить с помощью аналитических процедур с высоким разрешением, таких как электрофорез и хроматография.

Термин "энантиомеры" относится к двум стереоизомерам соединения, которые не являются зеркальными изображениями, которые можно было бы наложить друг на друга.

Стереохимические определения и условные обозначения, применяемые в данном изобретении, обычно соответствуют S.P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; и Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Соединения данного изобретения могут содержать асимметрические или хиральные центры и, следовательно, могут существовать в различных стереоизомерных формах. Подразумевается, что все стереоизомерные формы соединений данного изобретения, включая диастереомеры, энантиомеры и атропизомеры, но не ограничиваясь ими, а также их смеси, такие как рацемические смеси, образуют часть данного изобретения. Многие органические соединения существуют в оптически активных формах, т.е. они обладают способностью вращать плоскость плоскополяризованного света. При описании оптически активного соединения приставки D и L, или R и S, используются для обозначения абсолютной конфигурации молекулы относительно ее хирального центра (центров). Приставки d и l или (+) и (-) применяются для обозначения знака вращения плоскополяризованного света соединением, причем (-) или l обозначает, что соединение является левовращающим. Соединение с приставкой (+) или d является правовращающим. Для данной химической структуры эти стереоизомеры являются идентичными за исключением того, что они являются зеркальными изображениями друг друга. Конкретный стереоизомер также может быть назван энантиомером, и смесь таких изомеров часто называют энантиомерной смесью. Смесь энантиомеров 50:50 называют рацемической смесью или рацематом, которая может возникать в отсутствие стереоселективности или стереоспецифичности в химической реакции или процессе. Термины "рацемическая смесь" и "рацемат" относятся к эквимольной смеси двух энантиомерных молекул, не обладающей оптической активностью. Энантиомеры можно выделить из рацемической смеси с помощью способов хирального разделения, таких как сверхкритическая жидкостная хроматография (СЖХ). Интерпретация конфигурации на хиральных центрах в разделенных энантиомерах может быть предварительной, и она приведена в структурах табл. 1 с иллюстративной целью, а окончательно стереохимию устанавливают, например, с помощью рентгеновских кристаллографических данных.

Термин "таутомер" или "таутомерная форма" относится к структурным изомерам с различной энергией, которые являются взаимопревращающимися через барьер с низкой энергией. Например, протонные

таутомеры (также известные как прототропные таутомеры) включают взаимопревращение посредством миграции протона, например кето-енольную и имин-енаминовую изомеризацию. Таутомеры валентности включают взаимопревращения путем реорганизации некоторых из связывающих электронов.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" обозначает соли, которые не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения. Фармацевтически приемлемые соли включают как соли присоединения кислоты, так и соли присоединения основания. Фраза "фармацевтически приемлемый" означает, что вещество или композиция должны быть совместимы химически и/или токсикологически с другими ингредиентами, содержащимися в составе, и/или с млекопитающим, подлежащим лечению.

Термин "фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты" обозначает такие фармацевтически приемлемые соли, образованные неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, угольная кислота, фосфорная кислота, и органическими кислотами, выбранными среди алифатических, циклоалифатических, ароматических, арил-алифатических, гетероциклических, карбоновых и сульфоновых классов органических кислот, такими как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, глюконовая кислота, молочная кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, аспарагиновая кислота, аскорбиновая кислота, глутаминовая кислота, антралиловая кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, эмбоновая кислота, фенилуксусная кислота, метансульфоновая кислота "мезилат", этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота и салициловая кислота.

Термин "фармацевтически приемлемая соль присоединения основания" обозначает такие фармацевтически приемлемые соли, образованные органическим или неорганическим основанием. Примеры приемлемых неорганических оснований включают соли натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца и соли алюминия. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая природные замещенные амины, циклических аминов и основных ионообменных смол, таких как смолы изопропиламина, триметиламина, диэтиламина, триэтиламина, трипропиламина, этаноламина, 2-диэтиламиноэтанола, триметамин, дициклогексиламина, лизина, аргинина, гистидина, кофеина, прокаина, гидрамина, холина, бетаина, этилендиамина, глюкозамина, метилглюкамина, теобромина, пуринов, пиперазина, пиперидина, N-этилпиперидина и полиаминовых смол.

Термин "сольват" относится к ассоциации или комплексу одной или более чем одной молекулы растворителя и соединения данного изобретения. Примеры растворителей, которые формируют сольваты, включают, но не ограничиваясь ими, воду, изопропанол, этанол, метанол, ДМСО (диметилсульфоксид), этилацетат (EtOAc), уксусную кислоту (AcOH) и этаноламин.

Термин "EC<sub>50</sub>" является "половиной максимальной эффективной концентрации" и обозначает плазменную концентрацию конкретного соединения, необходимую для получения 50% от максимума конкретного эффекта *in vivo*.

Термин "K<sub>i</sub>" является константой ингибирования и обозначает абсолютную аффинность связывания конкретного ингибитора с рецептором. Она измеряется с помощью анализов конкурентного связывания и равна концентрации, при которой конкретный ингибитор занимает 50% рецепторов, если отсутствует конкурирующий лиганд (например, лиганд с радиоактивной меткой). Значения K<sub>i</sub> могут быть преобразованы логарифмически в значения pK<sub>i</sub> (-log K<sub>i</sub>), где более высокие значения указывают экспоненциальное увеличение активности.

Термин "IC<sub>50</sub>" является половиной максимальной ингибирующей концентрации и обозначает концентрацию конкретного соединения, необходимую для получения 50% ингибирования биологического процесса *in vitro*. Значения IC<sub>50</sub> могут быть преобразованы логарифмически в значения pIC<sub>50</sub> (-log IC<sub>50</sub>), где более высокие значения указывают на экспоненциальное увеличение активности. Значение IC<sub>50</sub> не является абсолютным значением, но зависит от условий эксперимента, например, от используемых концентраций, и может быть преобразовано в абсолютную константу ингибирования (K<sub>i</sub>) с использованием уравнения Ченга-Прусса (Biochem. Pharmacol. (1973) 22:3099). Могут быть рассчитаны и другие процентные параметры ингибирования, такие как IC<sub>70</sub>, IC<sub>90</sub> и т.д.

Термины "соединение этого изобретения", "соединения данного изобретения" и "соединения формулы I" включают соединения формул I и их стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры, сольваты, метаболиты и фармацевтически приемлемые соли и пролекарства.

Любая формула или структура, приведенная в данном документе, включая соединения формулы I, также используется для представления гидратов, сольватов и полиморфов таких соединений, а также их смесей.

Любая формула или структура, приведенная в данном документе, включая соединения формулы I, также используется для представления меченных форм, а также форм соединений, меченных изотопами. Меченные изотопами соединения имеют структуры, изображенные формулами, приведенными в данном документе, за исключением того, что один или более чем один атом заменен атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в

соединения данного изобретения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как, но не ограничиваясь ими,  $^2\text{H}$  (дейтерий, D),  $^3\text{H}$  (тритий),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$  и  $^{125}\text{I}$ . Различные меченные изотопами соединения данного изобретения, например, те, в которые встроены радиоактивные изотопы, такие как  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ . Такие меченные изотопами соединения могут быть использованы в метаболических исследованиях, исследованиях кинетических реакций, методиках обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (positron emission tomography, PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (single-photon emission computed tomography, SPECT), включая анализ распределения лекарства или субстрата в тканях, или в радиоактивном лечении пациентов. Меченные или замещенные дейтерием терапевтические соединения данного изобретения могут иметь улучшенные свойства DMPK (drug metabolism and pharmacokinetics - метаболизма и фармакокинетики лекарственного средства), относящиеся к распределению, метаболизму и выведению (Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion, ADME). Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, вследствие большей метаболической стабильности может давать определенные терапевтические преимущества, например увеличение периода полужизни *in vivo* или снижение требований к дозировке.  $^{18}\text{F}$ -меченное соединение может быть использовано в исследованиях PET или SPECT. Меченные изотопами соединения данного изобретения и пролекарства, как правило, могут быть получены путем проведения процедур, описанных в схемах или в примерах, и с помощью препаратов, описанных ниже, заменяя легкодоступный меченный изотопом реагент на реагент, не меченный изотопом. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, в частности дейтерием (т.е.  $^2\text{H}$  или D), вследствие большей метаболической стабильности может давать определенные терапевтические преимущества, например, увеличение периода полужизни *in vivo* или снижение требований к дозировке или улучшение терапевтического индекса. Понятно, что дейтерий в данном контексте рассматривается в качестве заместителя в соединении формулы (I). Концентрация такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, может быть определена с помощью изотопного коэффициента обогащения. В соединениях данного изобретения любой атом, который специально не обозначен как конкретный изотоп, предназначен для представления любого стабильного изотопа этого атома. Если не указано иное, то когда положение конкретно определено как "H" или "водород", следует понимать, что водород находится в данном положении в его природном изотопном составе. Соответственно, в соединении данного изобретения любой атом, который конкретно обозначен как дейтерий (D), представляет дейтерий.

Рецептор эстрогена.

Рецептор эстрогена альфа (ER- $\alpha$ ; NR3A1) и рецептор эстрогена бета (ER- $\beta$ ; NR3A2) являются рецепторами стероидных гормонов, которые являются членами большого суперсемейства ядерных рецепторов. Ядерные рецепторы имеют общую модульную структуру, которая, как минимум, включает ДНК-связывающий домен (DNA binding domain, DBD) и лиганд-связывающий домен (ligand binding domain, LBD). Рецепторы стероидных гормонов являются растворимыми внутриклеточными белками, которые действуют как лиганд-регулируемые факторы транскрипции. Позвоночные содержат пять близкородственных рецепторов стероидных гормонов (рецептор эстрогена, рецептор андрогена, рецептор прогестерона, глюкокортикоидный рецептор, минералокортикоидный рецептор), которые регулируют широкий спектр репродуктивных, метаболических и связанных с развитием активностей. Активности ER контролируются связыванием эндогенных эстрогенов, включая  $17\beta$ -эстрадиола и эстроны.

Ген ER- $\alpha$  расположен на 6q25.1 и кодирует белок длиной 595 аминокислот. Ген ER- $\beta$  находится на хромосоме 14q23.3 и продуцирует белок длиной 530 аминокислот. Тем не менее, из-за сайтов альтернативного сплайсинга и начала трансляции каждый из этих генов может давать множество изоформ. В дополнение к ДНК-связывающему домену (называемому С-доменом) и лиганд-связывающему домену (Е-домену) эти рецепторы содержат N-концевой (А/В) домен, шарнирный (D) домен, который связывает домены С и Е, С-концевое удлинение (F-домен) (Gronemeyer and Laudet; Protein Profile 2: 1173-1308, 1995). Хотя С- и Е-домены ER- $\alpha$  и ER- $\beta$  являются довольно консервативными (95% и 55% аминокислотной идентичности соответственно), сохранение доменов А/В, D и F является низким (менее 30% аминокислотной идентичности). Оба рецептора участвуют в регуляции и развитии женских половых путей, а также играют различные роли в метаболизме центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы и костей.

Лиганд-связывающий карман рецепторов стероидных гормонов глубоко погружен в лиганд-связывающий домен. После связывания лиганд становится частью гидрофобного ядра этого домена. Следовательно, большинство рецепторов стероидных гормонов являются нестабильными в отсутствие гормона и нуждаются в помощи со стороны шаперонов, таких как Hsp90, для поддержания гормон-связывающей компетентности. Взаимодействие с Hsp90 также контролирует ядерную транслокацию этих рецепторов. Связывание лиганда стабилизирует рецептор и инициирует последовательные конформационные изменения, которые высвобождают шапероны, изменяют взаимодействия между различными доменами рецепторов и ремоделируют поверхности взаимодействия с белком, что позволяет этим рецепторам транслоцироваться в ядро, связывать ДНК и участвовать во взаимодействиях с комплексами ремоделирования хроматина и транскрипционным аппаратом. Хотя ER может взаимодействовать с Hsp90, это

взаимодействие не требуется для связывания гормонов. и в зависимости от клеточного контекста апо-ER может быть как цитоплазматическим, так и ядерным. Биофизические исследования показали, что связывание ДНК, а не связывание с лигандом, способствует стабильности рецептора (Greenfield et al., *Biochemistry* 40: 6646-6652, 2001).

ER может взаимодействовать с ДНК либо непосредственно путем связывания с конкретным мотивом последовательности ДНК, называемым элементом ответа эстрогена (ERE) (классический путь), либо опосредованно через белок-белковые взаимодействия (неклассический путь) (Welboren et al., *Endocrine-related Cancer* 16: 1073-1089, 2009). В неклассическом пути было показано, что ER связывается с другими факторами транскрипции, включая SP-1, AP-1 и NF-κB. По-видимому, эти взаимодействия играют важную роль в способности ER регулировать пролиферацию и дифференцировку клеток.

Оба типа взаимодействий ER и ДНК могут приводить к активации гена или к репрессии в зависимости от транскрипционных корегуляторов, которые привлекаются соответствующим комплексом ER-ERE (Klinge, *Steroid* 65: 227-251, 2000). Привлечение корегуляторов в основном опосредуется двумя поверхностями взаимодействия белка, AF2 и AF1. AF2 находится в E-домене ER, и его конформация напрямую регулируется лигандом (Brzozowski et al., (1997) *Nature* 389: 753-758). Полные агонисты, по-видимому, способствуют привлечению коактиваторов, тогда как слабые агонисты и антагонисты облегчают связывание корепрессоров. Регулирование белка посредством AF1 менее понятно, но может контролироваться фосфорилированием серина (Ward and Weigel, (2009) *Biofactors* 35: 528-536). Один из вовлеченных сайтов фосфорилирования (S118), по-видимому, контролирует транскрипционную активность ER в присутствии антагонистов, таких как тамоксифен, который играет важную роль в лечении рака молочной железы. В то время как полные агонисты, по-видимому, блокируют ER в определенной конформации, слабые агонисты стремятся поддерживать ER в равновесии между различными конформациями, позволяя зависящим от клетки различиям в репертуарах корегуляторов модулировать активность ER в зависимости от клетки (Tamrazi et al., *Mol. Endocrinol.* 17: 2593-2602, 2003). Взаимодействия ER с ДНК являются динамическими и включают, но не ограничиваясь этим, деградацию ER с помощью протеасомы (Reid et al., *Mol. Cell.* 11: 695-707, 2003). Деградация ER лигандами обеспечивает привлекательную стратегию лечения заболеваний или состояний, которые чувствительны к эстрогенам и/или устойчивы к доступным антигормональным препаратам. ER-сигналинг имеет решающее значение для развития и поддержания женских репродуктивных органов, включая молочную железу, для овуляции и утолщения эндометрия. ER-сигналинг также играет определенную роль в развитии костной массы, метаболизме липидов, раковых заболеваниях и т.д. Примерно 70% раков молочной железы экспрессируют ER-α (ER-α-положительные), и их рост и выживание зависят от эстрогенов. Считается, что от сигналинга ER-α также зависят рост и выживание других раков, таких как, например, раки яичников и эндометрия. Антагонист ER-α тамоксифен использовался для лечения раннего и прогрессирующего ER-α-положительного рака молочной железы у женщин до и после менопаузы. Фулвестрант (FASLODEX®, AstraZeneca), антагонист ER на стероидной основе, используется для лечения у женщин рака молочной железы, прогрессирующего, несмотря на терапию тамоксифеном (Howell A. (2006) *Endocr Relat Cancer*; 13:689-706; US 6774122; US 7456160; US 8329680; US 8466139). Стероидные и нестероидные ингибиторы ароматазы также используются у людей для лечения рака. В некоторых воплощениях стероидные и нестероидные ингибиторы ароматазы блокируют продукцию эстрогена из андростендиона и тестостерона у женщин в периоде постменопаузы, тем самым блокируя зависимый от ER рост раковых опухолей. В дополнение к этим антигормональным агентам прогрессирующий ER-положительный рак молочной железы в некоторых случаях лечится рядом других химиотерапевтических средств, таких как, например, антрацилины, соединения платины, таксаны. В некоторых случаях ER-положительные раки молочной железы, которые несут генетическую амплификацию рецептора тирозинкиназы ERB-B/HER2, лечат моноклональным антителом трастузумабом (Herceptin®, Genentech Inc.) или низкомолекулярным ингибитором пан-ERB-B лапатинибом (TYKERB®, GlaxoSmith Kline Corp.). Несмотря на эту батарею антигормональных, химиотерапевтических и низкомолекулярных препаратов, а также на нацеливающую терапию на основе антител, у многих женщин с ER-α-положительным раком молочной железы развивается прогрессирующее метастатическое заболевание, и они нуждаются в новых подходах к лечению. Важно отметить, что большинство ER-положительных опухолей, которые прогрессируют на существующих антигормональных, а также других терапиях, по-видимому, остаются зависимыми от ER-α в отношении их роста и выживания. Таким образом, существует потребность в новых ER-α-нацеленных агентах, которые обладают активностью в условиях метастатического заболевания и приобретенной резистентности. Одним из аспектов, описанных в данном документе, являются соединения, которые являются селективными модуляторами рецептора эстрогена (SERM). В конкретных воплощениях SERM, описанные в данном документе, являются агентами, вызывающими селективную деградацию рецептора эстрогена (selective estrogen receptor degrader, SERD). В некоторых воплощениях в клеточных анализах соединения, описанные в данном документе, приводят к снижению стабильных уровней ER-α (т.е. к деградации ER) и могут быть использованы для лечения чувствительных к эстрогену заболеваний или состояний и/или заболеваний или состояний, которые развили резистентность к антигормональной терапии.

Большинство пациентов с раком молочной железы лечат агентами, которые либо блокируют синтез эстрогенов (например, ингибиторы ароматазы; *aromatase inhibitor*, AI), либо противодействуют эффектам эстрадиола через конкурентное связывание ER (например, тамоксифен) (Puhalla S. et al. *Mol. Oncol.* 2012; 6(2):222-236). Несмотря на хорошо задокументированную терапевтическую пользу этих агентов на различных стадиях заболевания, многие ER+ раки молочной железы рецидивируют, и в конечном итоге пациенты умирают. Недавно полногеномное секвенирование нового поколения и целенаправленное секвенирование позволили идентифицировать мутации в гене ESR1 (ген рецептора эстрогена  $\alpha$ ) в 20% опухолей от пациентов с распространенным раком молочной железы, который прогрессировал на эндокринной терапии, в основном на ингибиторах ароматазы (Li S., et al. *Cell. Rep.* (2013); 4(6): 1116-1130; Merenbakh-Lamin K., et al. *Cancer Res.* (2013); 73(23): 6856-6864; Robinson D.R., et al. *Nat. Genet.* (2013); 45(12): 1446-1451; Toy W., et al. *Nat. Genet.* (2013); 45(12): 1439-1445; Jeselsohn R., et al. *Clin. Cancer Res.* (2014); 20: 1757-1767). Эти мутации в лиганд-связывающем домене (LBD) дают высокую базальную активность апо-рецептора, делая его лиганд-независимым и, таким образом, активным в условиях низкого эстрадиола. Существует потребность в терапии, нацеленной на ER-сигналинг, с устойчивой активностью в условиях прогрессирующего заболевания после AI или лечения тамоксифеном, включая подгруппу пациентов, несущих ESR1-мутантные опухоли.

В некоторых воплощениях соединения формулы I, описанные в данном документе, используются в способах лечения гормон-резистентного эстроген (ER)-положительного рака молочной железы у пациента, характеризующегося наличием мутации в гене ESR1, при этом указанные способы включают введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I. В некоторых воплощениях мутация в гене ESR1 приводит к образованию полипептида ER, имеющего аминокислотную замену в позиции, выбранной среди аминокислотных позиций 6, 118, 269, 311, 341, 350, 380, 392, 394, 433, 463, 503, 534, 535, 536, 537, 538 и 555 в SEQ ID NO: 2. В некоторых воплощениях указанная мутация приводит к образованию полипептида ER, имеющего аминокислотную замену, выбранную среди H6Y, S118P, R269C, T311M, S341L, A350E, E380Q, V392I, R394H, S433P, S463P, R503W, V534E, P535H, L536R, L536P, L536Q, Y537N, Y537C, Y537S, D538G и R555C. В некоторых воплощениях пациент имеет две или более двух мутаций в гене ESR1.

Принимая во внимание центральную роль ER- $\alpha$  в развитии и прогрессировании рака молочной железы, соединения, описанные в данном документе, могут быть использованы для лечения рака молочной железы по отдельности или в сочетании с другими агентами, которые могут модулировать другие критические пути при раке молочной железы, включая, но не ограничиваясь ими, такие агенты, которые нацелены на IGF1R, EGFR (рецептор эпидермального фактора роста), CDK 4/6, eB-B2 и 3, ось PI3K/AKT/mTOR, HSP90, PARP (поли(АДФ-рибоза)-полимеразы) или гистондеацетилазы.

Учитывая центральную роль ER- $\alpha$  в развитии и прогрессировании рака молочной железы, соединения формулы I, описанные в данном документе, могут быть использованы для лечения рака молочной железы либо по отдельности, либо в сочетании с другим агентом, используемым для лечения рака молочной железы, включая, но не ограничиваясь ими, ингибиторы ароматазы, антрациклины, платины, алкилирующие агенты азотистые иприты, таксаны. Иллюстративные агенты, используемые для лечения рака молочной железы, включают, но не ограничиваясь ими, ингибиторы PI3K, такие как таселизиб (GDC-0032, Genentech Inc.), паклитаксел, анастрозол, экземестан, циклофосфамид, эпирубицин, фульвестрант, летрозол (FEMARA®, Novartis, Corp.), гемцитабин, трастузумаб, пегфилграстим, филграстим, тамоксифен, доцетаксел, торемифен, винорелбин, капецитабин (XELODA®, Roche), иксабепилон, а также другие, описанные в данном документе.

Связанные с ER заболевания или состояния включают дисфункцию ER- $\alpha$ , связанную с раком (рак кости, рак молочной железы, рак легкого, колоректальный рак, рак эндометрия, рак предстательной железы, рак яичника и матки), дефектами центральной нервной системы (алкоголизм, мигрень), дефектами сердечно-сосудистой системы (аневризма аорты, риск инфаркта миокарда, склероз аортального клапана, сердечно-сосудистое заболевание, заболевание коронарных артерий, гипертония), дефектами гематологической системы (тромбоз глубоких вен), иммунными и воспалительными заболеваниями (болезнь Грейвса, артрит, множественный склероз, цирроз), восприимчивостью к инфекции (гепатит В, хроническое заболевание печени), метаболическими дефектами (плотность костной ткани, холестаза, гипоспадия, ожирение, остеоартрит, остеопения, остеопороз), неврологическими дефектами (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, мигрень, головокружение), психическими дефектами (нервная анорексия, синдром дефицита внимания и гиперактивности (англ. *attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD), деменция, большое депрессивное расстройство, психоз) и репродуктивными дефектами (возраст менархе, эндометриоз, бесплодие).

В некоторых воплощениях соединения, раскрытые в данном документе, используются в лечении у млекопитающего заболевания или состояния, зависящего от рецептора эстрогена или опосредованного рецептором эстрогена.

В некоторых воплощениях соединения, описанные в данном документе, используются для лечения рака у млекопитающего. В некоторых воплощениях раком является рак молочной железы, рак яичников,

рак эндометрия, рак предстательной железы или рак матки. В некоторых воплощениях раком является рак молочной железы, рак легкого, рак яичников, рак эндометрия, рак предстательной железы или рак матки. В некоторых воплощениях раком является рак молочной железы. В некоторых воплощениях раком является гормонозависимый рак. В некоторых воплощениях раком является рак, зависимый от рецептора эстрогена. В некоторых воплощениях раком является рак, чувствительный к эстрогену. В некоторых воплощениях рак устойчив к антигормональному лечению. В некоторых воплощениях раком является чувствительный к эстрогену рак или зависимый от рецептора эстрогена рак, который устойчив к антигормональному лечению. В некоторых воплощениях раком является чувствительный к гормону рак или зависимый от гормонального рецептора рак, который устойчив к антигормональному лечению. В некоторых воплощениях антигормональное лечение включает лечение по меньшей мере одним агентом, выбранным среди тамоксифена, фулвестранта, стероидных ингибиторов ароматазы и нестероидных ингибиторов ароматазы.

В некоторых воплощениях соединения, описанные в данном документе, используются для лечения метастатического рака молочной железы, положительного по гормональному рецептору, у женщин в постменопаузе с прогрессированием заболевания после терапии антиэстрогенами.

В некоторых воплощениях соединения, описанные в данном документе, используются для лечения гормонозависимого доброкачественного или злокачественного заболевания молочной железы или репродуктивного тракта у млекопитающего. В некоторых воплощениях доброкачественное или злокачественное заболевание представляет собой рак молочной железы.

В некоторых воплощениях соединение, используемое в любом из описанных в данном документе способов, представляет собой агент, вызывающий деградацию рецептора эстрогена; антагонист рецептора эстрогена; имеет минимальную или ничтожную агонистическую активность рецептора эстрогена или их комбинацию.

В некоторых воплощениях способы лечения соединениями, описанными в данном документе, включают режим лечения, который включает проведение радиационной терапии млекопитающему.

В некоторых воплощениях способы лечения соединениями, описанными в данном документе, включают введение соединения до или после хирургической операции.

В некоторых воплощениях способы лечения соединениями, описанными в данном документе, включают введение млекопитающему по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

В некоторых воплощениях соединения, описанные в данном документе, используются для лечения рака у млекопитающего, где млекопитающему ранее не проводилась химиотерапия.

В некоторых воплощениях соединения, описанные в данном документе, используются в лечении рака у млекопитающего. В некоторых воплощениях соединения, описанные в данном документе, используются для лечения рака у млекопитающего, где у млекопитающего лечат рак по меньшей мере одним противораковым агентом. В одном воплощении рак является гормоноустойчивым раком.

В некоторых воплощениях соединения, описанные в данном документе, используются в лечении или профилактике у млекопитающих заболеваний или состояний матки. В некоторых воплощениях заболевание или состояние матки представляет собой лейомиому, лейомиому матки, гиперплазию эндометрия или эндометриоз. В некоторых воплощениях заболевание или состояние матки представляет собой раковое заболевание или состояние матки. В некоторых других воплощениях заболевание или состояние матки является незлокачественным заболеванием или состоянием матки.

В некоторых воплощениях соединения, описанные в данном документе, используются для лечения эндометриоза у млекопитающих.

В некоторых воплощениях соединения, описанные в данном документе, используются в лечении лейомиомы у млекопитающего. В некоторых воплощениях лейомиома представляет собой лейомиому матки, лейомиому пищевода, кожную лейомиому или лейомиому тонкого кишечника. В некоторых воплощениях соединения, описанные в данном документе, используются для лечения у млекопитающего фибромы. В некоторых воплощениях соединения, описанные в данном документе, используются в лечении у млекопитающего фибромы матки.

Другое воплощение данного изобретения относится к соединению, описанному в данном документе, для применения в качестве терапевтически активного вещества.

Другое воплощение данного изобретения относится к соединению, описанному в данном документе, для применения в лечении связанного с ER заболевания или нарушения.

Другое воплощение данного изобретения относится к применению соединения, описанного в данном документе, для лечения связанного с ER заболевания или нарушения.

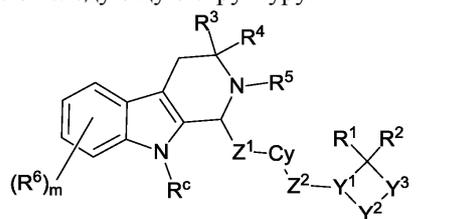
Другое воплощение данного изобретения относится к применению соединения, описанного в данном документе, для изготовления лекарственного препарата, который можно использовать для лечения связанного с ER заболевания или нарушения.

#### **Соединения тетрагидропиридо[3,4-b]индол-1-ила**

Данное изобретение предусматривает соединения тетрагидропиридо[3,4-b]индол-1-ила формулы I, включая формулы Ia-Ie, и их фармацевтические составы, которые потенциально можно использовать для

лечения заболеваний, состояний и/или нарушений, модулируемых рецептором эстрогена  $\alpha$  (ER $\alpha$ ).

Соединения формулы I имеют следующую структуру:



и ее стереоизомеров или фармацевтически приемлемых солей, где

$Y^1$  представляет собой  $CR^b$  или N;

$Y^2$  представляет собой  $-(CH_2)-$ ;

$Y^3$  представляет собой  $NR^a$  или  $C(R^b)_2$ ;

где один из  $Y^1$  или  $Y^3$  представляет собой N или  $NR^a$ ;

$R^a$  независимо представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_8$ -алкенил, пропаргил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил или  $C_3$ - $C_6$ -гетероциклил, возможно, замещенные одной или более чем одной группой, независимо выбранной из F, Cl, Br, I, CN, OH,  $OCH_3$  и  $SO_2CH_3$ ;

$R^b$  независимо представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_8$ -алкенил, пропаргил,  $-(C_1$ - $C_6$ -алкилдиил)- ( $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил),  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил и  $C_3$ - $C_6$ -гетероциклил, возможно, замещенные одной или более чем одной группой, независимо выбранной из F, Cl, Br, I, CN,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CHF_2$ ,  $-CH_2CH_2F$ , OH,  $OCH_3$  и  $SO_2CH_3$ ;

$R^c$  представляет собой H;

$Z^1$  представляет собой связь;

Cy представляет собой фенилдиил или 5-6-членный гетероарилдиил;

$Z^2$  представляет собой O или  $O-(C_1$ - $C_6$ -алкилдиил);

$R^1$  и  $R^2$  независимо представляют собой H,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-C(CH_3)_2OH$ ,  $-CH(OH)CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2SO_2CH_3$ ,  $-CH_2OP(O)(OH)_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2NHSO_2CH_3$ ,  $-CH_2NHCH_3$ ,  $-CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CHF_2$ ,  $-CH(CH_3)CN$ ,  $-C(CH_3)_2CN$  или  $-CH_2CN$ ;

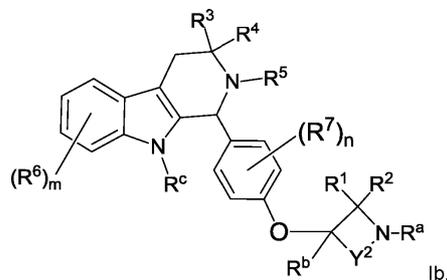
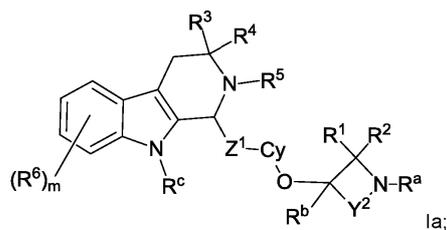
$R^5$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_9$ -алкил, возможно, замещенный одним или более чем одним из следующих заместителей: галоген, CN,  $OR^a$ ,  $N(R^a)_2$ ,  $C_1$ - $C_9$ -алкил,  $C_3$ - $C_9$ -циклоалкил,  $C_3$ - $C_9$ -гетероцикл,  $C_6$ - $C_9$ -арил,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^a$ ,  $SO_2R^a$  или  $SO_2NR^a$ ;

$R^6$  представляет собой F, Cl, Br, I,  $-CN$  или  $-CH_3$ ; и

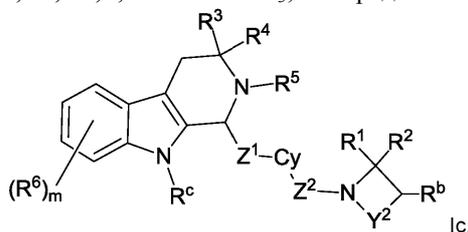
m представляет собой 0 или 1;

где алкилдиил, фенилдиил и гетероарилдиил, возможно, замещены одной или более чем одной группой, независимо выбранной из F, Cl, Br, I,  $-CN$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-C(CH_3)_2OH$ ,  $-CH(OH)CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2SO_2CH_3$ ,  $-CH_2OP(O)(OH)_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CHF_2$ ,  $-CH_2CH_2F$ ,  $-CH(CH_3)CN$ ,  $-C(CH_3)_2CN$ ,  $-CH_2CN$ ,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2NHSO_2CH_3$ ,  $-CH_2NHCH_3$ ,  $-CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-CO_2H$ ,  $-COCH_3$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-CO_2C(CH_3)_3$ ,  $-COCH(OH)CH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHCH_3$ ,  $-CON(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_2CONH_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-NHCOCH_3$ ,  $-N(CH_3)COCH_3$ ,  $-NHS(O)_2CH_3$ ,  $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$ ,  $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH_2CH_2OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_2OH$ ,  $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-OP(O)(OH)_2$ ,  $-S(O)_2N(CH_3)_2$ ,  $-SCH_3$ ,  $-S(O)_2CH_3$ ,  $-S(O)_3H$ , циклопропила, циклопропиламида, циклобутила, оксетанила, азетидинила, (1-метилазетидин-3-ил)окси, N-метил-N-оксетан-3-иламино, азетидин-1-илметила, бензилоксифенила, пирролидин-1-ила, пирролидин-1-ил-метанона, пиперазин-1-ила, морфолинометила, морфолинометанона и морфолино.

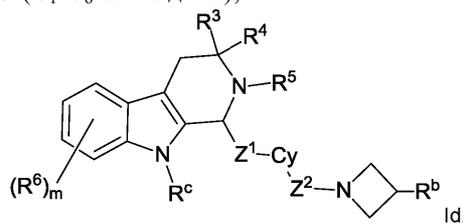
Соединения формул Ia-e имеют следующие структуры:



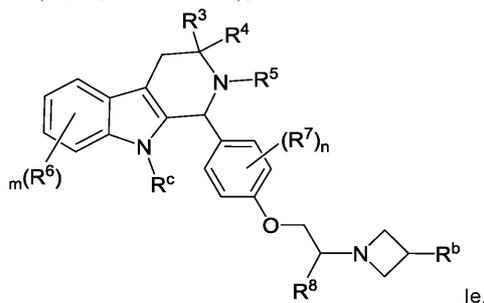
где  $R^7$  представляет собой F, Cl, Br, I, -CN или  $-CH_3$ ; и n представляет собой 0, 1 или 2;



где  $Z^2$  представляет собой O-( $C_1$ - $C_6$ -алкилдиил);



где  $Z^2$  представляет собой O-( $C_1$ - $C_6$ -алкилдиил);



где  $R^8$  представляет собой H или  $-CH_3$ .

Иллюстративные воплощения соединений формулы I включают такие, в которых  $Y^1$  представляет собой  $CR^b$ , а  $Y^3$  представляет собой  $NR^a$ .

Иллюстративные воплощения соединений формулы I включают такие, в которых  $Y^1$  представляет собой N, а  $Y^3$  представляет собой  $C(R^b)_2$ .

Иллюстративные воплощения соединений формулы I включают такие, в которых Су представляет собой фенилдиил, который замещен одним или более чем одним F.

Иллюстративные воплощения соединений формулы I включают такие, в которых  $R^3$  представляет собой H, а  $R^4$  представляет собой  $-CH_3$ .

Иллюстративные воплощения соединений формулы I включают такие, в которых  $R^5$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -фторалкил.

Иллюстративные воплощения соединений формулы I включают такие, в которых m составляет 0.

#### Биологическая оценка

Относительные активности соединений формулы I в качестве ингибиторов ферментативной активности (или другой биологической активности) могут быть установлены путем определения концентраций, при которых каждое соединение ингибирует активность в заранее определенной степени, а затем сравнения этих результатов. Как правило, предпочтительным является определение концентрации, кото-

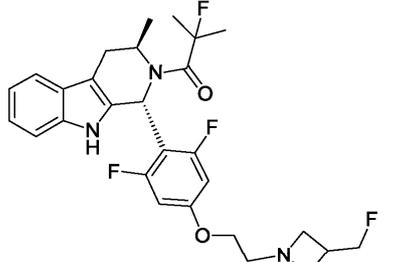
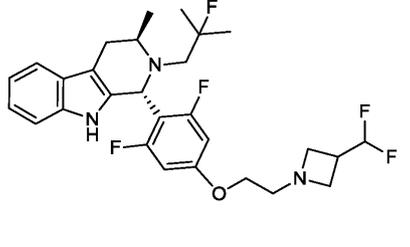
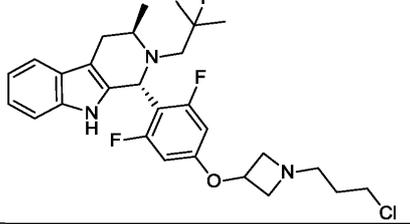
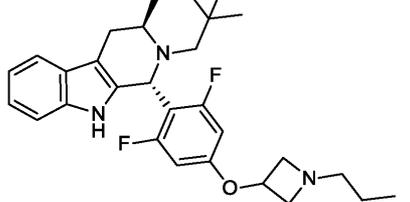
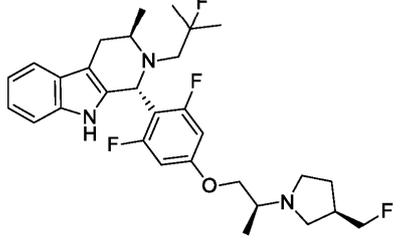
рая на 50% ингибирует активность в биохимическом анализе, т.е. определение 50% ингибирующей концентрации, или "IC<sub>50</sub>". Определение значений IC<sub>50</sub> можно осуществить с использованием стандартных методик, известных в данной области. Как правило, IC<sub>50</sub> можно определить путем измерения активности данного фермента в присутствии диапазона концентраций исследуемого ингибитора. Экспериментально полученные значения активности фермента затем наносят на график относительно используемых концентраций ингибитора. Концентрацию ингибитора, которая дает 50% ферментативную активность (по сравнению с активностью в отсутствие какого-либо ингибитора), берут в качестве значения IC<sub>50</sub>. Аналогично, другие ингибирующие концентрации могут быть определены с помощью соответствующих определений активности. Например, в некоторых ситуациях может быть желательным определение 90% ингибирующей концентрации, т.е. IC<sub>90</sub> и т.д.

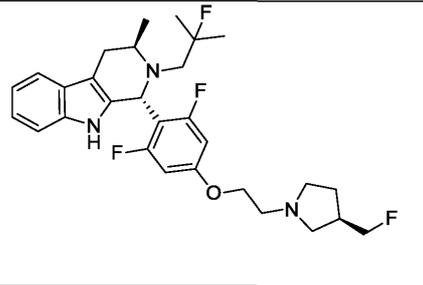
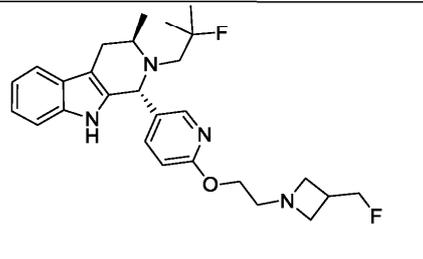
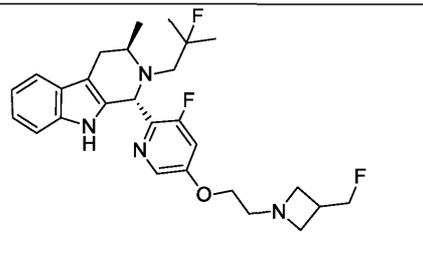
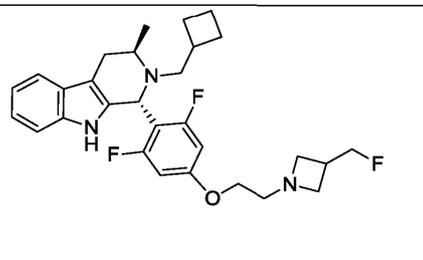
Пролиферацию клеток, цитотоксичность и жизнеспособность клеток под влиянием соединений формулы I можно измерить с помощью люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay (Promega Corp.). Этот анализ CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay представляет собой гомогенный способ определения числа жизнеспособных клеток в культуре на основе количественной оценки присутствующего АТФ, индикатора метаболически активных клеток. Анализ CellTiter-Glo® предназначен для использования в многолуночных форматах, что делает его идеальным для автоматизированного скрининга с высокой пропускной способностью (high-throughput screening, HTS), анализа пролиферации клеток и цитотоксичности. Процедура гомогенного анализа включает добавление единственного реагента (CellTiter-Glo® Reagent) непосредственно к клеткам, культивируемым в среде, дополненной сывороткой. Промывание клеток, удаление среды и многократные этапы пипетирования не требуются. Система обнаруживает всего 15 клеток/луночка в 384-луночном формате через 10 мин после добавления реагента и смешивания.

Все иллюстративные соединения формулы I в табл. 1 и 2 были изготовлены и охарактеризованы путем ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> (жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией) с детектированием иона-предшественника. Все иллюстративные соединения формулы I в табл. 1 и 2 были испытаны на связывание с ERα (рецептором эстрогена α) и на биологическую активность в соответствии с анализами, протоколами и процедурами, описанными в примерах 901-907. Значения ER-α MCF7 HCS S<sub>inf</sub> (%) в табл. 1 измеряли с помощью высокоточного анализа деградации на основе флуоресцентной визуализации ERα в клетках рака молочной железы (Breast Cancer Cell ERα High Content Fluorescence Imaging Degradation Assay), описанного в примере 901. Значения ER-α MCF7 HCS EC<sub>50</sub> (мкМ) в табл. 1 и 2 измеряли с помощью анализов пролиферации клеток *in vitro*, описанных в примерах 902 и 903. Анализы полной массы матки крысы, описанные в примерах 906 и 907, позволяют быстро определять антагонистическую активность соединений в ткани, отвечающей на ER (незрелая матка крысы), при конкуренции с нативным ER-лигандом эстрадиолом, т.е. в режиме антагониста (Ashby, J.; et al. (1997) *Regulatory toxicology and pharmacology*: RTP, 25 (3):226-31). Иллюстративные соединения формулы I в табл. 1 и 2 имеют следующие структуры, соответствующие названия (ChemBioDraw, версия 12.0.2, и CambridgeSoft Corp., Кембридж, Массачусетс, США) и биологическую активность. Если с соединением формулы I или промежуточным продуктом связано более чем одно название, то химическая структура определяет соединение.

Таблица 1

№	Структура	Название	ER- альфа MCF7 HCS EC <sub>50</sub> (мкМ)	ER- альфа MCF7 HCS S <sub>inf</sub> (%)
101		(1R,3R)-1-(2,6- дифтор-4-((1-(3- фторпропил)азети дин-3- ил)окси)фенил)-2- (2-фтор-2- метилпропил)-3- метил-2,3,4,9- тетрагидро-1H- пиридо[3,4- b]индол	0,000049	-100
102		(1R,3R)-1-(2,6- дифтор-4-(2-(3- фторметил)азети дин-1- ил)этокси)фенил)- 2-(2-фтор-2- метилпропил)-3- метил-2,3,4,9- тетрагидро-1H- пиридо[3,4- b]индол	0,000014	-98,9%
103		1-((1R,3R)-1-(2,6- дифтор-4-(2-(3- фторметил)азети дин-1- ил)этокси)фенил)- 3-метил-3,4- дигидро-1H- пиридо[3,4- b]индол-2(9H)-ил)- 2-метилпропан-1- он	0,00011	-91,8%

104		1-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-3,4-дигидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-2(9H)-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-он	0,000043	-95,4%
105		(1R,3R)-1-(4-(2-(3-(дифторметил)азетидин-1-ил)этокси)-2,6-дифторфенил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол	0,000027	-94%
106		(1R,3R)-1-(4-((1-(3-хлорпропил)азетидин-3-ил)окси)-2,6-дифторфенил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол	0,000142	-90,4%
107		(1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-пропилазетидин-3-ил)окси)фенил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол	0,000024	-97,6%
108		(1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((S)-2-((R)-3-(фторметил)пирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол	0,00011	-79,3%

109		(1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-((R)-3-(фторметил)пирролидин-1-ил)этокси)фенил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол	0,000050	-86,5%
110				
111		(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-1-(6-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)пиридин-3-ил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол	0,000898	-96,8
112		(1S,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-1-(3-фтор-5-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)пиридин-2-ил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол	0,000092	-93,9
113		(1R,3R)-2-(циклобутилметил)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол	0,00618	-94,8

114		(1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-2-((3-метилоксетан-3-ил)метил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол	0,000715	-97,8
115		(1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-2-(оксетан-3-илметил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол	0,0231	-95,5
116		(1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол	0,0414	-85
117		(1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол	0,000171	-71,7
118		(1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)фенил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол	0,000488	-72,2

119		(1-(2-(3,5-дифтор-4-((1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенокси)этил)а зетидин-3-ил)метанол	0,00198	-71,3
120		(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-1-(2-фтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол	0,000056 2	-96,3
121		1-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-3,4-дигидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-2(9H)-ил)этанон	0,008	-91
122		1-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-3,4-дигидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-2(9H)-ил)-2-гидрокси-2-метилпропан-1-он	0,0014	-97,8
123		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-3,4-дигидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-2(9H)-ил)-2-метилпропан-1-ол	0,00104	-96,1

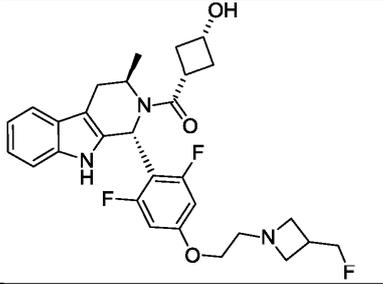
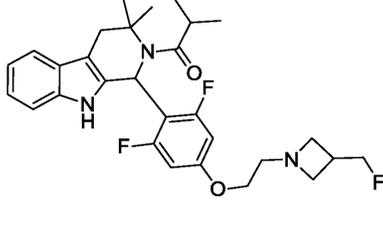
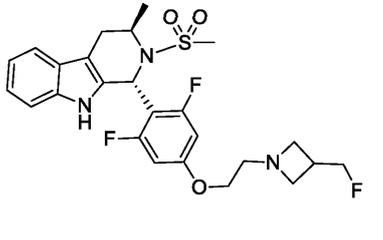
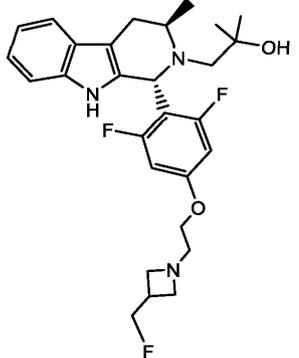
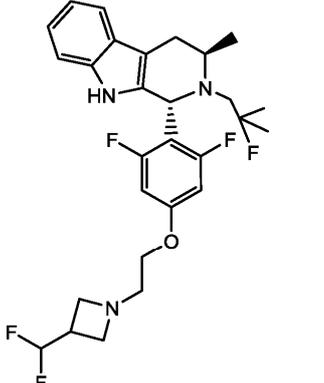
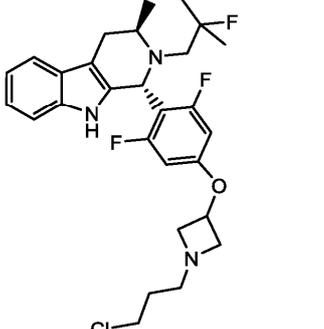
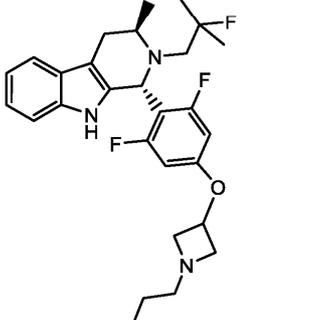
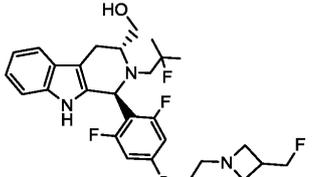
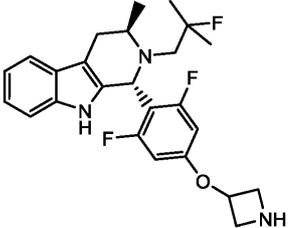
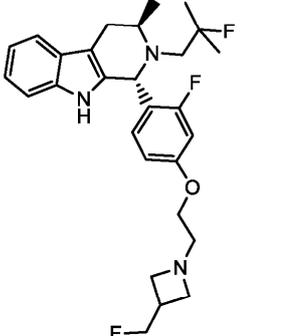
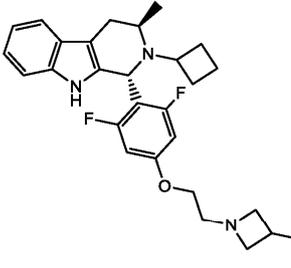
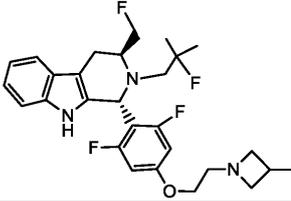
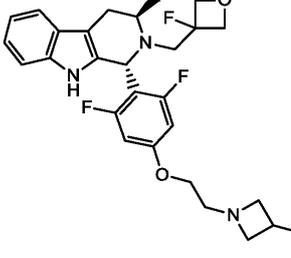
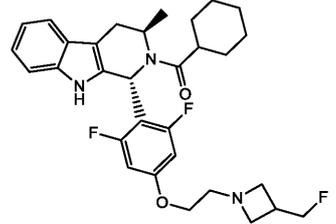
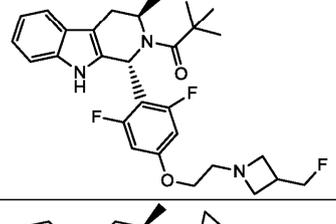
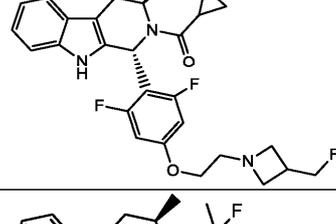
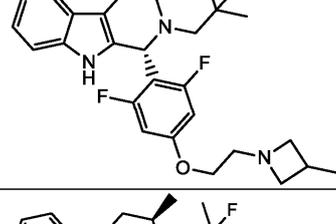
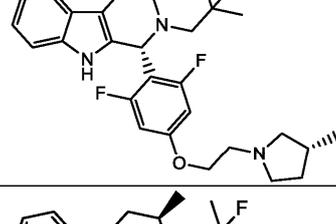
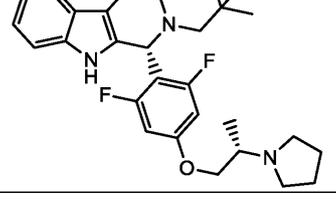
124		((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-3,4-дигидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-2(9H)-ил)((1s,3S)-3-гидроксициклобутил)метанон	0,135	-75
125		1-(1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-2(9H)-ил)-2-метилпропан-1-он	0,0744	-90
126		(1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-2-(метилсульфонил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол	0,000469	-94,4

Таблица 2

№	Структура	Название	ER-альфа MCF7 HCS EC <sub>50</sub> (мкМ)	ЖХМС [M+H] <sup>+</sup>
127		1-[(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол-2-ил]-2-метилпропан-2-ол	0,000641	502,6

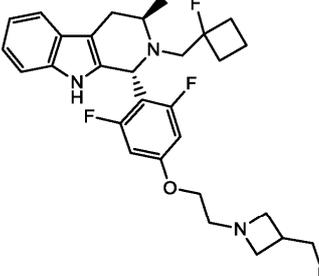
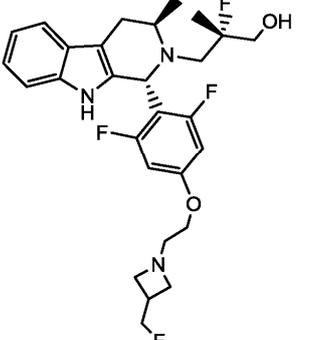
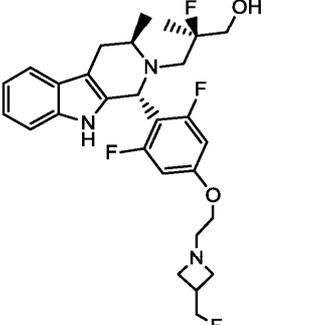
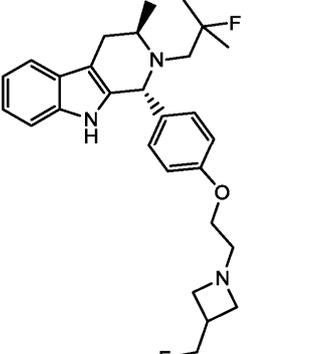
128		(1R,3R)-1-[4-[2-[3-(диформетил)азетидин-1-ил]этокси]-2,6-дифтор-фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол	0,000064	522,3
129		(1R,3R)-1-[4-[1-(3-хлорпропил)азетидин-3-ил]окси]-2,6-дифтор-фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол	0,00017	522,2
130		(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-(1-пропилазетидин-3-ил)окси-фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол	0,0000504	486,3
131		((1S,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-3-ил)метанол	0,000146	520,3

132		(1R,3R)-1-[4-(азетидин-3-илокси)-2,6-дифтор-фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол	0,00031	444,2
133		(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-1-(2-фтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол	0,000056 2	486,3
134		(1R,3R)-2-циклобутил-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол	0,000542	484,3
135		(1R,3S)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-(фторметил)-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол	0,000097 3	522,3
136		(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-2-[(3-фтороксетан-3-ил)метил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол	0,000114	518,3

137		циклогексил((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-3,4-дигидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-2(9H)-ил)метанон	0,028	540,4
138		1-[(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол-2-ил]-2,2-диметилпропан-1-он	0,000491	514,3
139		циклопропил((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-3,4-дигидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-2(9H)-ил)метанон	0,00248	498,2
140		(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-(3-метилазетидин-1-ил)этокси]фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол	0,00013	486,4
141		(1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)этокси)фенил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол	0,000151	500,2
142		(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[(2S)-2-пирролидин-1-илпропокси]фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол	0,000090	500,3

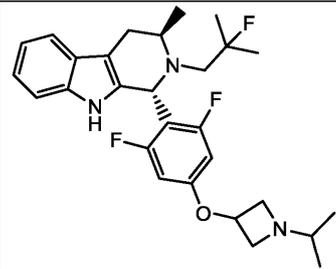
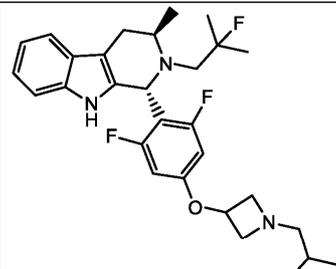
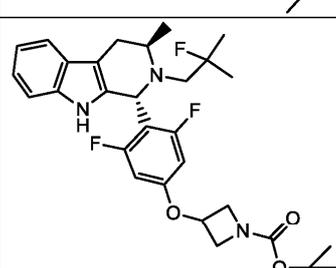
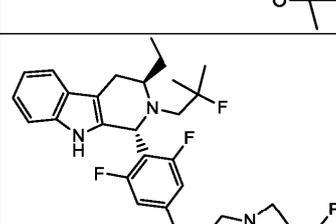
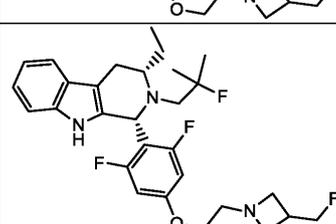


148		циклобутил-[(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол-2-ил]метанон	0,00147	512,3
149		циклопентил-[(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол-2-ил]метанон	0,00216	526,4
150		(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[(3S)-3-метилпирролидин-1-ил]этокси]фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол	0,000483	500,2
151		(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[(2R)-2-пирролидин-1-илпропокси]фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол	0,000156	500,1
152		(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[(1-пропилазетидин-3-ил)метокси]фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол	0,000362	500,3

153		(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-2-[(1-фторциклобутил)метил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-б]индол	0,000221	516,3
154		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси)фенил)-3-метил-3,4-дигидро-1H-пиридо[3,4-б]индол-2(9H)-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,0000333	520,3
155		(2R)-3-((1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-б]индол-2-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,0000799	520,3
156		(1R,3R)-1-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-б]индол	0,000335	468,3

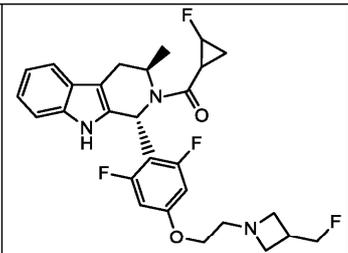
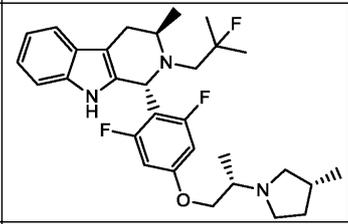
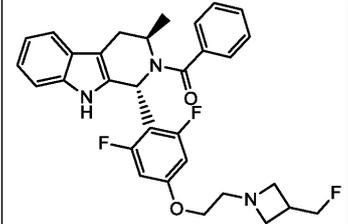
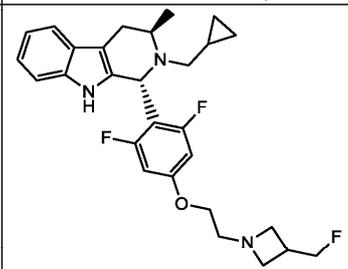
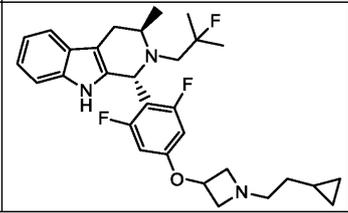
157		2-циклопропил-1-[(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-б]индол-2-ил]этанон	0,005	512,4
158		2-циклобутил-1-[(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-б]индол-2-ил]этанон	0,01	526,4
159		1-[(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-б]индол-2-ил]-2,2-дифтор-пропан-1-он	0,000147	522,3
160		(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)-3-метил-азетидин-1-ил]этокси]фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-б]индол	0,000285	518,4
161		(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-(1-метилазетидин-3-ил)окси-фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-б]индол	0,0000413	458,3

162		(1R,3R)-1-[4-(1-этилазетидин-3-ил)окси-2,6-дифтор-фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол	0,0000528	472,2
163		(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-(1-пентилазетидин-3-ил)окси-фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол	0,000457	513,9
164		(1R,3R)-1-[4-[1-(циклопропилметил)азетидин-3-ил]окси-2,6-дифтор-фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол	0,000216	498,4
165		(1R,3R)-1-[4-[1-(циклопентилметил)азетидин-3-ил]окси-2,6-дифтор-фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол	0,002	526,5
166		(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил]окси-фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол	0,000175	490,4
167		(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-(1-проп-2-инилазетидин-3-ил)окси-фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол	0,000083	482,3

168		(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-(1-изопропилазетидин-3-ил)окси-фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-в]индол	0,000122	486,4
169		(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-(1-изобутилазетидин-3-ил)окси-фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-в]индол	0,000409	400,3
170		трет-бутил-3-[3,5-дифтор-4-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-в]индол-1-ил]фенокси]азетидин-1-карбоксилат	0,001	544,3
171		(1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-этил-2-(2-фтор-2-метилпропил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-в]индол	0,000471	518,3
172		(1R,3S)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-этил-2-(2-фтор-2-метилпропил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-в]индол	0,017	518,3

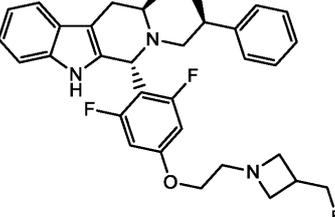
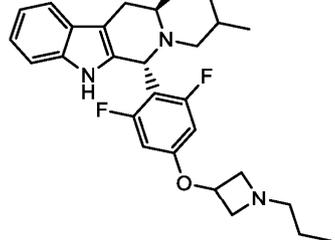
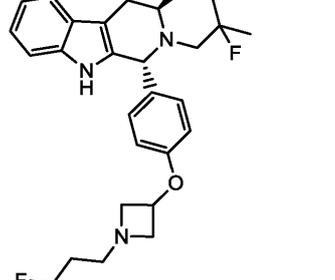
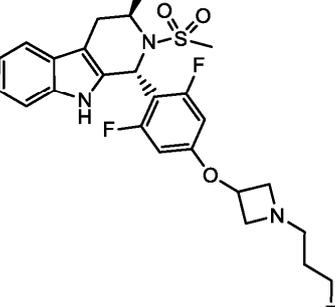
173		(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-2-[(1-метилциклобутил)метил]-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол	0,001	512,3
174		(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол	0,000285	512,2
175		(1S,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол	0,014	512,2
176		(1R,3R)-1-[4-[1-(3,3-диметоксипропил)азетидин-3-ил]окси-2,6-дифтор-фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол	0,000031	546,3
177		(1R,3R)-1-[2-фтор-4-[1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил]окси-фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол	0,000164	486,3

178		1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-в]индол	0,0005	490,2
179		(1S,3R)-1-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-2-метилсульфонил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-в]индол	0,013	472,2
180		(1R,3R)-1-(4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-2-(метилсульфонил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-в]индол	0,000222	472,2
181		1-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-3,4-дигидро-1H-пиридо[3,4-в]индол-2(9H)-ил)-3-гидрокси-2-метилпропан-1-он	0,004	516,2
182		азетидин-3-ил-[(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-в]индол-2-ил]метанон	более 0,1	513,3

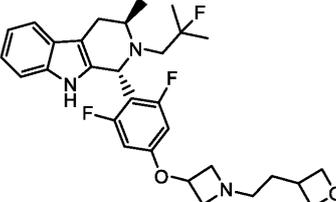
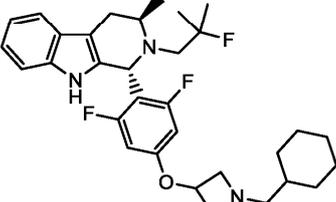
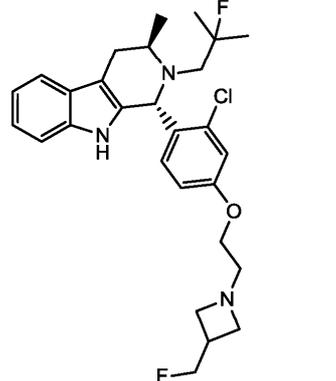
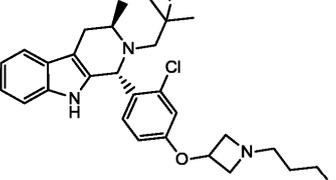
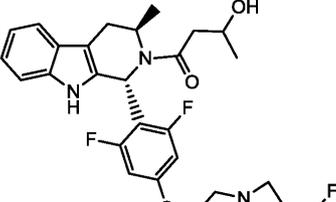
183		((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-3,4-дигидро-1H-пиридо[3,4-б]индол-2(9H)-ил)(2-фторциклопропил)метанон	0,004	516,3
184		(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[(2S)-2-[(3R)-3-метилпирролидин-1-ил]пропокси]фенил]-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-б]индол	0,000494	514,4
185		[(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси]фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-б]индол-2-ил]-фенилметанон	0,014	534,2
186		(1R,3R)-2-(циклопропилметил)-1-[2,6-дифтор-4-[2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси]фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-б]индол	0,002	484,4
187		(1R,3R)-1-[4-[1-(2-циклопропилэтил)азетидин-3-ил]окси]-2,6-дифтор-фенил]-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-б]индол	0,001	512,4

188		(1R,3R)-1-[4-(1-аллилазетидин-3-ил)окси-2,6-дифтор-фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-в]индол	0,000128	484,3
189		(1R,3R)-1-[4-[1-(циклобутилметил)азетидин-3-ил]окси-2,6-дифтор-фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-в]индол	0,001	512,3
190		(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-(1-изопентилазетидин-3-ил)окси-фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-в]индол	0,002	514,3
191		(1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(2-метилбутил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-в]индол	0,000267	514,3
192		(1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(пентан-2-ил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-в]индол	0,001	514,3
193		(1R,3R)-1-[4-(1-циклобутилазетидин-3-ил)окси-2,6-дифтор-фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-в]индол	0,000484	498,3

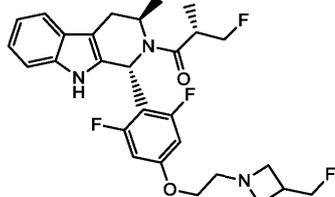
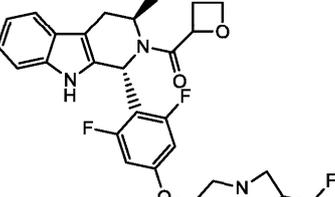
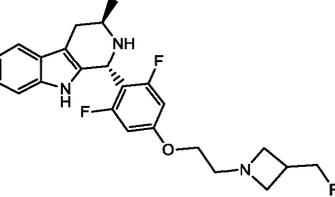
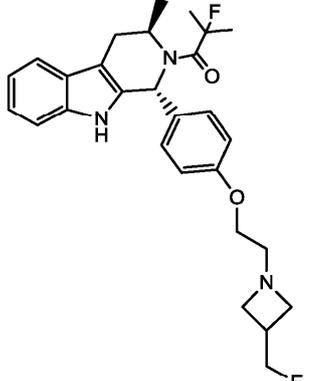
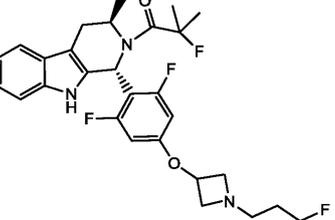
194		(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил]окси-фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4- <i>b</i> ]индол	0,000077	500,2
195		(1R,3R)-1-[4-(1-циклопропилазетидин-3-ил)окси-2,6-дифтор-фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4- <i>b</i> ]индол	0,000165	484,3
196		(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил]сульфанил-фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4- <i>b</i> ]индол	0,000271	520,3
197		(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-2-изобутил-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4- <i>b</i> ]индол	0,001	486,2
198		(1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-2-((R)-2-фенилпропил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол	0,002	548,1

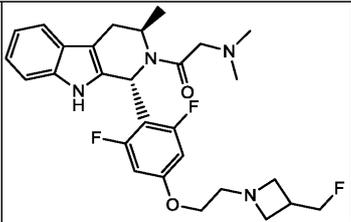
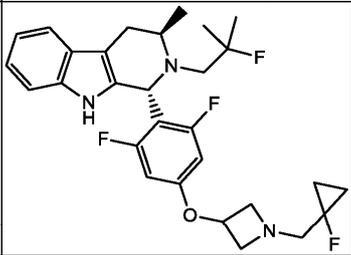
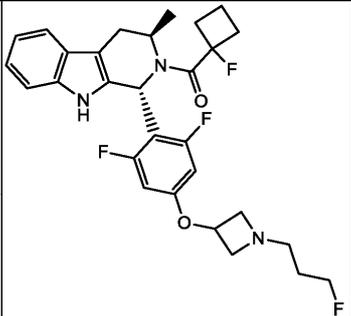
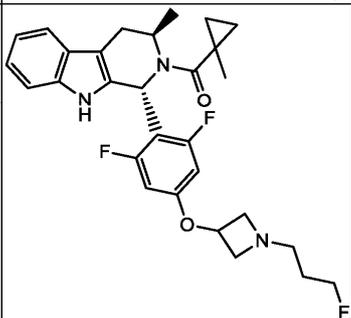
199		(1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(4-фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-2-((S)-2-фенилпропил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-б]индол	0,00232	548,3
200		(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-(1-пропилазетидин-3-ил)окси-фенил]-2-изобутил-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-б]индол	0,000408	468,3
201		(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-1-[4-[1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил]оксифенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-б]индол	0,000315	
202		(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил]окси-фенил]-3-метил-2-метилсульфонил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-б]индол	0,0001	508,2

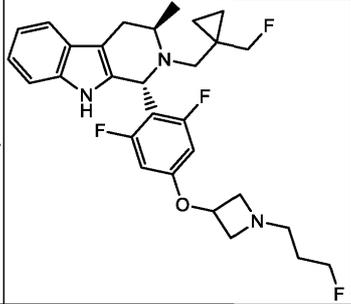
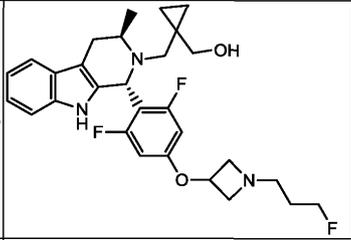
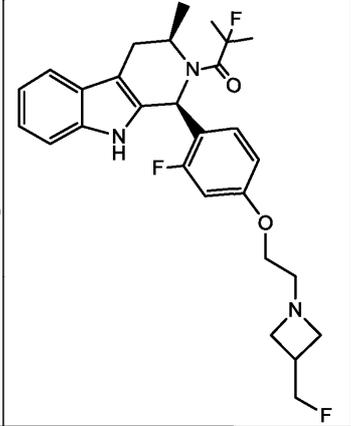
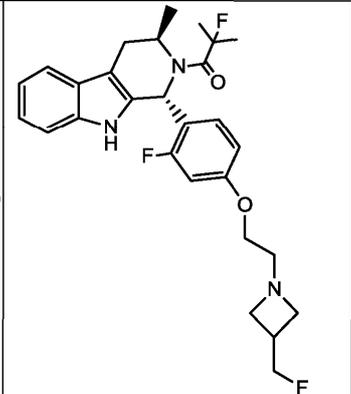


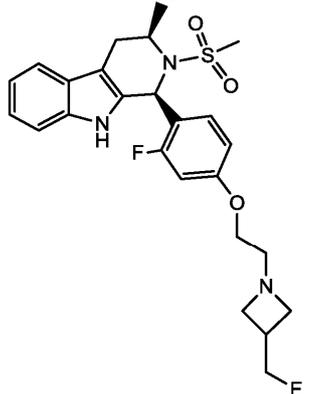
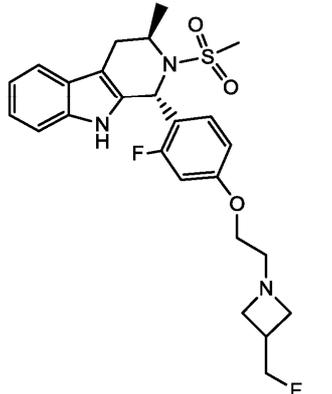
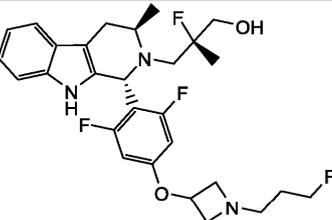
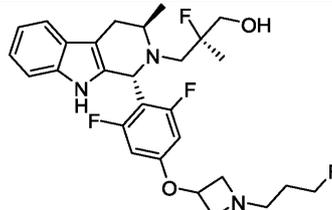
208		(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-[2-(оксетан-3-ил)этил]азетидин-3-ил]окси-фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-б]индол	0,000066	528,3
209		(1R,3R)-1-[4-[1-(циклогексилметил)азетидин-3-ил]окси-2,6-дифтор-фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-б]индол	0,008	540,3
210		(1R,3R)-1-[2-хлор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этоксифенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-б]индол	0,0001	503,2
211		(1R,3R)-1-[2-хлор-4-[1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил]окси-фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-б]индол	0,0002	503,2
212		1-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этоксифенил)-3-метил-3,4-дигидро-1H-пиридо[3,4-б]индол-2(9H)-ил)-3-гидроксибутан-1-он	0,001	538,2

213		[(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-в]индол-2-ил]-(оксетан-3-ил)метанон	0,004	514,2
214		[(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-в]индол-2-ил]-(тиетан-3-ил)метанон	0,004	530,2
215		(R)-1-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-в]индол-2-ил)-3-фтор-2-метилпропан-1-он	0,000335	518,3
216		(1R,3R)-2-(циклопентилметил)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-в]индол	0,001	512,4
217		(1R,3R)-1-[4-[1-[(4,4-дифторциклогексил)метил]азетидин-3-ил]окси-2,6-дифтор-фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-в]индол	0,002	576,3

218		(S)-1-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-3-фтор-2-метилпропан-1-он	0,000402	518,3
219		((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)(оксетан-2-ил)метанон	0,035	514,2
220		(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол	0,007	430,2
221		2-фтор-1-((1R,3R)-1-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол-2-ил]-2-метилпропан-1-он	0,18	482,3
222		1-((1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил]окси-фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол-2-ил]-2-фтор-2-метилпропан-1-он	0,0004	518,2

223		1-[(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-в]индол-2-ил]-2-(диметиламино)этанон	0,038	515,2
224		(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-[(1-фторциклопропил)метил]азетидин-3-ил]окси-фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-в]индол	0,000316	516,2
225		[(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил]окси-фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-в]индол-2-ил]-(1-фторциклобутил)метанон	0,001	530,1
226		[(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил]окси-фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-в]индол-2-ил]-(1-метилциклопропил)метанон	0,002	512,1

227		(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил]окси-фенил]-2-[[1-(фторметил)циклопропил]метил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-в]индол	0,00017	516,1
228		[1-[[[(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил]окси-фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-в]индол-2-ил]метил]циклопропил]метанол	0,001	514,2
229		2-фтор-1-[(1S,3R)-1-[2-фтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-в]индол-2-ил]-2-метилпропан-1-он	0,025	500,2
230		2-фтор-1-[(1R,3R)-1-[2-фтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-в]индол-2-ил]-2-метилпропан-1-он	0,000068	500,2

231		(1S,3R)-1-[2-фтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-2-метилсульфонил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол	0,024	490,2
232		(1R,3R)-1-[2-фтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-2-метилсульфонил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол	0,000192	490,2
233		3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,000133	520,3
234		3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,00018	520,3

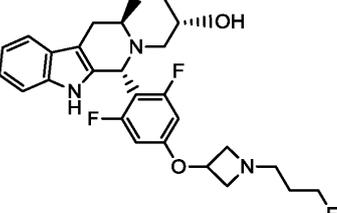
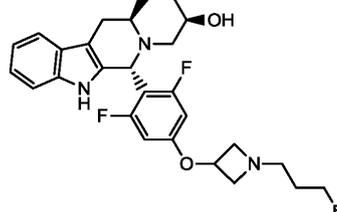
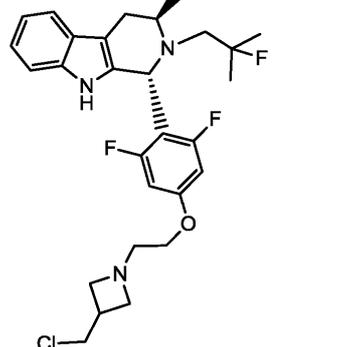
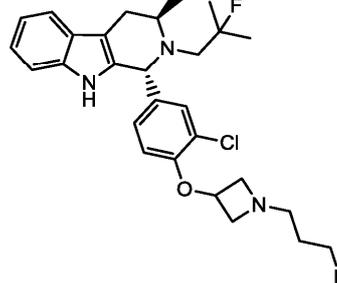
235		2-фтор-1-[(1S,3R)-1-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол-2-ил]-2-метилпропан-1-он	0,024	482,3
236		(1R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол	0,000182	490,2
237		(1S)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол	0,046	490,2
238		[(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил]окси-фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол-2-ил]-(1-фторциклопропил)метанон	0,000244	516,1
239		(1R,3R)-6-хлор-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол	0,00156	538,1
240		(1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-7-фтор-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол	0,000261	522,2

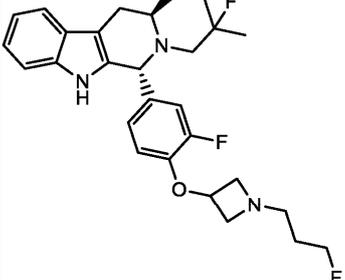
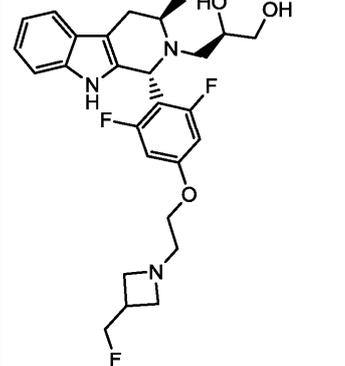
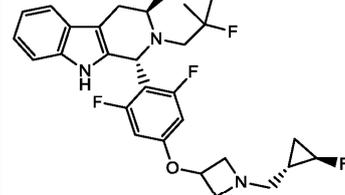
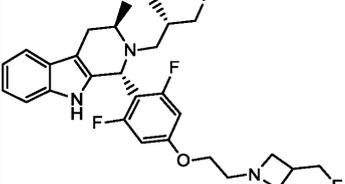
241		пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-6-фтор-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол	0,000381	522,3
242		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-6-фтор-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол	0,00542	522,3
243		(1-(((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-2-ил)метил)циклопропил)метанол	0,002	514,2
244		(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-6-хлор-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол	0,063	538,1
245		(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-6-фтор-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол	0,035	522,3

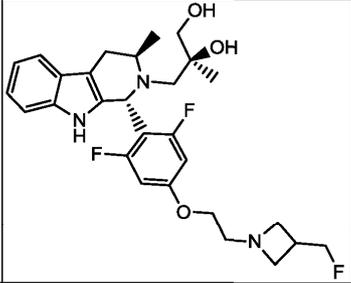
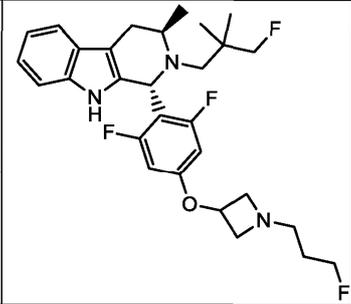
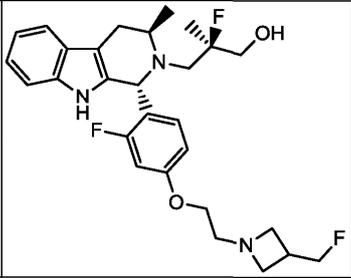
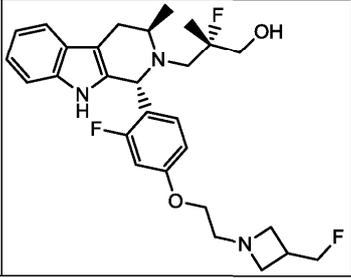
246		(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил]окси-фенил]-3-метил-2-[(3-метилоксетан-3-ил)метил]-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-б]индол	0,000358	536,1
247		(1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-5-фтор-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-б]индол	0,00434	522,2
248		(1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-7-фтор-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-б]индол	0,000518	522,2
249		(1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-5-фтор-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-б]индол	0,000511	522,2
250		(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-1-[4-[2-[(3R)-3-(фторметил)пирролидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-б]индол	0,000275	482,2
251		(1S,3S)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-5-фтор-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-б]индол	0,021	522,2

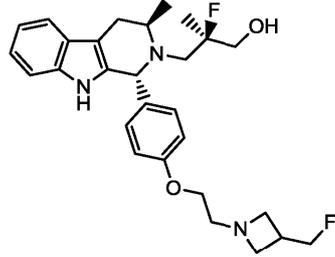
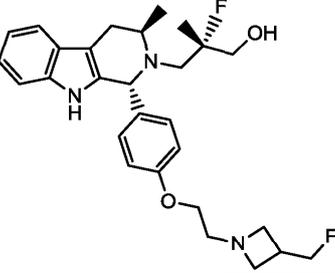
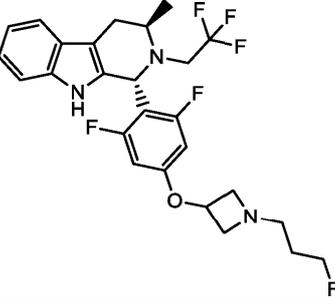
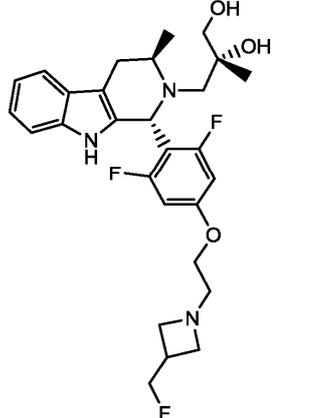
252		(1S,3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-7-фтор-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-б]индол	0,05	522,3
253		(1S,3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-5-фтор-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-б]индол	0,035	522,2
254		2-[(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-б]индол-2-ил]-N,N-диметил-ацетамид	0,04	515,2
255		3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-б]индол-2-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,000010	520,2
256		(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-1-[4-[1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил]окси-2-метил-фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-б]индол	0,00169	

257		(1R)-1-(2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3,3-диметил-4,9-дигидро-1H-пиридо[3,4-b]индол	0,00109	518,3
258		(S)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол	0,031	518,3
259		(1R,3R)-1-[4-[1-[(3,3-дифторциклобутил)метил]азетидин-3-ил]окси-2,6-дифтор-фенил]-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол	0,000444	538,3
260		(1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-8-фтор-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол	0,000881	522,3
261		(1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-8-фтор-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол	0,00028	522,3
262		(1S,3S)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-8-фтор-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол	0,026	522,3

263		(S)-1-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)пропан-2-ол	0,000359	488,3
264		(R)-1-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)пропан-2-ол	0,000969	488,3
265		(1R,3R)-1-[4-[2-[3-(хлорметил)азетидин-1-ил]этокси]-2,6-дифтор-фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол	0,0017	521,2
266		(1R,3R)-1-[3-хлор-4-[1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил]окси-фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол	0,01	503,2

267		(1R,3R)-1-[3-фтор-4-[1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил]окси-фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол	0,000744	486,3
268		(2R)-3-[(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол-2-ил]пропан-1,2-диол	0,008	504,2
269		(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]метил]азетидин-3-ил]окси-фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол	0,001	516,3
270		(1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-2-((S)-3-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол	0,000459	504,3

271		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропан-1,2-диол	0,005	518,3
272		(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил]окси-фенил]-2-(3-фтор-2,2-диметилпропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол	0,000685	518,3
273		(R)-2-фтор-3-((1R,3R)-1-(2-фтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропан-1-ол	0,00028	502,2
274		(S)-2-фтор-3-((1R,3R)-1-(2-фтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропан-1-ол	0,000253	524,1

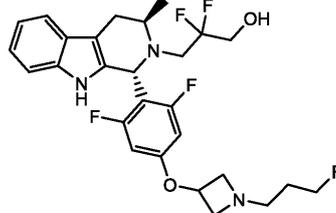
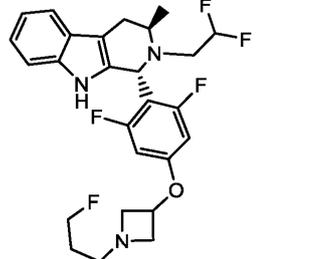
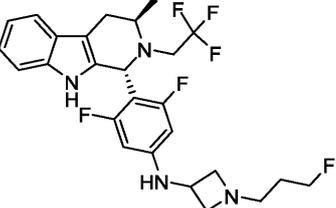
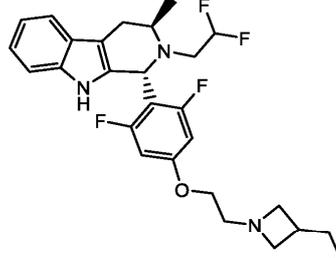
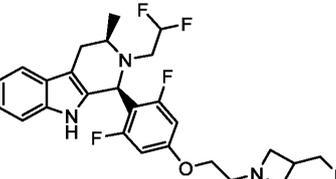
275		(R)-2-фтор-3-((1R,3R)-1-(4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-б]индол-2-ил)-2-метилпропан-1-ол	0,000166	484,2
276		(S)-2-фтор-3-((1R,3R)-1-(4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-б]индол-2-ил)-2-метилпропан-1-ол	0,000309	484,2
277		(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил]окси-фенил]-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-б]индол	0,000090	512,2
278		(2R)-3-[(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-б]индол-2-ил]-2-метилпропан-1,2-диол	0,00031	518,3

279		(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-1-(3-фтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол	0,00016	486,3
280		(1S,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-1-(3-фтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол	0,006	486,3
281		(1R,3R)-1-(2,3-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол	0,000183	504,3
282		(1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(((1S,2S)-2-фторциклопропил)метил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол	0,001	516,3
283		1-[(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил]окси-фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол-2-ил]пропан-2-он	0,001	486,3
284		3-[(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил]окси-фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол-2-ил]-2,2-диметилпропан-1-ол	0,000382	516,3

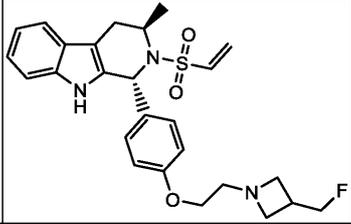
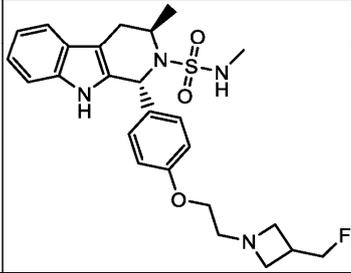
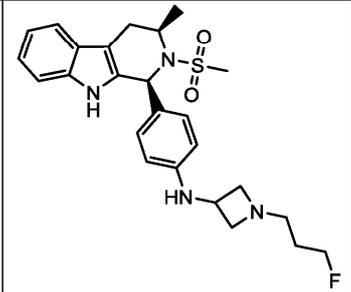
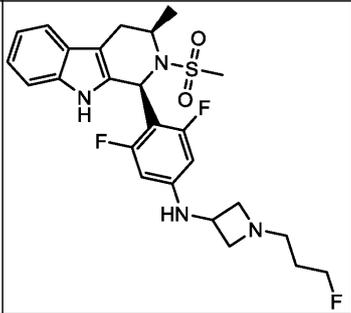
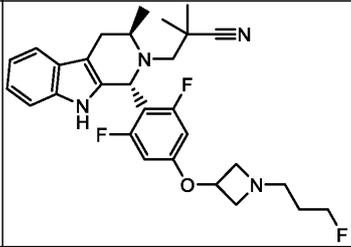
285		(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил]окси-фенил]-2-этилсульфонил-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4- <i>b</i> ]индол	0,002	522,1
286		3-[(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-2-ил]-2,2-дифтор-пропан-1-ол	0,0000978	524,1
287		3-[(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-2-ил]-2,2-диметилпропан-1-ол	0,001	516,3
288		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)амино)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-2-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,0000528	519,3
289		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)амино)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-2-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,000199	519,3

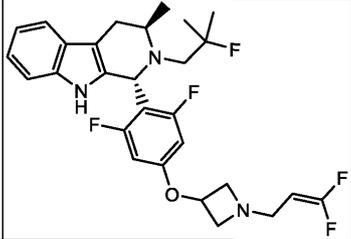
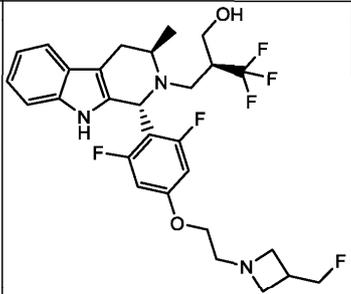
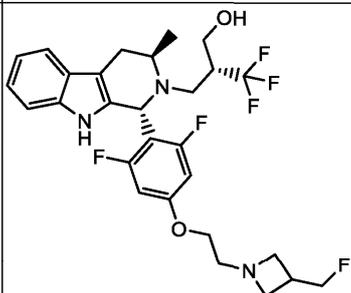
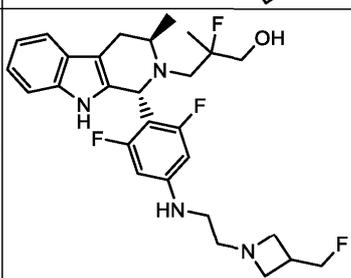
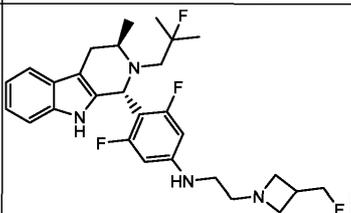
290		(R)-2-фтор-3-((1R,3R)-1-(2-фтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)амино)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропан-1-ол	0,000497	501,3
291		(S)-2-фтор-3-((1R,3R)-1-(2-фтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)амино)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропан-1-ол	0,00013	501,3
292		(R)-2-фтор-3-((1R,3R)-1-(4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)амино)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропан-1-ол	0,002	483,3
293		(S)-2-фтор-3-((1R,3R)-1-(4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)амино)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропан-1-ол	0,00015	483,3
294		3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол		520,3
295		1-((1S,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)пропан-2-он	0,021	486,2

296		3,5-дифтор-N-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этил)-4-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)анилин	0,0002	511,2
297		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-N,N,2-триметилпропанамид	0,018	543,3
298		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-N,N,2-триметилпропанамид	0,005	543,3
299		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота	0,003	516,2
300		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота	0,001	516,2
301		(1R,3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-(фторметил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол	0,000088 1	522,2

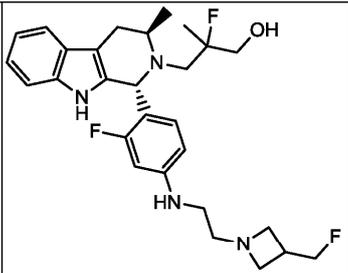
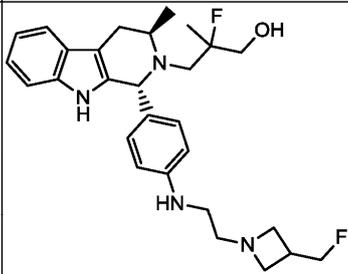
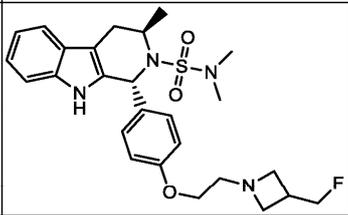
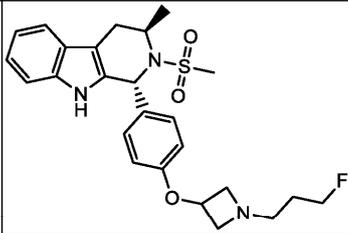
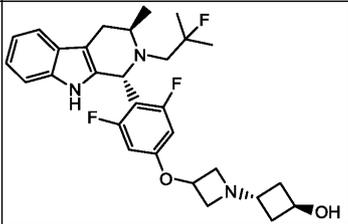
302		3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-3-метил-3,4-дигидро-1H-пиридо[3,4-б]индол-2(9H)-ил)-2,2-дифторпропан-1-ол	0,00012	524,1
303		(1R,3R)-2-(2,2-дифторэтил)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил]окси-фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-б]индол	0,000048 2	494,2
304		N-(3,5-дифтор-4-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-б]индол-1-ил)фенил)-1-(3-фторпропил)азетидин-3-амин	0,000224	511,2
305		(1R,3R)-2-(2,2-дифторэтил)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-б]индол	0,000216	494,2
306		(1S,3R)-2-(2,2-дифторэтил)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-б]индол	0,003	494,2

307		(1R,3R)-1-[4-[1-(3,3-дифторциклобутил)азетидин-3-ил]окси-2,6-дифтор-фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4- <i>b</i> ]индол	0,000193	534,1
308		(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-[(E)-3-фтораллил]азетидин-3-ил]окси-фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4- <i>b</i> ]индол	0,000127	502,3
309		(1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-3-метил-2-(2-(метилсульфонил)пропил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол	0,006	550,3
310		1-(3-фторпропил)-N-[4-[(1R,3R)-3-метил-2-метилсульфонил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-1-ил]фенил]азетидин-3-амин	0,000708	471,2
311		N-[3,5-дифтор-4-[(1R,3R)-3-метил-2-метилсульфонил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-1-ил]фенил]-1-(3-фторпропил)азетидин-3-амин	0,000248	507,2

312		(1R,3R)-1-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-2-винилсульфонил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол	0,002	484,1
313		(1R,3R)-1-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-N,3-диметил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол-2-сульфонамид	0,001	487,4
314		1-(3-фторпропил)-N-[4-[(1S,3R)-3-метил-2-метилсульфонил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол-1-ил]фенил]азетидин-3-амин	0,009	471,3
315		N-[3,5-дифтор-4-[(1S,3R)-3-метил-2-метилсульфонил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол-1-ил]фенил]-1-(3-фторпропил)азетидин-3-амин	0,002	507,1
316		3-[(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил]окси-фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол-2-ил]-2,2-диметилпропаннитрил	0,0000724	511,2

317		(1R,3R)-1-[4-[1-(3,3-дифтораллил)азетидин-3-ил]окси-2,6-дифтор-фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4- <i>b</i> ]индол	0,000181	520,1
318		(S)-2-(((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-2-ил)метил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол	0,001	556,2
319		(R)-2-(((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-2-ил)метил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол	0,00043	556,2
320		3-(((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этил)амино)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-2-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,00027	519,2
321		3,5-дифтор-N-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этил]-4-(((1R,3R)-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-1-ил)анилин	0,000222	503,2

322		3-фтор-N-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этил]-4-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол-1-ил]анилин	0,0000253	485,2
323		N-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этил]-4-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол-1-ил]анилин	0,000215	467,2
324		(1R,3R)-2-этилсульфонил-1-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол	0,000198	486,2
325		N-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этил]-4-[(1R,3R)-3-метил-2-метилсульфонил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол-1-ил]анилин	0,001	471,1
326		3,5-дифтор-N-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этил]-4-[(1R,3R)-3-метил-2-метилсульфонил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол-1-ил]анилин	0,000305	507,2

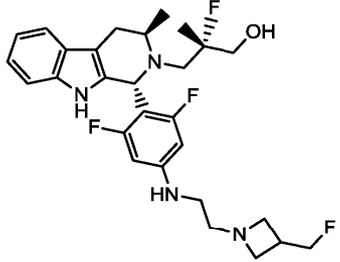
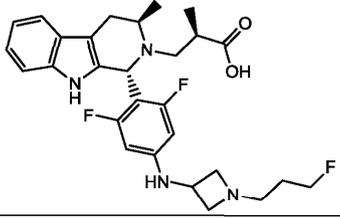
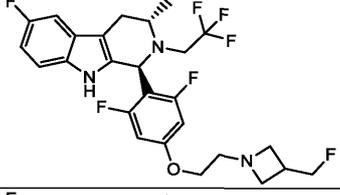
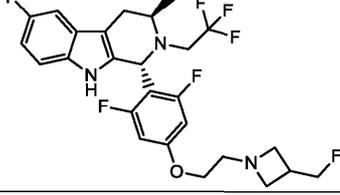
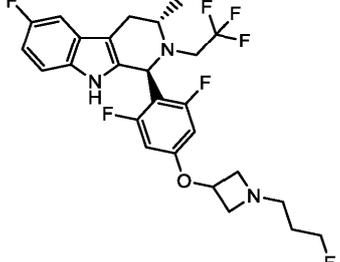
327		2-фтор-3-((1R,3R)-1-(2-фтор-4-((2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этил)амино)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропан-1-ол	0,000347	501,2
328		2-фтор-3-((1R,3R)-1-(4-((2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этил)амино)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропан-1-ол	0,000167	483,3
329		(1R,3R)-1-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этоксифенил]-N,N,3-триметил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол-2-сульфонамид	0,001	523,1
330		(1R,3R)-1-[4-[1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил]оксифенил]-3-метил-2-метилсульфонил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол	0,002	472,2
331		3-[3-[3,5-дифтор-4-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол-1-ил]фенокси]азетидин-1-ил]циклобутанол	0,000236	514,2

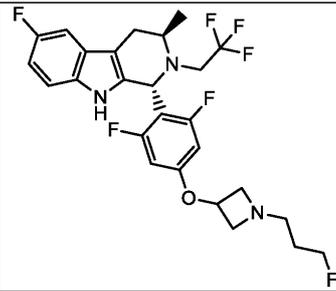
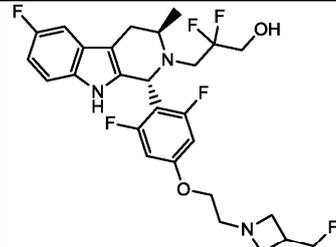
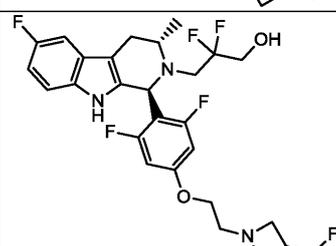
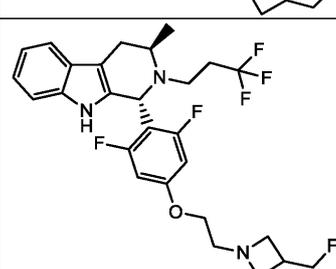
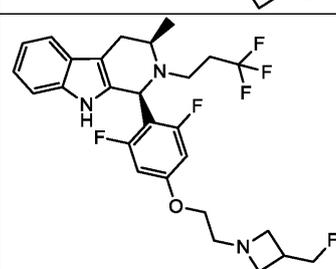
332		(1R,3R)-1-(4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-2-((S)-изопропилсульфинил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол	0,008	484,2
333		(1R,3R)-1-(4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-2-((R)-изопропилсульфинил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол	0,048	484,2
334		(1S,3s)-3-(3-(3,5-дифтор-4-((1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенокси)азетидин-1-ил)циклобутанол	0,00013	514,2
335		(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(5-фторпентил)азетидин-3-ил]окси-фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол	0,000442	532,3
336		(1R,3R)-1-[3,5-дифтор-4-[1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил]окси-фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол	0,000263	504,3

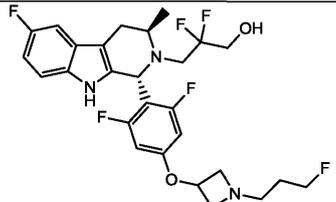
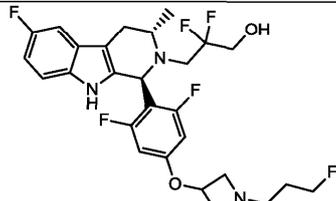
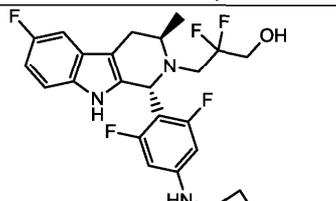
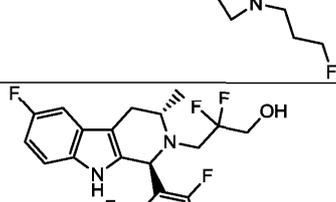
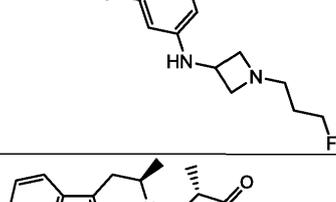
337		(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(4-фторбутил)азетидин-3-ил]окси-фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-в]индол	0,000387	518,3
338		(1R,3R)-1-[3,5-дифтор-4-[1-(5-фторпентил)азетидин-3-ил]окси-фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-в]индол	0,001	532,2
339		(1R,3R)-1-[2,5-дифтор-4-[1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил]окси-фенил]-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-в]индол	0,001	504,2
340		3-[(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил]амино]фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-в]индол-2-ил]-2,2-дифтор-пропан-1-ол	0,000203	523,2
341		3-[(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этиламино]фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-в]индол-2-ил]-2,2-дифтор-пропан-1-ол	0,000348	545,2

342		(1S,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-1-(5-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)пирозин-2-ил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-б]индол	0,000619	470,3
343		(1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)-3-метилазетидин-3-ил)окси)фенил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-б]индол	0,0002	518,3
344		2-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-б]индол-1-ил]-5-[1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил]окси-бензонитрил	0,000347	493,3
345		4-((1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-б]индол-1-ил)-1-(3-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)пропил)пиридин-2(1H)-он	0,0123	483,3
346		[4-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метил-пропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-б]индол-1-ил]фенил]-[1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил]метанон	0,000399	480,2

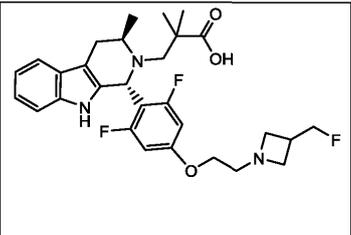
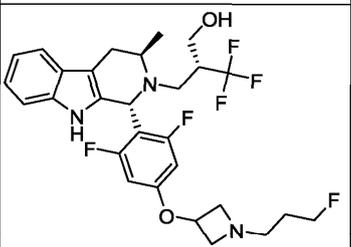
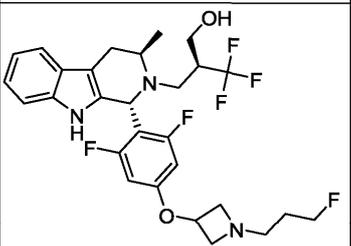
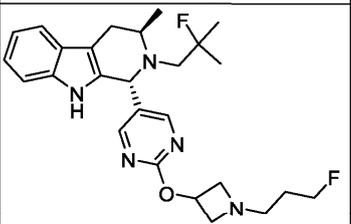
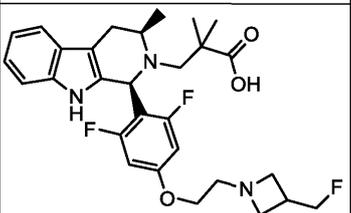
347		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2Н-пиридо[3,4-в]индол-2-ил)-2-метилпропанамид	0,014	515,3
348		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2Н-пиридо[3,4-в]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота	0,001	516,2
349		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2Н-пиридо[3,4-в]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота	0,00203	515,2
350		3-[1-[2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил]окси-фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-в]индол-2-ил]-2-метилпропановая кислота	0,014	516,2
351		3-[1-[2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил]окси-фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-в]индол-2-ил]-2-метилпропановая кислота	0,033	516,2
352		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этил)амино)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2Н-пиридо[3,4-в]индол-2-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,000685	519,3

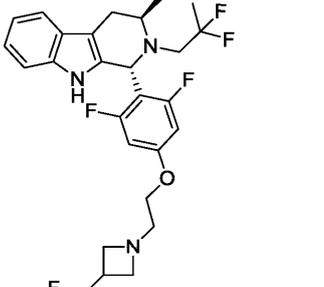
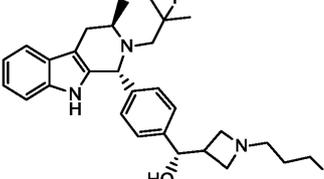
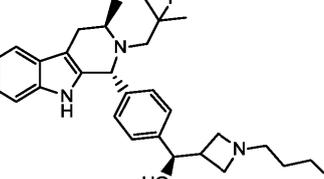
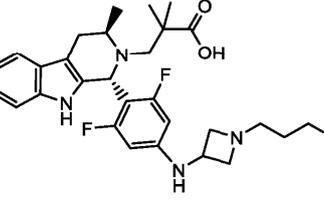
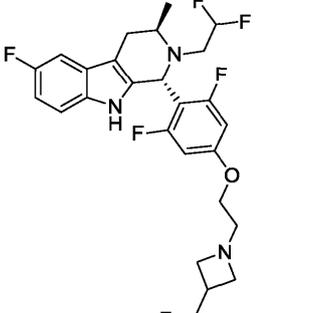
353		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этил)амино)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,000033	519,3
354		(2R)-3-((1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[[1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил]амино]фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-метилпропановая кислота	0,001	514,2
355		(1S,3S)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-6-фтор-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол	0,0292	530,2
356		(1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-6-фтор-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол	0,000509	530,2
357		(1S,3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-6-фтор-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол	0,0261	529,5

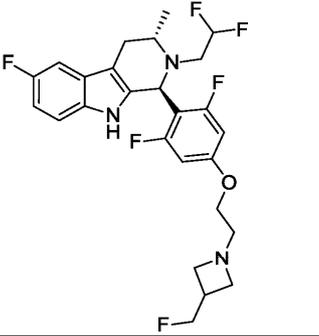
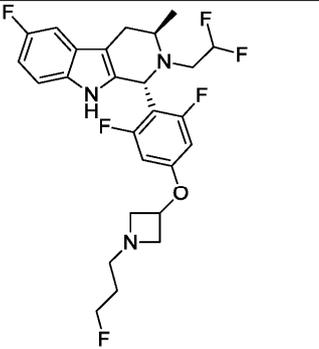
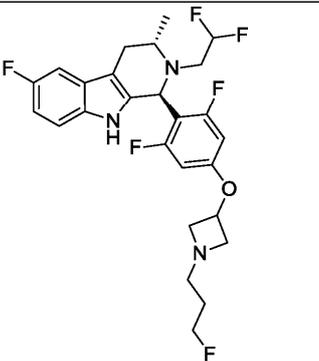
358		(1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-6-фтор-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-б]индол	0,000417	529,5
359		3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-б]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ол	0,000552	541,5
360		3-((1S,3S)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-б]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ол	0,009	541,5
361		(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-2-(3,3,3-трифторпропил)-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-б]индол	0,003	525,5
362		(1S,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-2-(3,3,3-трифторпропил)-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-б]индол	более 0,1	526,2

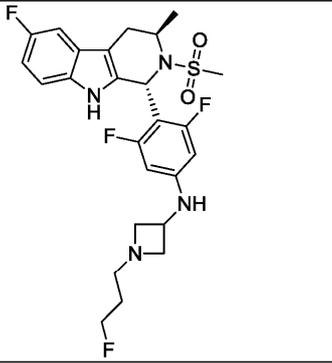
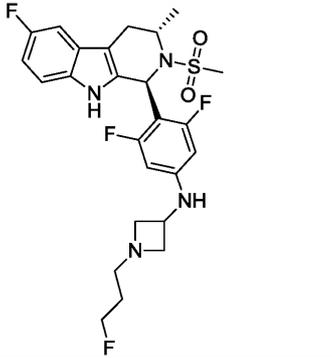
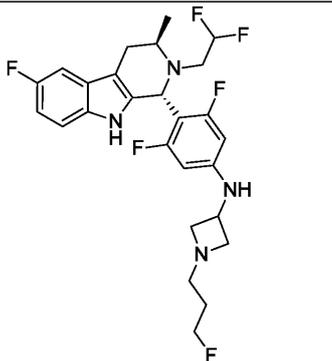
363		3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ол	0,000166	542,1
364		3-((1S,3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ол	0,009	542,1
365		3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)амино)фенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ол	0,000233	563,2
366		3-((1S,3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)амино)фенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ол	0,004	563,2
367		(2S)-3-[(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[[1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил]амино]фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол-2-ил]-2-метилпропановая кислота	0,008	515,3

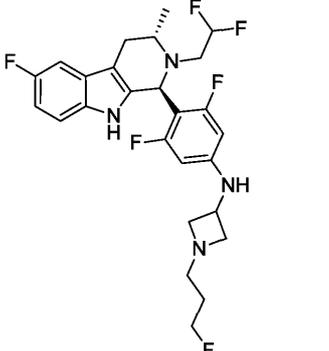
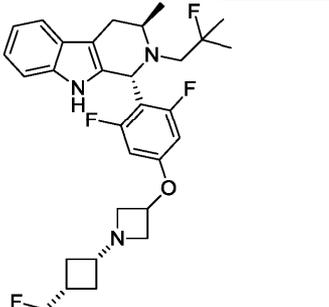
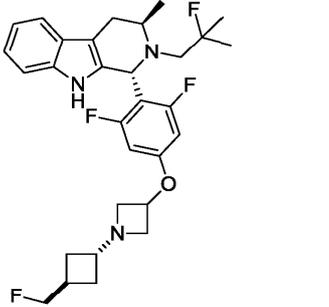
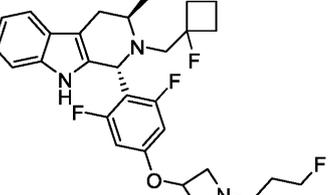
368		3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,000546	538,3
369		3-((1S,3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,024	538,3
370		3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,000203	538,3
371		3-((1S,3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,009	538,3
372		N-(3,5-дифтор-4-((1R,3R)-6-фтор-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)-1-(3-фторпропил)азетидин-3-амин	0,000198	529,2
373		N-(3,5-дифтор-4-((1S,3S)-6-фтор-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)-1-(3-фторпропил)азетидин-3-амин	0,018	529,2

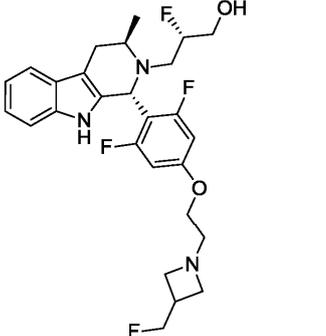
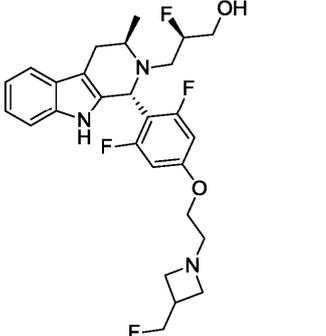
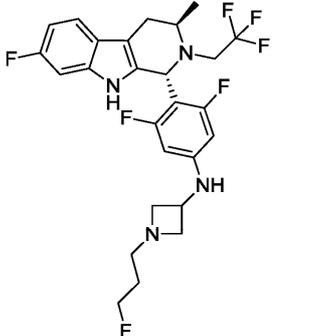
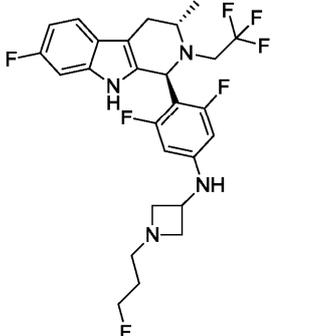
374		3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2Н-пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-2-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	0,00155	530,3
375		(R)-2-(((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2Н-пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-2-ил)метил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол	0,000764	556,2
376		(S)-2-(((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2Н-пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-2-ил)метил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол	0,001	556,2
377		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2-(2-фтор-2-метилпропил)-1-(2-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)пиримидин-5-ил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол	0,0005	470,3
378		3-[(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-1-[2,6-дифтор-4-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-2-ил]-2,2-диметилпропановая кислота	0,028	530,3

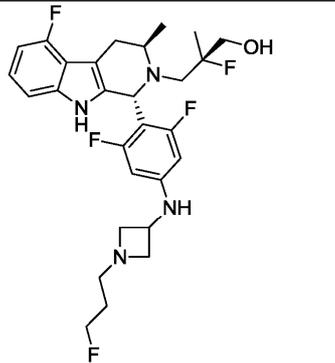
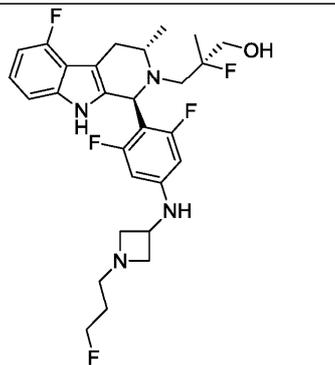
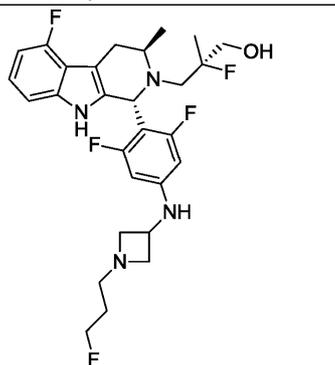
379		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-2-(2,2-дифторпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол	0,00028	508,2
380		(S)-4-(((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-1-ил)фенил)(1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)метанол	0,000188	482,3
381		(R)-4-(((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-1-ил)фенил)(1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)метанол	0,000605	482,3
382		3-(((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)амино)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-2-ил)-2,2-диметилпропановая кислота	0,00101	528,2
383		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(2,2-дифторэтил)-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-1-ил)этокси)фенил)-2-(2,2-дифторэтил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол	0,00028	512,2

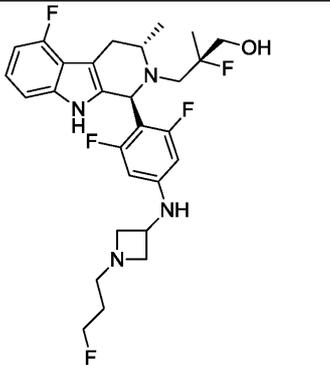
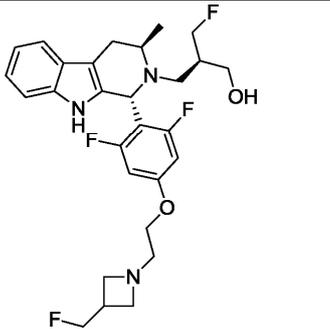
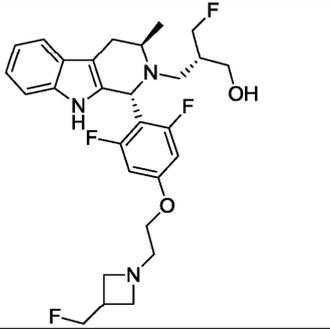
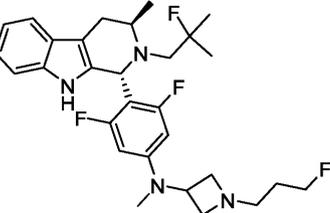
384		(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(4-фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-2-(2,2-дифторэтил)-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол	0,029	512,2
385		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-2-(2,2-дифторэтил)-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол	0,000074	512,2
386		(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-2-(2,2-дифторэтил)-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол	0,023	512,2

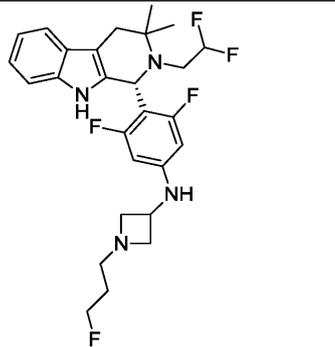
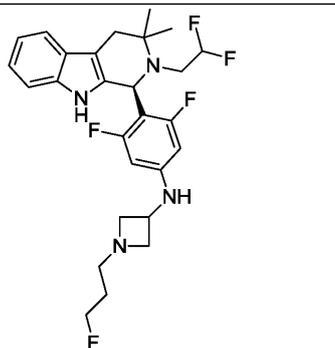
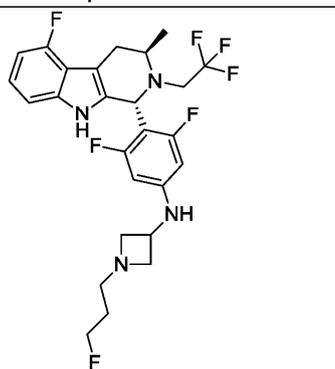
387		<i>N</i> -(3,5-дифтор-4-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-6-фтор-3-метил-2-(метилсульфонил)-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-1-ил)фенил)-1-(3-фторпропил)азетидин-3-амин	0,000149	525,2
388		<i>N</i> -(3,5-дифтор-4-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-6-фтор-3-метил-2-(метилсульфонил)-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-1-ил)фенил)-1-(3-фторпропил)азетидин-3-амин	0,019	525,2
389		<i>N</i> -(4-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2-(2,2-дифторэтил)-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-1-ил)-3,5-дифторфенил)-1-(3-фторпропил)азетидин-3-амин	0,000056	511,2

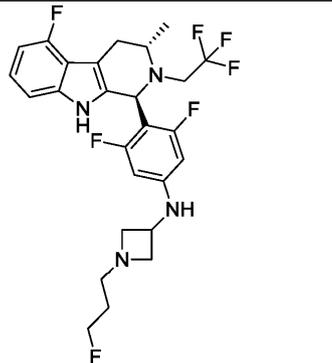
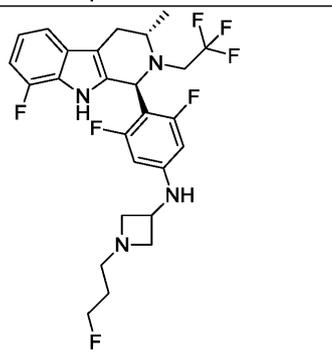
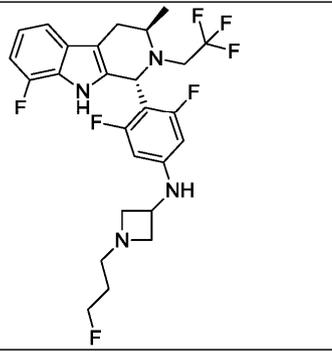
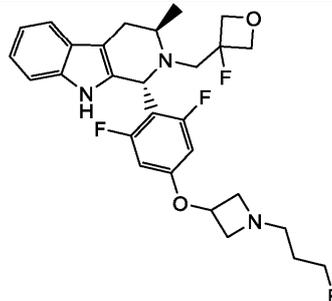
390		N-(4-((1S,3S)-2-(2,2-дифторэтил)-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-1-ил)-3,5-дифторфенил)-1-(3-фторпропил)азетидин-3-амин	0,0097	511,2
391		(1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1- <i>цис</i> -(3-(фторметил)циклобутил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол	0,00015	530,3
392		(1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1- <i>транс</i> -(3-(фторметил)циклобутил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол	0,00044	530,3
393		(1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-2-((1-фторциклобутил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол	0,000142	516,3

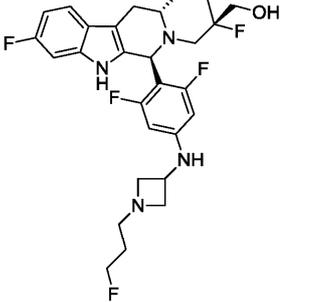
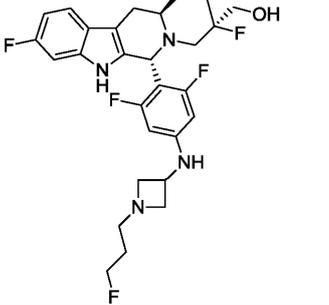
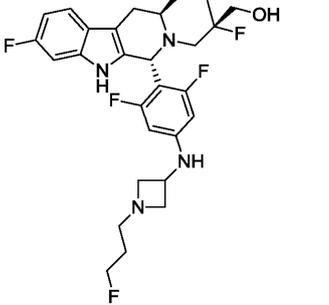
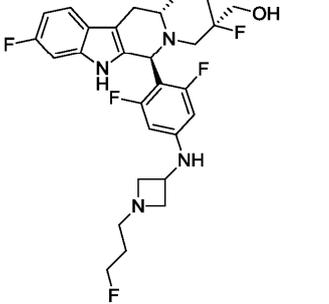
394		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-3,4-дигидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-2(9H)-ил)-2-фторпропан-1-ол	0,00023	506,2
395		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-3,4-дигидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-2(9H)-ил)-2-фторпропан-1-ол	0,000053	506,2
396		N-(3,5-дифтор-4-((1R,3R)-7-фтор-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)-1-(3-фторпропил)азетидин-3-амин	0,00011	529,2
397		N-(3,5-дифтор-4-((1S,3S)-7-фтор-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)-1-(3-фторпропил)азетидин-3-амин	0,033	529,2

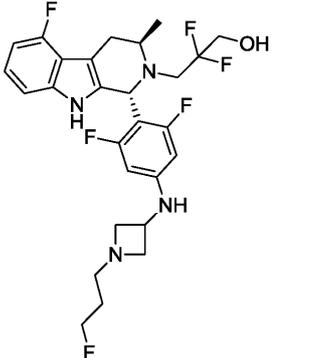
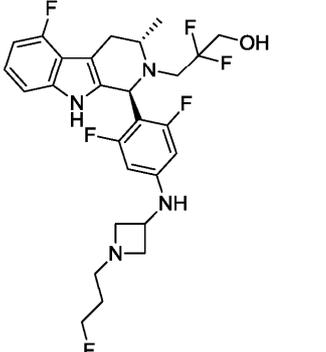
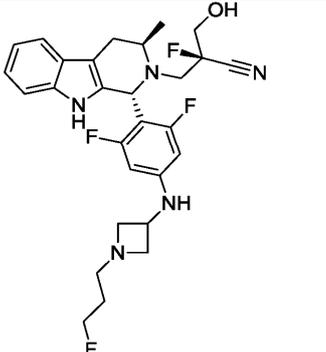
398		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)амино)фенил)-5-фтор-3-метил-3,4-дигидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-2(9H)-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,00011	537,3
399		(R)-3-((1S,3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)амино)фенил)-5-фтор-3-метил-3,4-дигидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-2(9H)-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,0011	537,3
400		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)амино)фенил)-5-фтор-3-метил-3,4-дигидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-2(9H)-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,000023	537,3

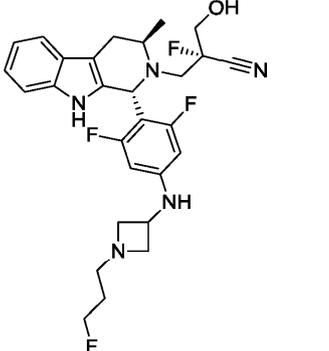
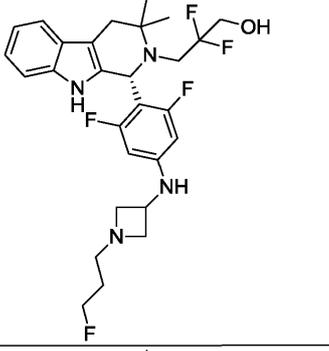
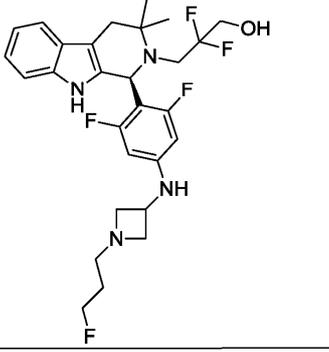
401		(S)-3-((1S,3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)амино)фенил)-5-фтор-3-метил-3,4-дигидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-2(9H)-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,0024	537,3
402		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-3,4-дигидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-2(9H)-ил)-2-(фторметил)пропан-1-ол	0,000032	520,3
403		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-3,4-дигидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-2(9H)-ил)-2-(фторметил)пропан-1-ол	0,00013	520,3
404		N-(3,5-дифтор-4-((1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)-1-(3-фторпропил)-N-метилазетидин-3-амин	0,000745	517,3

405		(R)-N-(4-(2-(2,2-дифторэтил)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-1-ил)-3,5-дифторфенил)-1-(3-фторпропил)азетидин-3-амин	0,00023	517,3
406		(S)-N-(4-(2-(2,2-дифторэтил)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-1-ил)-3,5-дифторфенил)-1-(3-фторпропил)азетидин-3-амин	0,0018	507,3
407		N-(3,5-дифтор-4-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-5-фтор-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-1-ил)фенил)-1-(3-фторпропил)азетидин-3-амин	0,00012	529,2

408		N-(3,5-дифтор-4-((1S,3S)-5-фтор-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-1-ил)фенил)-1-(3-фторпропил)азетидин-3-амин	0,0063	529,2
409		N-(3,5-дифтор-4-((1S,3S)-8-фтор-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-1-ил)фенил)-1-(3-фторпропил)азетидин-3-амин	0,026	529,2
410		N-(3,5-дифтор-4-((1R,3R)-8-фтор-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-1-ил)фенил)-1-(3-фторпропил)азетидин-3-амин	0,00012	529,2
411		(1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(1-(3-фторпропил)азетидин-3-илокси)фенил)-2-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол	0,00007	518,3

412		(S)-3-((1S,3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)амино)фенил)-7-фтор-3-метил-3,4-дигидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-2(9H)-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,0013	537,3
413		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)амино)фенил)-7-фтор-3-метил-3,4-дигидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-2(9H)-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,000018	537,3
414		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)амино)фенил)-7-фтор-3-метил-3,4-дигидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-2(9H)-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,00012	537,3
415		(R)-3-((1S,3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)амино)фенил)-7-фтор-3-метил-3,4-дигидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-2(9H)-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,0095	537,3

416		3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)амино)фенил)-5-фтор-3-метил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-2(9 <i>H</i> )-ил)-2,2-дифторпропан-1-ол	0,000024	541,2
417		3-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)амино)фенил)-5-фтор-3-метил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-2(9 <i>H</i> )-ил)-2,2-дифторпропан-1-ол	0,0033	541,2
418		<i>(R)</i> -3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)амино)фенил)-3-метил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-2(9 <i>H</i> )-ил)-2-фтор-2-(гидроксиметил)пропаннитрил	0,000033	530,3

419		(S)-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)амино)фенил)-3-метил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-2(9 <i>H</i> )-ил)-2-фтор-2-(гидроксиметил)пропанн итрил	0,000026	530,3
420		(R)-3-(1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)амино)фенил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-2(9 <i>H</i> )-ил)-2,2-дифторпропан-1-ол	0,000117	537,3
421		(S)-3-(1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)амино)фенил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-2(9 <i>H</i> )-ил)-2,2-дифторпропан-1-ол	0,000146	537,3

422		3-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)амино)фенил)-8-фтор-3-метил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-2(9 <i>H</i> )-ил)-2,2-дифторпропан-1-ол	0,0371	541,2
423		3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)амино)фенил)-8-фтор-3-метил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-2(9 <i>H</i> )-ил)-2,2-дифторпропан-1-ол	0,000089	541,2
424		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-1-(2,6-дифтор-4-(1-(3-фторпропил)азетидин-3-илокси)фенил)-6,8-дифтор-2-(2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол	0,0005	540,3
425		3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)амино)фенил)-7-фтор-3-метил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-2(9 <i>H</i> )-ил)-2,2-дифторпропан-1-ол	0,000021	541,3

426		3-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)амино)фенил)-7-фтор-3-метил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-2(9 <i>H</i> )-ил)-2,2-дифторпропан-1-ол	0,00638	541,2
427		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-1-(2,6-дифтор-4-((1-(1-(фторметил)циклопропил)метил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол	0,000278	530,3
428		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-1-(2,6-дифтор-4-(1-(3-фторпропил)азетидин-3-илокси)фенил)-6,7-дифтор-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол	0,0007	540,3
429		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2-(2-фтор-2-метилпропил)-1-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)метил)-1 <i>H</i> -пугазол-4-ил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[3,4- <i>b</i> ]индол	0,00099	456,3
430		N-[4-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2-(2,2-дифторэтил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4- <i>b</i> ]индол-1-ил)-3,5-дифтор-фенил]-1-(3-фторпропил)азетидин-3-амин	0,000065	493,2

### **Введение соединений формулы I**

Соединения согласно данному изобретению могут быть введены любым путем, соответствующим состоянию, подлежащему лечению. Подходящие пути включают пероральный, парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутриартериальный, внутрикожный, интратекальный и эпидуральный), трансдермальный, ректальный, назальный, местный (в том числе буккальный и подязычный), вагинальный, внутрибрюшинный, внутрилегочный и интраназальный. Для местного иммуносупрессивного лечения соединения могут быть введены в очаг поражения, включая перфузию или иное контактирование трансплантата с ингибитором перед трансплантацией. Следует понимать, что предпочтительный путь может меняться, например, в зависимости от состояния реципиента. Когда соединение вводят перорально, оно может быть собрано в состав в виде пилюли, капсулы, таблетки и т.п. с фармацевтически приемлемым носителем или эксципиентом. Когда соединение вводят парентерально, оно может быть собрано в состав с фармацевтически приемлемым парентеральным носителем и в стандартной лекарственной инъекционной форме, как подробно описано ниже.

Доза для лечения людей может варьировать от примерно 10 до примерно 1000 мг соединения формулы I. Типичная доза может составлять от примерно 100 до примерно 300 мг соединения. Доза может вводиться один раз в день (*quater in die*, QID), два раза в день (*bis in die*, BID) или чаще в зависимости от фармакокинетических и фармакодинамических свойств, включая абсорбцию, распределение, метаболизм и экскрецию конкретного соединения. Кроме того, факторы токсичности могут влиять на дозировку и схему введения. При пероральном введении пилюли, капсулы или таблетки могут приниматься ежедневно или реже в течение определенного периода времени. Схема может повторяться в течение ряда циклов лечения.

### **Способы лечения соединениями формулы I**

Соединения формулы I согласно данному изобретению могут быть использованы для лечения человека или животного, страдающего от заболевания или нарушения, возникшего из-за аномального роста, функции или поведения клеток, связанного с USP7, такого как иммунное нарушение, сердечно-сосудистое заболевание, вирусная инфекция, воспаление, нарушение метаболизма/эндокринных функций или неврологическое нарушение, которое можно подвергать лечению в соответствии со способом, включающим введение соединения согласно данному изобретению, определенного выше. Человека или животного, страдающего от рака, также можно лечить в соответствии со способом, включающим введение ему соединения согласно данному изобретению, определенного выше. Состояние пациента тем самым может быть улучшено или облегчено.

Способы согласно данному изобретению также включают лечение рака, выбранного среди рака молочной железы, рака яичника, рака шейки матки, рака предстательной железы, рака семенников, рака мочевого тракта, рака пищевода, рака гортани, глиобластомы, нейробластомы, рака желудка, рака кожи, кератоакантомы, рака легких, плоскоклеточной карциномы, крупноклеточной карциномы, немелкоклеточной карциномы легких (NSCLC), мелкоклеточной карциномы, аденокарциномы легких, рака кости, рака толстого кишечника, аденомы, рака поджелудочной железы, аденокарциномы, рака щитовидной железы, фолликулярной карциномы, недифференцированной карциномы, папиллярной карциномы, саркомы, меланомы, саркомы, карциномы мочевого пузыря, карциномы печени и желчных протоков, карциномы почек, рака поджелудочной железы, миелоидных нарушений, лимфомы, волосатоклеточного лейкоза, рака ротовой полости, рака носоглотки, рака глотки, рака губы, рака языка, рака тонкой кишки, рака ободочной и прямой кишки, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака головного мозга и центральной нервной системы, болезни Ходжкина, лейкемии, рака бронхов, рака щитовидной железы, рака печени и внутрипеченочных желчных протоков, гепатоцеллюлярного рака, рака желудка, глиомы/глиобластомы, рака эндометрия, меланомы, рака почек и почечной лоханки, рака мочевого пузыря, рака тела матки, рака шейки матки, множественной миеломы, острой миелогенной лейкемии, хронической миелогенной лейкемии, лимфоцитарной лейкемии, хронической лимфоидной лейкемии (CLL), миелоидной лейкемии, рака полости рта и глотки, неходжкинской лимфомы, меланомы и аденомы ворсинок толстой кишки.

### **Фармацевтические составы**

Для того чтобы использовать соединение согласно данному изобретению для терапевтического лечения млекопитающих, включая человека, его обычно собирают в состав в соответствии со стандартной фармацевтической практикой в виде фармацевтической композиции. В соответствии с этим аспектом данного изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно данному изобретению в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

Типичный состав готовят путем смешивания соединения согласно данному изобретению и носителя, разбавителя или эксципиента. Подходящие носители, разбавители и эксципиенты хорошо известны специалистам в данной области и включают такие материалы, как углеводы, воски, растворимые в воде и/или набухающие в воде полимеры, гидрофильные или гидрофобные материалы, желатин, масла, растворители, воду и т.п. Конкретный используемый носитель, разбавитель или эксципиент будет зависеть от средств и цели, для которой соединение согласно данному изобретению применяется в данном случае. Растворители, как правило, выбраны на основании растворителей, признанных специалистами в данной

области как безопасные (GRAS) для введения млекопитающему. Как правило, безопасные растворители являются нетоксичными водными растворителями, такими как вода и другие нетоксичные растворители, которые растворимы или смешиваются с водой. Подходящие водные растворители включают воду, этанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли (например, PEG 400, PEG 300) и т.д. и их смеси. Составы также могут включать один или более чем один из буферов, стабилизирующих агентов, поверхностно-активных веществ, смачивающих агентов, смазывающих агентов, эмульгаторов, суспендирующих агентов, консервантов, антиоксидантов, непрозрачных агентов, веществ, способствующих скольжению, технологических модификаторов, красителей, подсластителей, отдушек, ароматизаторов и других известных добавок, чтобы обеспечить элегантную презентацию лекарственного препарата (т.е. соединения согласно данному изобретению или его фармацевтической композиции) или помочь в изготовлении фармацевтического продукта (т.е. лекарственного препарата).

Составы могут быть получены с использованием стандартных процедур растворения и смешивания. Например, субстанцию лекарственного препарата (т.е. соединение согласно данному изобретению или стабилизированную форму соединения (например, комплекс с производным циклодекстрина или другим известным комплексообразующим агентом)) растворяют в подходящем растворителе в присутствии одного или более чем одного из эксципиентов, описанных выше. Соединение согласно данному изобретению, как правило, собирают в фармацевтические лекарственные формы для получения легко контролируемой дозировки лекарственного препарата и для соблюдения пациентом предписанного режима.

Фармацевтическая композиция (или состав) для применения может быть упакована в различных формах в зависимости от способа, используемого для введения лекарственного препарата. Как правило, продукт для распространения включает контейнер, содержащий хранящийся в нем фармацевтический состав в соответствующей форме. Подходящие контейнеры хорошо известны специалистам в данной области и включают такие материалы, как бутылки (пластиковые и стеклянные), саше, ампулы, пластиковые мешки, металлические цилиндры и т.п. Контейнер также может включать блок, устойчивый к внешним воздействиям, чтобы предотвратить неосторожный доступ к содержимому упаковки. Кроме того, контейнер имеет нанесенную на него этикетку, описывающую содержимое контейнера. Этикетка также может включать соответствующие предостережения.

Фармацевтические составы соединений согласно данному изобретению могут быть получены для различных путей и типов введения. Например, соединение формулы I, имеющее требуемую степень чистоты, возможно, может быть смешано с фармацевтически приемлемыми разбавителями, носителями, эксципиентами или стабилизаторами (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16th edition, Osol, A. Ed.) в форме лиофилизованного состава, измельченного порошка или водного раствора. Состав может быть получен путем смешивания при комнатной температуре и соответствующем pH и с желаемой степенью чистоты с физиологически приемлемыми носителями, т.е. носителями, которые являются нетоксичными для реципиентов в используемых дозах и концентрациях. Значение pH состава зависит главным образом от конкретного применения и от концентрации соединения, но может варьировать от примерно 3 до примерно 8. Состав в ацетатном буфере при pH 5 является подходящим воплощением.

Соединение обычно можно хранить в виде твердой композиции, лиофилизованного состава или в виде водного раствора.

Фармацевтические композиции изобретения будут собраны в состав, дозированы и введены в таком режиме, т.е. в количестве, концентрации, очереди, курсом, в носителе и таким способом введения, который соответствует надлежащей медицинской практике. Факторы, подлежащие рассмотрению в данном контексте, включают конкретное нарушение, подлежащее лечению, конкретное млекопитающее, подлежащее лечению, клиническое состояние отдельного пациента, причину нарушения, место доставки агента, способ введения, схему введения и другие факторы, известные практикующим врачам. "Терапевтически эффективное количество" соединения для введения будет определяться такими соображениями, и оно представляет собой минимальное количество, необходимое для ослабления или лечения гиперпролиферативного нарушения.

В качестве общего предложения начальное фармацевтически эффективное количество ингибитора, вводимого парентерально в одной дозе, будет находиться в диапазоне примерно 0,01-100 мг/кг, а именно примерно 0,1-20 мг/кг массы тела в день, с типичным начальным диапазоном используемого соединения от 0,3 до 15 мг/кг/день.

Приемлемые разбавители, носители, эксципиенты и стабилизаторы являются нетоксичными для реципиентов в используемых дозах и концентрациях и включают буферы, такие как фосфат, цитрат и другие органические кислоты; антиоксиданты, включая аскорбиновую кислоту и метионин; консерванты (такие как хлорид октадецилдиметилбензиламмония; хлорид гексаметония; хлорид бензалкония, хлорид бензетония; фенол, бутиловый или бензиловый спирт; алкилпарабены, такие как метил- или пропилпарабен; катехол; резорцин; циклогексанол; 3-пентанол; и м-крезол); низкомолекулярные (менее чем примерно 10 остатков) полипептиды; белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включая глюкозу, маннозу или декстрины; хелатирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота

(ЭДТА); сахара, такие как сахароза, маннит, трегалоза или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как натрий; комплексы металлов (например, Zn-белковые комплексы); и/или неионные поверхностно-активные вещества, такие как TWEEN™, PLURONICS™ или полиэтиленгликоль (PEG). Активные фармацевтические ингредиенты могут быть также заключены в микрокапсулы, полученные, например, с помощью методик коацервации или межфазной полимеризации, например гидроксиметилцеллюлозные или желатиновые микрокапсулы и полиметилметакрилатные микрокапсулы, соответственно, в коллоидных системах доставки лекарственных средств (например, липосомах, альбуминовых микросферах, микроэмульсиях, наночастицах и микрокапсулах) или в макроэмульсиях. Такие методики описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980).

Могут быть изготовлены препараты соединений формулы I с замедленным высвобождением. Подходящие примеры препаратов с замедленным высвобождением включают полупроницаемые матрицы из твердых гидрофобных полимеров, содержащие соединение формулы I, где матрицы присутствуют в виде формованных изделий, например пленок, или микрокапсул. Примеры матриц с замедленным высвобождением включают сложные полиэфиры, гидрогели (например, поли(2-гидроксиэтилметакрилат) или поливиниловый спирт), полилактиды (US 3773919), сополимеры L-глутаминовой кислоты и  $\gamma$ -этил-L-глутамата, неразлагаемый этиленвинилацетат, разлагаемые сополимеры молочной кислоты и гликолевой кислоты, такие как LUPRON DEPOT™ (инъекционные микросферы, состоящие из сополимера молочной кислоты и гликолевой кислоты и лейпролида ацетата) и поли-O-(-)-3-гидроксимасляную кислоту.

Эти составы включают такие составы, которые подходят для путей введения, описанных в данном документе. Составы могут быть удобно представлены в единичной дозированной форме и могут быть получены любым из способов, хорошо известных в области фармацевтики. Методики и составы, как правило, можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Истон, Пенсильвания, США). Такие способы включают этап ассоциации активного ингредиента с носителем, который состоит из одного или более чем одного вспомогательного ингредиента. Как правило, составы получают путем однородной и непосредственной ассоциации активного ингредиента с жидкими носителями, с тонко измельченными твердыми носителями или с обоими, а затем, при необходимости, формования продукта.

Составы соединения формулы I, подходящие для перорального введения, могут быть приготовлены в виде дискретных единиц, таких как пилюли, капсулы, облатки или таблетки, каждая из которых содержит заранее определенное количество соединения формулы I. Прессованные таблетки могут быть получены путем прессования в соответствующем аппарате активного ингредиента в свободно текучей форме, такой как порошок или гранулы, возможно, смешанного со связывающим агентом, смазывающим агентом, инертным разбавителем, консервантом, поверхностно-активным веществом или диспергирующим агентом. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в соответствующем аппарате смеси порошкообразного активного ингредиента, увлажненного инертным жидким разбавителем. Таблетки, возможно, могут быть покрыты оболочкой или могут быть делимыми и, возможно, собраны в состав таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента из них. Таблетки, пастилки, леденцы, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые или мягкие капсулы, например желатиновые капсулы, сиропы или эликсиры, могут быть приготовлены для перорального применения. Составы соединений формулы I, предназначенные для перорального применения, могут быть получены в соответствии с любым способом, известным в данной области для получения фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более чем один агент, включая подсластители, ароматизаторы, красители и консерванты, чтобы обеспечить препарату приятный вкус. Приемлемыми являются таблетки, содержащие активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми эксципиентами, которые подходят для изготовления таблеток. Эти эксципиенты могут быть, например, инертными разбавителями, такими как карбонат кальция или натрия, лактоза, фосфат кальция или натрия; гранулирующими и дезинтегрирующими агентами, такими как кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связывающими агентами, такими как крахмал, желатин или гуммиарабик; и смазывающими агентами, такими как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть непокрытыми или могут быть покрыты с помощью известных методик, включая микроинкапсуляцию, чтобы задержать дезинтеграцию и адсорбцию в желудочно-кишечном тракте и тем самым обеспечить пролонгированное действие в течение более длительного периода. Например, может быть использован задерживающий материал, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, один или с воском.

Для лечения глаз или других наружных тканей, например, полости рта и кожи, составы предпочтительно наносят в виде мази или крема, содержащего активный ингредиент (ингредиенты) в количестве, например, от 0,075 до 20 мас.%. При приготовлении в виде мази активные ингредиенты могут быть использованы либо с парафиновой, либо со смешиваемой с водой мазевой основой. Альтернативно, активные ингредиенты могут быть приготовлены в виде крема с кремовой основой "масло-в-воде". При желании водная фаза кремовой основы может включать многоатомный спирт, т.е. спирт, имеющий две или более двух гидроксильных групп, такой как пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, маннит, сорбит, глицерин и полиэтиленгликоль (в том числе PEG 400) и их смеси. Составы для местного применения при желании

могут включать соединение, которое усиливает абсорбцию или проникновение активного ингредиента через кожу или другие пораженные области. Примеры таких агентов, способствующих проникновению через кожу, включают диметилсульфоксид и родственные аналоги. Масляная фаза эмульсий данного изобретения может быть составлена из известных ингредиентов известным способом. Хотя фаза может содержать только эмульгатор, она, желательнее, содержит смесь по меньшей мере одного эмульгатора либо с жиром, либо с маслом, либо и с жиром, и с маслом. Предпочтительно гидрофильный эмульгатор включен вместе с липофильным эмульгатором, который действует как стабилизатор. Предпочтительно также включение и масла, и жира. Вместе эмульгатор (эмульгаторы) со стабилизатором или без него образует так называемый эмульгирующий воск, а воск вместе с маслом и жиром образует так называемую эмульгирующую мазевую основу, которая формирует масляную диспергированную фазу кремовых составов. Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсии, пригодные для применения в составах изобретения, включают Tween® 60, Span® 80, цетостеариловый спирт, бензиловый спирт, миристиловый спирт, глицерилмоностеарат и натрия лаурилсульфат.

Водные суспензии соединений формулы I содержат активные материалы в смеси с эксципиентами, подходящими для изготовления водных суспензий. Такие эксципиенты включают суспендирующий агент, такой как карбоксиметилцеллюлоза натрия, кроскармеллоза, повидон, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь, и диспергирующие или смачивающие агенты, такие как природные фосфатиды (например, лецитин), продукт конденсации алкиленоксида с жирной кислотой (например, полиоксиэтиленстеарат), продукт конденсации этиленоксида с длинноцепочечным алифатическим спиртом (например, гептадекаэтиленоксицетанол), продукт конденсации этиленоксида с частичным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и ангидрида гекситола (например, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана). Водная суспензия также может содержать один или более чем один консервант, такой как этил- или н-пропил-п-гидроксибензоат, один или более чем один краситель, один или более чем один ароматизирующий агент и один или более чем один подсластитель, такой как сахароза или сахарин.

Фармацевтические композиции соединений формулы I могут находиться в форме стерильного инъекционного препарата, такого как стерильная инъекционная водная или масляная суспензия. Эта суспензия может быть собрана в состав в соответствии с известным уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов, которые были указаны выше. Стерильный инъекционный препарат также может быть стерильным инъекционным раствором или суспензией в нетоксичном разбавителе или растворителе, приемлемом для парентерального введения, таком как раствор в 1,3-бутандиоле, или может быть приготовлен в виде лиофилизированного порошка. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые можно использовать, можно указать воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла традиционно могут быть использованы в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этого может быть использовано любое мягкое нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, в приготовлении инъекционных препаратов аналогично могут быть использованы жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Количество активного ингредиента, которое можно объединить с материалом носителя для получения разовой лекарственной формы, будет варьировать в зависимости от пациента и конкретного режима введения. Например, состав с замедленным высвобождением, предназначенный для перорального введения человеку, может содержать примерно от 1 до 1000 мг активного материала, смешанного с соответствующим и удобным количеством материала-носителя, которое может варьировать от примерно 5 до примерно 95% от общего объема композиций (по массе). Фармацевтическая композиция может быть приготовлена так, чтобы предоставлять легко измеримые количества для введения. Например, водный раствор, предназначенный для внутривенного вливания, может содержать от примерно 3 до 500 мкг активного ингредиента на 1 мл раствора для того, чтобы вливание могло произойти в подходящем объеме со скоростью примерно 30 мл/ч.

Составы, пригодные для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные инъекционные растворы, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические агенты и растворенные вещества, которые придают композиции изотоничность с кровью предполагаемого реципиента; а также водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и загустители.

Составы, пригодные для местного введения в глаз, включают также глазные капли, в которых активный ингредиент растворен или суспендирован в подходящем носителе, особенно в водном растворителе для активного ингредиента. Активный ингредиент предпочтительно присутствует в таких составах в концентрации примерно от 0,5 до 20 мас.%, например примерно от 0,5 до 10 мас.%, например примерно 1,5 мас.%.

Составы, пригодные для местного введения в полость рта, включают леденцы, содержащие активный ингредиент в ароматизированной основе, обычно в сахарозе и гуммиарабике или трагаканте; пастилки, содержащие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин и глицерин или сахароза и гуммиарабик; и жидкости для полоскания рта, содержащие активный ингредиент в подходящем жид-

ком носителе.

Составы для ректального введения могут быть представлены в виде суппозитория с подходящей основой, содержащей, например, масло какао или салицилат.

Составы, пригодные для внутрилегочного или назального введения, имеют размер частиц, например, в диапазоне от 0,1 до 500 мкм (включая размеры частиц в диапазоне от 0,1 до 500 мкм с возрастанием на микроны, например 0,5, 1, 30, 35 мкм и т.д.), которые вводят путем быстрой ингаляции через носовой проход или путем ингаляции через рот так, чтобы они достигали альвеолярных мешочков. Подходящие составы включают водные или масляные растворы активного ингредиента. Составы, пригодные для аэрозольного или сухопорошкового введения, могут быть получены в соответствии с обычными способами и могут быть доставлены с другими терапевтическими агентами, такими как соединения, используемые в настоящее время в лечении или профилактике нарушений, описанных ниже.

Составы, пригодные для вагинального введения, могут быть представлены в виде pessaries, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреев, содержащих в дополнение к активному ингредиенту такие носители, которые будут подходящими и известными в данной области.

Составы могут быть упакованы в контейнеры для единичной дозы или в многодозовые контейнеры, например в запаянные ампулы и флаконы, и могут храниться в лиофилизированном (высушенном путем замораживания) состоянии, требующем для инъекции только добавления стерильного жидкого носителя, например воды, непосредственно перед применением. Растворы и суспензии для инъекций получают непосредственно перед введением из стерильных порошков, гранул и таблеток ранее описанного типа. Предпочтительные единичные дозированные составы содержат суточную дозу активного ингредиента или одну дневную субдозу, как описано выше, или ее соответствующую часть.

Данное изобретение также предусматривает композиции для применения в ветеринарии, содержащие по меньшей мере один активный ингредиент, описанный выше, вместе с "ветеринарным носителем". Ветеринарные носители представляют собой вещества, пригодные для введения композиции, и могут быть твердыми, жидкими или газообразными материалами, которые являются инертными или приемлемыми в ветеринарии и совместимыми с активным ингредиентом. Эти ветеринарные композиции можно вводить парентерально, перорально или любым другим желаемым путем.

#### **Комбинированная терапия**

Соединения формулы I могут быть использованы по отдельности или в комбинации с дополнительными терапевтическими агентами для лечения заболевания или нарушения, описанного в данном документе, такого как воспаление или гиперпролиферативное нарушение (например, рак). В некоторых воплощениях соединение формулы I объединено в фармацевтическом комбинированном составе или дозируется в режиме комбинированной терапии с дополнительным вторым терапевтическим соединением, которое обладает противовоспалительными и антигиперпролиферативными свойствами, или оно используется для лечения воспаления, нарушения иммунного ответа или гиперпролиферативного нарушения (например, рака). Дополнительный терапевтический агент может представлять собой ингибитор Bcl-2, ингибитор JAK, ингибитор PI3K, ингибитор mTOR, противовоспалительный агент, иммуномодулирующий агент, химиотерапевтический агент, усилитель апоптоза, нейротропный фактор, агент для лечения сердечно-сосудистого заболевания, агент для лечения заболевания печени, противовирусный агент, агент для лечения заболеваний крови, агент для лечения диабета, а также агент для лечения иммунодефицитных нарушений. Второй терапевтический агент может быть противовоспалительным NSAID-агентом (от англ. nonsteroidal anti-inflammatory agent - нестероидный противовоспалительный агент). Второй терапевтический агент может быть химиотерапевтическим агентом. Второе соединение фармацевтического комбинированного состава или режима дозирования предпочтительно имеет дополнительные активности к соединению формулы I, такие, что они не оказывают отрицательного воздействия друг на друга. Такие соединения предпочтительно присутствуют в комбинации в количествах, которые эффективны для данной цели. В одном воплощении композиция данного изобретения включает соединение формулы I или его стереоизомер, таутомер, сольват, метаболит или фармацевтически приемлемую соль или пролекарство в комбинации с терапевтическим агентом, таким как NSAID.

Комбинированная терапия может быть проведена в форме одновременного или последовательного режима. При последовательном введении комбинация может быть введена посредством двух или более введений. Комбинированное введение включает совместное введение с использованием отдельных составов или одного фармацевтического состава и последовательное введение в любом порядке, где предпочтительно имеется период времени, когда оба (или все) активных агента одновременно проявляют свои биологические активности.

Подходящие дозировки для любого из вышеуказанных совместно вводимых агентов являются такими, которые используются в настоящее время, и могут быть снижены за счет комбинированного действия (синергии) вновь идентифицированного агента и других терапевтических агентов или процедур.

Комбинированная терапия может обеспечить "синергию" и оказать "синергетический" эффект, т.е. когда достигаемый эффект при совместном применении активных ингредиентов больше, чем сумма эффектов, которые получают при отдельном применении соединений. Синергетический эффект может быть получен в том случае, если активные ингредиенты (1) совмещены в одном препарате и вводятся или дос-

тавляются одновременно в виде комбинированной единичной лекарственной формы; (2) доставляются по очереди или параллельно в виде отдельных составов; или (3) вводятся по какой-то другой схеме. Когда применяется альтернативная терапия, синергетический эффект может быть достигнут, если соединения вводят или доставляют последовательно, т.е. в виде разных инъекций в отдельных шприцах, отдельных таблетках или капсулах или отдельных инфузиях. Как правило, при альтернативной терапии эффективная доза каждого активного ингредиента вводится последовательно, т.е. по порядку, в то время как при комбинированной терапии эффективные дозы двух или более активных ингредиентов вводятся вместе.

В конкретном воплощении терапии соединение формулы I или его стереоизомер, таутомер, сольват, метаболит или фармацевтически приемлемая соль или пролекарство могут быть объединены с другими терапевтическими, гормональными агентами или антителами, такими как те, которые описаны в данном документе, а также с хирургическим лечением и лучевой терапией. Таким образом, комбинированная терапия в соответствии с данным изобретением включает введение по меньшей мере одного соединения формулы I или его стереоизомера, таутомера, сольвата, метаболита или фармацевтически приемлемой соли или пролекарства, а также применение по меньшей мере одного другого способа лечения рака. Количество соединения (соединений) формулы I и другого фармацевтически активного терапевтического агента (агентов) и относительные периоды введения выбирают так, чтобы достичь желаемого комбинированного терапевтического эффекта.

В некоторых воплощениях соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль используют в сочетании с ингибитором ароматазы, ингибитором пути фосфоинозитид-3-киназы (PI3K)/mTOR, ингибитором CDK 4/6, ингибитором HER-2, ингибитором EGFR, ингибитором PD-1, ингибитором поли-АДФ-рибозной полимеразы (PARP), ингибитором гистондеацетилазы (HDAC), ингибитором HSP90, ингибитором VEGFR, ингибитором АКТ, химиотерапией или любой их комбинацией.

В некоторых воплощениях фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в комбинации с терапевтическим агентом, выбранным среди паклитаксела, анастрозола, экземестана, циклофосамида, эпирубицина, фульвестранта, летрозолола, гемцитабина, трастузумаба (HERCEPTIN®, Genentech), трастузумаба эмтансина (KADCYLA®, Genentech), пегфилграстима, филграстима, тамоксифена, доцетаксела, торемифена, винорелбина, капецитабина и иксабепилона.

В некоторых воплощениях соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль используют в сочетании с гормонблокирующей терапией, химиотерапией, лучевой терапией, моноклиральными антителами или их комбинациями.

Гормонблокирующая терапия включает применение агентов, которые блокируют продукцию эстрогенов или блокируют эстрогеновые рецепторы. В некоторых воплощениях гормонблокирующая терапия включает применение модуляторов эстрогеновых рецепторов и ингибиторов ароматазы. Модуляторы эстрогеновых рецепторов включают трифенилэтиленовые производные (например, тамоксифен, торемифен, дролоксифен, 3-гидрокситамоксифен, идоксифен, ТАТ-59 (фосфорилированное производное 4-гидрокситамоксифена) и GW5638 (карбонвоксислотное производное тамоксифена)); нестероидные модуляторы эстрогеновых рецепторов (например, ралоксифен, LY353381 (SERM3) и LY357489); стероидные модуляторы эстрогеновых рецепторов (например, ICI-182,780). Ингибиторы ароматазы включают стероидные ингибиторы ароматазы и нестероидные ингибиторы ароматазы. Стероидные ингибиторы ароматазы включают, но не ограничиваясь ими, экземестан. Нестероидные ингибиторы ароматазы включают, но не ограничиваясь ими, анастрозол и летрозол.

В некоторых воплощениях соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с ингибитором CDK 4/6. В некоторых воплощениях ингибитор CDK 4/6 представляет собой палбоциклиб (PD-0332991), рибоциклиб (LEE011) или LY283519. В некоторых воплощениях ингибитор CDK4/6 представляет собой LEE011. В некоторых воплощениях рибоциклиб (LEE011) вводят в дозе от примерно 10 мг в день до примерно 1000 мг в день. В некоторых воплощениях LEE011 вводят в дозе примерно 400 мг в день, примерно 500 мг в день или примерно 600 мг в день. В некоторых воплощениях суточную дозу LEE011 вводят перорально. В некоторых воплощениях суточную дозу рибоциклиба (LEE011) вводят перорально один раз в день в течение трех недель, после чего следует недельный отдых от лекарственного препарата, в течение которого рибоциклиб (LEE011) не вводится.

В некоторых воплощениях соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с ингибитором пути фосфоинозитид-3-киназы (PI3K)/mTOR. В некоторых воплощениях ингибитор пути фосфоинозитид-3-киназы (PI3K)/mTOR представляет собой эверолимус, темсиролиму, BEZ235 (дактолисиб), BYL719 (альпелисиб), GDC0032 (тазелисиб), BKM120 (бупарлисиб), BGT226, GDC0068 (ипатасертиб), GDC-0980 (апитолисиб), GDC0941 (пиктилисиб), INK128 (MLN0128), INK1117, OSI-027, CC-223, AZD8055, SAR245408, SAR245409, PF04691502, WYE125132, GSK2126458, GSK-2636771, BAY806946, PF-05212384, SF1126, PX866, AMG319, ZSTK474, Cal101 (иделалисиб), PWT33597, CU-906, AZD-2014 или CUDC-907. В некоторых воплощениях ингибитор пути фосфоинозитид-3-киназы (PI3K)/mTOR представляет собой эверолимус. В некоторых воплощениях эверолимус вводят в дозе от примерно 1 мг в день до примерно 20 мг в день. В некоторых воплощениях эверолимус

вводят в дозе примерно 2,5 мг в день, примерно 5 мг в день или примерно 10 мг в день. В некоторых воплощениях суточную дозу эверолимуса вводят один раз в день. В некоторых воплощениях ингибитор пути фосфоинозитид-3-киназы (PI3K)/mTOR представляет собой ВКМ120 (бупарлисиб). В некоторых воплощениях ВКМ120 (бупарлисиб) вводят в дозе от примерно 5 мг в день до примерно 500 мг в день. В некоторых воплощениях ВКМ120 вводят в дозе от примерно 50 мг в день до примерно 100 мг в день. В некоторых воплощениях ВКМ120 вводят в дозе примерно 100 мг в день. В некоторых воплощениях суточную дозу ВКМ120 вводят один раз в день. В некоторых воплощениях ингибитор пути фосфоинозитид-3-киназы (PI3K)/mTOR представляет собой BYL719. В некоторых воплощениях BYL719 вводят в дозе от примерно 25 мг в день до примерно 1000 мг в день. В некоторых воплощениях BYL719 вводят в дозе примерно 250 мг в день или примерно 350 мг в день. В некоторых воплощениях суточную дозу BYL719 вводят один раз в день.

### Метаболиты соединений формулы I

Также под объем данного изобретения подпадают продукты метаболизма *in vivo* формулы I, описанной в данном документе. Такие продукты могут образовываться, например, при окислении, восстановлении, гидролизе, амидировании, дезамидировании, этерификации, деэтерификации, ферментативном расщеплении и т.п. вводимого соединения. Соответственно, изобретение включает метаболиты соединений формулы I, в том числе соединения, полученные в процессе, включающем контактирование соединения данного изобретения с млекопитающим в течение периода времени, достаточного для получения его метаболитического продукта.

Метаболические продукты обычно выявляют путем приготовления меченого радиоактивным изотопом (например,  $^{14}\text{C}$  или  $^3\text{H}$ ) соединения согласно данному изобретению, введения его парентерально в детектируемой дозе (например, более чем примерно 0,5 мг/кг) животному, такому как крыса, мышь, морская свинка, обезьяна, или человеку, оставляя достаточно времени для того, чтобы метаболизм произошел (как правило, примерно от 30 с до 30 ч), и выделения продуктов его преобразования из мочи, крови или других биологических образцов. Эти продукты легко выделить, так как они помечены (другие выделяют с использованием антител, способных связывать эпитопы, сохраняющиеся в метаболите). Метаболические структуры определяются обычными способами, например путем анализов МС, ЖХ/МС или ЯМР (ядерно-магнитный резонанс). Как правило, анализ метаболитов проводится таким же образом, как и обычные исследования метаболизма лекарственных средств, хорошо известные специалистам в данной области. Метаболические продукты, до тех пор пока они не обнаруживаются *in vivo*, могут быть использованы в диагностических анализах для терапевтического дозирования соединений согласно данному изобретению.

### Продукты производства

В другом воплощении данного изобретения предложен продукт производства, или "набор", содержащий материалы, которые можно использовать для лечения заболеваний и нарушений, описанных выше. В одном воплощении набор содержит контейнер, содержащий соединение формулы I или его стереоизомер, таутомер, сольват, метаболит или фармацевтически приемлемую соль или пролекарство. Данный набор также может содержать этикетку или вкладыш, вложенный в упаковку или соединенный с контейнером. Термин "вкладыш в упаковку" используется для обозначения инструкций, обычно включаемых в коммерческие упаковки терапевтических продуктов, которые содержат информацию о показаниях, применении, дозировке, введении, противопоказаниях и/или предостережениях, касающихся применения таких терапевтических продуктов. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы, шприцы, блистерные упаковки и т.д. Контейнер может быть выполнен из различных материалов, таких как стекло или пластик. Контейнер может содержать соединение формулы I или его состав, который является эффективным для лечения состояния, и может иметь стерильное входное отверстие (например, контейнер может представлять собой пакет для внутривенного раствора или флакон, имеющий пробку, прокалываемую иглой для подкожных инъекций). По меньшей мере один активный агент в композиции представляет собой соединение формулы I. На этикетке или вкладыше в упаковку указано, что данная композиция используется для лечения выбранного состояния, такого как рак. Кроме того, на этикетке или вкладыше в упаковку может быть указано, что пациент, подвергающийся лечению, имеет такое нарушение, как гиперпролиферативное нарушение, нейродегенерация, гипертрофия сердца, боль, мигрень или нейротравматическое заболевание или событие. В одном воплощении на этикетке или вкладыше указано, что композиция, содержащая соединение формулы I, может быть использована для лечения нарушения, развившегося в результате аномального роста клеток. На этикетке или вкладыше в упаковку также может быть указано, что композиция может быть использована для лечения других нарушений. Альтернативно или дополнительно, продукт производства также может содержать второй контейнер, содержащий фармацевтически приемлемый буфер, например бактериостатическую воду для инъекций (bacteriostatic water for injection, BWFI), забуференный фосфатом физиологический раствор, раствор Рингера и раствор декстрозы. Также он может включать другие материалы, желательные с коммерческой точки зрения и с точки зрения пользователя, в том числе другие буферы, разбавители, фильтры, иглы и шприцы.

Набор также может содержать указания по введению соединения формулы I и второго фармацевти-

ческого состава, если он присутствует. Например, если набор содержит первую композицию, содержащую соединение формулы I, и второй фармацевтический состав, то набор также может включать указания по одновременному, последовательному или разделённому введению первой и второй фармацевтической композиций пациенту, нуждающемуся в этом.

В другом воплощении наборы подходят для доставки твердых пероральных форм соединения формулы I, таких как таблетки или капсулы. Такой набор предпочтительно включает ряд единичных дозировок. Такие наборы могут включать карту с дозировками, расположенными в порядке их предполагаемого использования. Примером такого набора является "блистерная упаковка". Блистерные упаковки хорошо известны в упаковочной промышленности и широко используются для упаковки фармацевтических единичных лекарственных форм. При желании может прилагаться помощник для запоминания, например, в виде чисел, букв или других маркировок или с календарной вставкой, обозначающей дни в схеме лечения, в которые могут быть введены дозы.

Согласно одному из воплощений набор может включать (a) первый контейнер с соединением формулы I, содержащимся в нем; и, возможно, (b) второй контейнер со вторым фармацевтическим составом, содержащимся в нем, где второй фармацевтический состав содержит второе соединение с антигиперпролиферативной активностью. Альтернативно или дополнительно, данный набор также может содержать третий контейнер, содержащий фармацевтически приемлемый буфер, например бактериостатическую воду для инъекций (BWFI), забуференный фосфатом физиологический раствор, раствор декстрозы и раствор Рингера. Он также может включать другие материалы, желательные с коммерческой точки зрения и с точки зрения пользователя, в том числе другие буферы, разбавители, фильтры, иглы и шприцы.

В некоторых других воплощениях, где набор содержит композицию формулы I и второй терапевтический агент, этот набор может содержать контейнер для содержания отдельных композиций, например, разделенный флакон или разделенный пакет из фольги; тем не менее, отдельные композиции также могут содержаться в одном неразделенном контейнере. Как правило, набор содержит инструкции по введению отдельных компонентов. Форма набора является особенно выгодной, когда отдельные компоненты предпочтительно вводить в различных лекарственных формах (например, пероральной и парентеральной), с различными интервалами дозировки, или когда титрование отдельных компонентов комбинации желательно проводить лечащим врачом.

#### Получение соединений формулы I

Соединения формулы I могут быть синтезированы с помощью путей синтеза, которые включают процессы, аналогичные тем, которые хорошо известны в химических областях, особенно в свете данного описания, и тем, которые описаны для других гетероциклов в *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Editors Katritzky и Rees, Elsevier, 1997, например, т. 3; *Liebigs Annalen der Chemie*, (9):1910-16, (1985); *Helvetica Chimica Acta*, 41:1052-60, (1958); *Arzneimittel-Forschung*, 40(12):1328-31, (1990), каждый из которых специально включен посредством ссылки. Исходные материалы, как правило, доступны из коммерческих источников, таких как Aldrich Chemicals (Милуоки, Висконсин, США), или могут быть легко получены с помощью способов, хорошо известных специалистам в данной области (например, получены способами, в целом описанными в Louis F. Fieser and Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-23, Wiley, N.Y. (1967-2006 ed.), или в Beilsteins *Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, включая дополнения (также доступные через онлайн-базу данных Beilstein).

Преобразования синтетических химических веществ и методики защитных групп (добавления и удаления защитных групп), используемые в синтезе соединений формулы I, а также необходимые реагенты и промежуточные продукты хорошо известны в данной области и включают, например, те, которые описаны в R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.r.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Ed., John Wiley and Sons (1999); и в L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) и в их последующих изданиях.

Соединения формулы I могут быть получены по отдельности или в виде библиотек соединений, содержащих по меньшей мере 2, например от 5 до 1000 соединений или от 10 до 100 соединений. Библиотеки соединений формулы I могут быть получены путем комбинаторного подхода "разделить и смешать" или путем множественного параллельного синтеза с использованием химических реакций в растворе или на твердой фазе, с помощью процедур, известных специалистам в данной области. Таким образом, согласно другому аспекту данного изобретения предложена библиотека соединений, содержащая по меньшей мере два соединения или их фармацевтически приемлемые соли.

Примеры, приведенные в данном документе, предусматривают иллюстративные способы получения соединений формулы I. Специалистам в данной области будет понятно, что для синтеза соединений формулы I могут быть использованы другие пути синтеза. Хотя в графических материалах и в примерах изображены и обсуждаются конкретные исходные материалы и реагенты, они могут быть легко заменены другими исходными материалами и реагентами для получения разнообразия производных и/или условий реакции. Кроме того, многие из иллюстративных соединений, полученных описанными способами, могут быть дополнительно модифицированы в свете данного описания с помощью традиционных химических реакций, хорошо известных специалистам в данной области.

При получении соединений формул I может быть необходима защита отдаленных функциональных

групп (например, первичного или вторичного амина) промежуточных продуктов. Необходимость в такой защите будет изменяться в зависимости от природы отдаленной функциональной группы и от условий способов получения. Подходящие группы для защиты аминогрупп включают ацетил, трифторацетил, трет-бутоксикарбонил (BOC), бензилоксикарбонил (CBz) и 9-флуоренилметилэноксикарбонил (Fmoc). Необходимость в такой защите легко определит специалист в данной области. Общее описание защитных групп и их применение см. в T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

В способах получения соединений формулы I может быть выгодно отделение продуктов реакции друг от друга и/или от исходных материалов. Нужные продукты с каждого этапа или серии этапов отделяют и/или очищают до нужной степени гомогенности с помощью методик, известных в данной области. Как правило, такое разделение включает многофазную экстракцию, кристаллизацию из растворителя или смеси растворителей, дистилляцию, сублимацию или хроматографию. Хроматография может включать любое число способов, включая, например, обращенно-фазовую и нормально-фазовую; эксклюзионную; ионообменную; способы и аппараты жидкостной хроматографии высокого, среднего и низкого давления; маломасштабную аналитическую; хроматографию с псевдодвижущимся слоем (simulated moving bed, SMB) и препаративную тонкослойную или толстослойную хроматографию, а также методики маломасштабной тонкослойной и флэш-хроматографии.

Другой класс способов разделения включает обработку смеси реагентом, выбранным для связывания или иным образом отделения нужного продукта, непрореагировавшего исходного материала, побочного продукта реакции и т.п. Такие реагенты включают адсорбенты или абсорбенты, такие как активированный уголь, молекулярные сита, ионообменные среды и т.п. Альтернативно, реагенты могут быть кислотами в случае основного материала, основаниями в случае кислого материала, связывающими реагентами, такими как антитела, связывающие белки, селективными хелатирующими агентами, такими как краун-эфир, реагенты для экстрагирования ионов в системе жидкость/жидкость (LIX) и т.п. Выбор соответствующих способов разделения зависит от природы используемых материалов, например от температуры кипения и молекулярной массы при дистилляции и сублимации, от наличия или отсутствия полярных функциональных групп при хроматографии, от стабильности материалов в кислотных и основных средах при многофазной экстракции и т.п.

Смеси диастереомеров могут быть разделены на отдельные диастереомеры на основании их физико-химических различий с помощью способов, хорошо известных специалистам в данной области, например, с помощью хроматографии и/или фракционной кристаллизации. Энантиомеры могут быть разделены путем превращения энантиомерной смеси в смесь диастереомеров путем реакции с соответствующим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным агентом, таким как хиральный спирт или хлорид кислоты Мошера), разделения диастереомеров и превращения (например, путем гидролиза) отдельных диастереоизомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Кроме того, некоторые из соединений данного изобретения могут быть атропоизомерами (например, замещенными диариллами) и рассматриваются как часть данного изобретения. Энантиомеры также могут быть разделены с использованием хиральной ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография)-колонки.

Отдельный стереоизомер, например энантиомер, по существу, свободный от его стереоизомера, может быть получен разделением рацемической смеси с помощью такого способа, как формирование диастереомеров с использованием оптически активных разделяющих агентов (ElieI, E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds," John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C.H., (1975) *J. Chromatogr.*, 113(3):283-302). Рацемические смеси хиральных соединений данного изобретения могут быть разделены и изолированы с помощью любого подходящего способа, включая: (1) формирование ионных, диастереомерных солей с хиральными соединениями и разделение путем фракционной кристаллизации или другими способами, (2) формирование диастереомерных соединений с хиральными реагентами для дериватизации, разделение диастереомеров и превращение в чистые стереоизомеры, и (3) отделение, по существу, чистых или обогащенных стереоизомеров напрямую в хиральных условиях. См. "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology," Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993).

В способе (1) диастереомерные соли могут быть образованы путем реакции энантиомерно чистых хиральных оснований, таких как бруцин, хинин, эфедрин, стрихнин,  $\alpha$ -метил- $\beta$ -фенилэтиламин (амфетамин) и т.п., с асимметричными соединениями, несущими кислотную функциональную группу, такими как карбоновая кислота и сульфоновая кислота. Диастереомерные соли могут быть индуцированы к разделению путем фракционной кристаллизации или ионной хроматографии. Для разделения оптических изомеров аминосоединений добавление хиральных карбоновых или сульфоновых кислот, таких как камфорсульфоновая кислота, винная кислота, миндальная кислота или молочная кислота, может привести к образованию диастереомерных солей.

Альтернативно, в способе (2) субстрат, который должен быть разделен, подвергают взаимодействию с одним энантиомером хирального соединения с образованием диастереомерной пары (E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Диастереомерные соединения могут быть образованы в реакции асимметричных соединений с энантиомерно чистыми хи-

ральными реагентами для дериватизации, такими как производные ментила, с последующим разделением диастереомеров и гидролизом с образованием чистого или обогащенного энантиомера. Способ определения оптической чистоты включает получение хиральных сложных эфиров, таких как ментилловый сложный эфир, например (-)-ментилхлорформат, в присутствии основания или сложного эфира Мошера,  $\alpha$ -метокси- $\alpha$ -(трифторметил)фенилацетата (Jacob III. J. Org. Chem. (1982) 47:4165), рацемической смеси, и анализ  $^1\text{H}$  ЯМР-спектра на наличие двух атропизомерных энантиомеров или диастереомеров. Стабильные диастереомеры атропизомерных соединений могут быть разделены и изолированы путем нормально-фазовой и обращенно-фазовой хроматографии с последующими способами разделения атропизомерных нафтилизохинолинов (WO 96/15111). В способе (3) рацемическую смесь двух энантиомеров можно разделить с помощью хроматографии с использованием хиральной стационарной фазы ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W.J. Lough, Ed., Chapman and Hall, New York; Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513:375-378). Обогащенные или очищенные энантиомеры можно различить с помощью способов, используемых для различения других хиральных молекул с асимметричными атомами углерода, таких как оптическое вращение и круговой дихроизм.

Соединения формулы I могут быть получены согласно общим процедурам из схем 1-7.

Схема 1

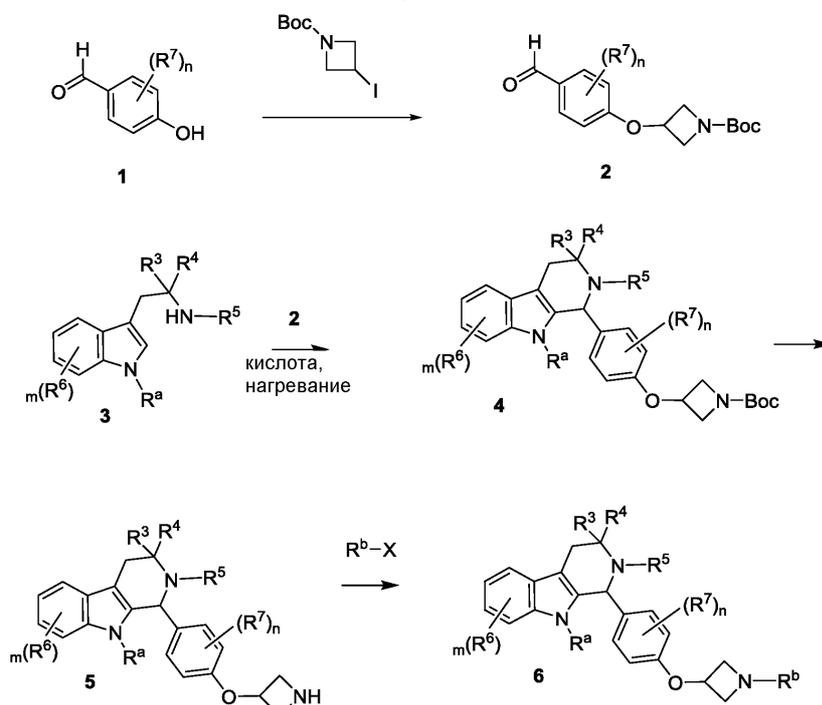


Схема 1 показывает парагидроксибензальдегидный промежуточный продукт 1, реагирующий с трет-бутил-3-йодазетидин-1-карбоксилатом с образованием иллюстративного трет-бутил-3-(4-формилфеноксид)азетидин-1-карбоксилатного промежуточного продукта 2. Иллюстративный промежуточный продукт 1 представляет собой 2,6-дифтор-4-гидроксибензальдегид. Циклизация 2 с бициклическими аминами 3 дает трициклический тетрагидропиридо[3,4-б]индол-1-ил-азетидиновый промежуточный продукт 4. Кислотное снятие защиты с 4 и алкилирование 5 дает трициклический тетрагидропиридо[3,4-б]индол-1-ил-азетидиновый промежуточный продукт 6.

Схема 2

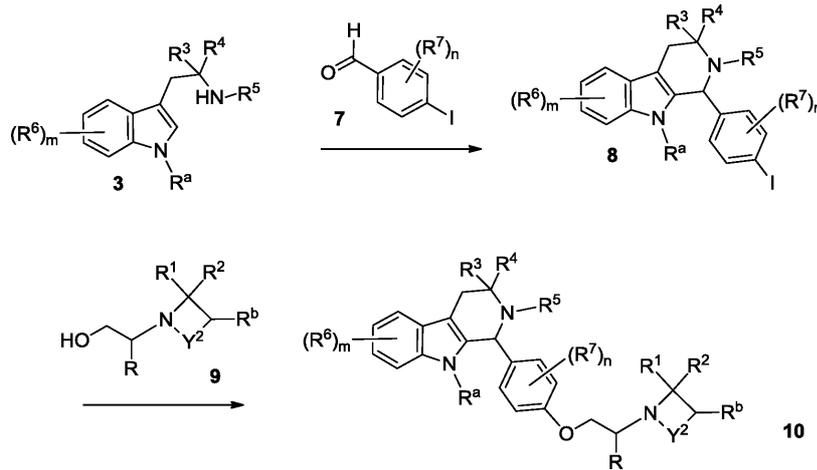


Схема 2 показывает, как парайодбензальдегидные промежуточные продукты 7, такие как 2,6-дифтор-4-йодбензальдегид, циклизуются с бицилическими аминами 3 с образованием трициклического тетрагидропиридо[3,4-*b*]индол-1-ил-йодфенильного промежуточного продукта 8. Реакция 8 со спиртом 9 дает трициклический тетрагидропиридо[3,4-*b*]индол-1-ильный промежуточный продукт 10.

Схема 3

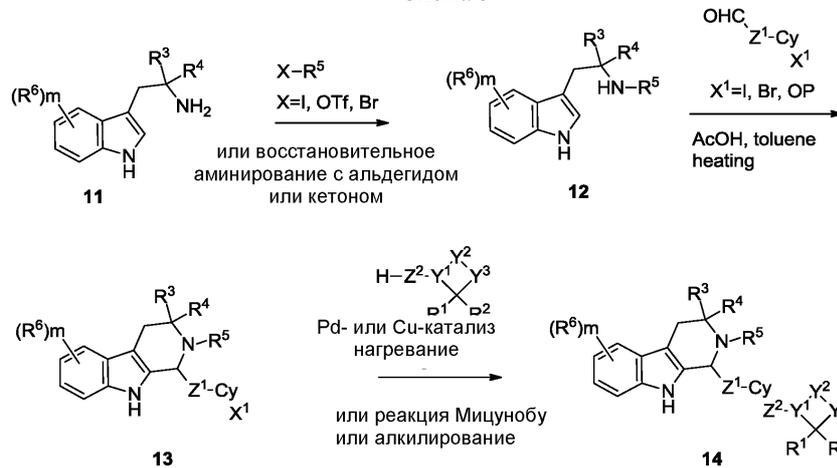


Схема 3 показывает реакцию амина 11 с алкилирующим реагентом, в которой оставшаяся группа может быть йодидом, или бромидом, или трифлатом, приводящую к образованию промежуточного продукта 12. Альтернативно, амин 11 также может реагировать с альдегидом или кетоном с образованием промежуточного продукта 12 через реакцию восстановительного аминирования. Конденсация промежуточного продукта 12 с альдегидом затем дает промежуточный продукт 13. Йодид или бромид на группе X<sup>1</sup> в Су затем может сочетаться со спиртом, или амином, или сульфидом, или олефином через Pd- или Cu-катализируемую реакцию Ульмана, или Бухвальда, или Хека с получением целевого соединения 14. Альтернативно, защищенный фенол (OP) на группе Су может быть подвергнут снятию защиты, и полученный фенол далее может сочетаться со спиртом через реакцию Мицунобу. Альтернативно, фенол также может быть алкилирован, может реагировать с йодидом, или бромидом, или хлоридом, или трифлатом, или мезилатом, с получением трициклического тетрагидропиридо[3,4-*b*]индол-1-ильного промежуточного продукта 14.

Схема 4

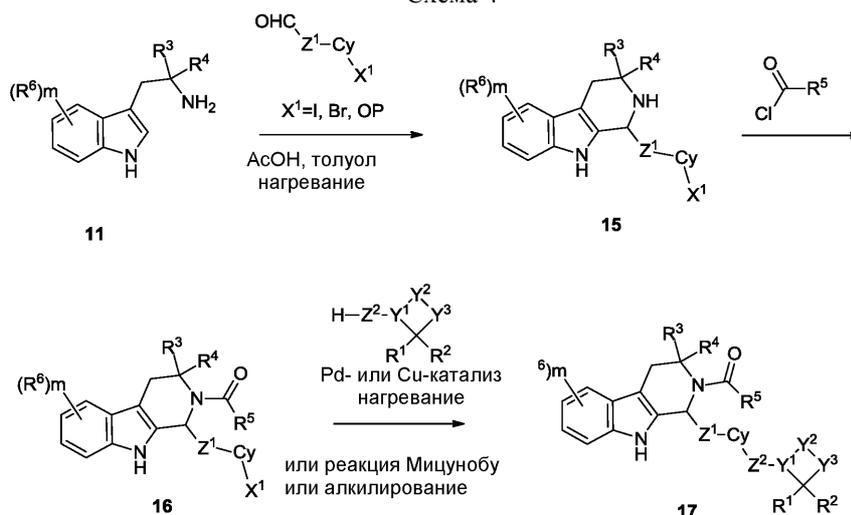


Схема 5

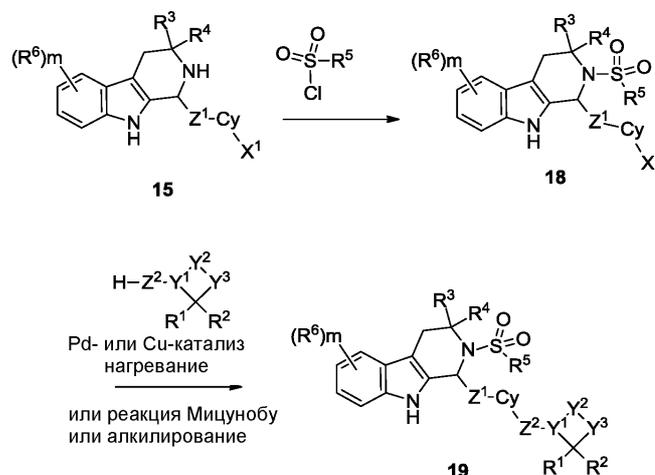


Схема 6

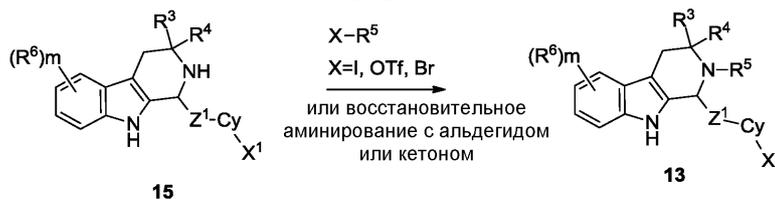


Схема 6 показывает, что амин 15 может реагировать с алкилирующим агентом ( $R^5-X$ ) с образованием промежуточного продукта 13. Альтернативно, амин 15 может реагировать с альдегидом или кетоном и восстанавливающим агентом, таким как натрия цианоборогидрид, с получением промежуточного продукта 13.

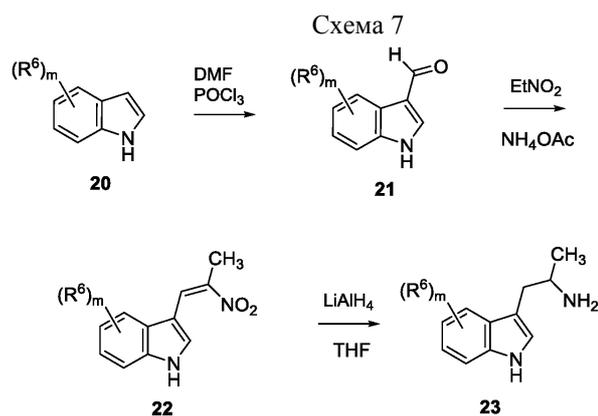
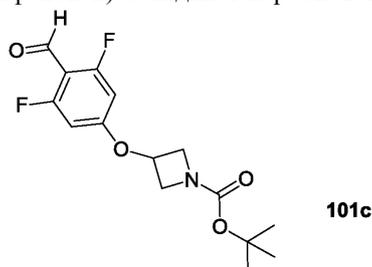


Схема 7 показывает общий путь синтеза триптамина 23. Замещенный индол 20 превращается в альдегид 21 в условиях реакции Вильсмейера. Альдольная реакция альдегида 21 с нитроэтаном дает соединение 22. Восстановление 22 с помощью лития алюминия гидрида затем дает триптамин 23.

#### Примеры

Пример 101. (1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол 101.

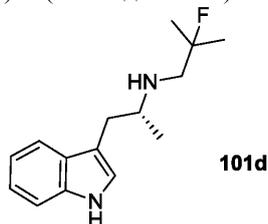
Этап 1: 3-(3,5-дифтор-4-формилфенокси)азетидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир 101c



К раствору 2,6-дифтор-4-гидроксибензальдегида 101a (CAS № 532967-21-8, 600 мг, 3,79 ммоль) в N,N-диметилформамиде (25 мл) в атмосфере аргона добавляли цезия карбонат (3,09 г, 9,48 ммоль) и 1-Вос-3-йодазетидин 101b (CAS № 254454-54-1, 2,68 г, 9,48 ммоль). Полученную смесь нагревали при 150°C в микроволновой печи в течение 1 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды, твердое вещество удаляли путем фильтрации, фильтрационный осадок промывали толуолом и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Осадок разделяли между EtOAc и водой, органическую фазу отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт адсорбировали на HMN диатомовой земле (Isolute®, Biotage) и очищали путем хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат, градиент от 0 до 30%), получая 101c в виде желтого масла (1,10 г, 93%).

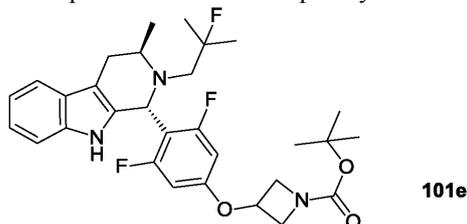
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,20 (s, 1H), 6,35 (m, 2H), 4,94-4,86 (m, 1H), 4,34 (ddd, J=1,1, 6,4, 9,8 Гц, 2H), 4,05-3,98 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Этап 2: (2-фтор-2-метилпропил)-[(R)-2-(1H-индол-3-ил)-1-метилэтил]амин 101d



Соединение 101d получали согласно WO 2014/191726, стр. 78.

Этап 3: 3-{3,5-дифтор-4-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-β-карболин-1-ил]фенокси}азетидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир 101e

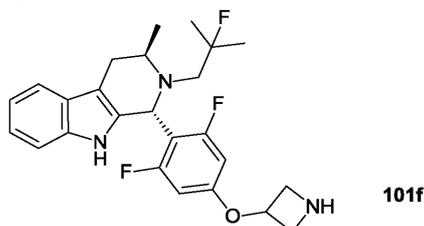


К раствору (2-фтор-2-метилпропил)-[(R)-2-(1H-индол-3-ил)-1-метилэтил]амина 101d, полученному

согласно WO 2014/191726, стр. 78 (540 мг, 2,17 ммоль), в толуоле (8 мл) в атмосфере аргона добавляли 3-(3,5-дифтор-4-формилфенокси)азетидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир 101с (818 мг, 2,61 ммоль) и уксусную кислоту (249 мкл, 4,34 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в герметизированной пробирке в течение 4 ч, защищая от света. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры (RT, от англ. room temperature) и концентрировали *in vacuo*. Осадок разделяли между этилацетатом (EtOAc) и насыщенным раствором натрия гидрокарбоната. Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт адсорбировали на HMN диатомовой земле и очищали путем хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат, градиент от 0 до 20%), получая 101e в виде твердого вещества белого цвета с желтоватым оттенком (1,10 г, 90%).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 6,28 - 6,21 (m, 2H), 5,20 (s, 1H), 4,84 - 4,76 (m, 1H), 4,33 - 4,24 (m, 2H), 4,02 - 3,94 (m, 2H), 3,69 - 3,61 (m, 1H), 3,12 - 3,02 (m, 1H), 2,84 (dd, J=15,1, 20,0 Гц, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,38 (dd, J=14,9, 24,7 Гц, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,28 - 1,08 (m, 9H); ЖХМС: 544,5 [M+H]<sup>+</sup>.

Этап 4: (1R,3R)-1-[4-(азетидин-3-илокси)-2,6-дифторфенил]-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-β-карболин 101f



К смеси 3-{3,5-дифтор-4-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-β-карболин-1-ил]фенокси}азетидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира 101e (840 мг, 1,54 ммоль) в дихлорметане (10 мл) в атмосфере аргона по каплям добавляли TFA (1,75 мл, 23,1 ммоль) и смесь встряхивали, защищая от света, при RT в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью картриджа SCX-2 (подвижная фаза: дихлорметан/метанол 1:1, затем 2н. аммоний в метаноле). Соответствующие фракции объединяли и выпаривали, получая 101f в виде твердого вещества белого цвета с желтоватым оттенком (54 мг, 8%).

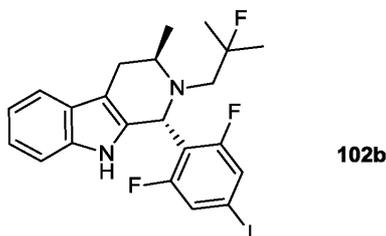
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 2H), 6,30 - 6,22 (m, 2H), 5,19 (s, 1H), 4,96 - 4,90 (m, 1H), 3,97 - 3,91 (m, 2H), 3,83 - 3,78 (m, 2H), 3,71 - 3,60 (m, 1H), 3,12 - 3,03 (m, 1H), 2,85 (dd, J=15,1, 19,6 Гц, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,38 (dd, J=15,1, 25,2 Гц, 1H), 1,82 (br. s, 1H), 1,27 - 1,07 (m, 9H); ЖХМС: 442,5 [M-H]<sup>-</sup>.

Этап 5: к смеси (1R,3R)-1-[4-(азетидин-3-илокси)-2,6-дифторфенил]-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-β-карболина 101f (54 мг, 0,12 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) в атмосфере аргона добавляли 1-бром-3-фторпропан (16 мкл, 0,16 ммоль; CAS № 352-91-0) и этилдиизопропиламин (12 мкл, 0,24 ммоль). Реакционную смесь встряхивали при RT в течение 48 ч, защищая от света. Реакционную смесь переливали в смесь этилацетата и воды. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол, градиент от 0 до 5%) и затем с помощью картриджа C18 (ацетонитрил, вода, муравьиная кислота). Соответствующие фракции объединяли и выпаривали с получением 101 в виде желтого твердого вещества (27 мг, 8%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,12 (brs., 1H), 8,27 (s, 1,3H, муравьиная кислота), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 2H), 6,31 - 6,25 (m, 2H), 5,20 (s, 1H), 4,96 - 4,89 (m, 1H), 4,56 (dd, J=5,6, 5,6 Гц, 1H), 4,44 (dd, J=5,6, 5,6 Гц, 1H), 4,33 - 4,24 (m, 2H), 3,64 (dd, J=4,8, 11,1 Гц, 1H), 3,49 - 3,47 (m, 1H), 3,07 - 2,97 (m, 3H), 2,84 (dd, J=15,0, 20,3 Гц, 1H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,38 (dd, J=15,0, 24,5 Гц, 1H), 1,99 - 1,83 (m, 2H), 1,27 - 1,08 (m, 9H); ЖХМС: 504,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 102. (1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол 102.

Этап 1: (1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-йодфенил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-β-карболин 102b



К раствору (2-фтор-2-метилпропил)-[(R)-2-(1H-индол-3-ил)-1-метилэтил]амина 101d, полученному согласно WO 2014/191726, стр. 78, (50 мг, 0,20 ммоль), в толуоле (170 мкл) в атмосфере аргона добавляли 2,6-дифтор-4-йодбензальдегид 102a (CAS № 1160573-10-3, 65 мг, 0,24 ммоль), а затем уксусную кислоту (23 мкл, 0,40 ммоль). Полученную смесь встряхивали при 80°C в герметизированной пробирке в течение 5 ч, затем оставляли остывать до RT. Смесь очищали на картридже SCX-2 (подвижная фаза: дихлорметан/метанол 9:1, затем 2н. аммоний в метаноле). Соответствующие фракции объединяли, выпаривали и неочищенный продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат, градиент от 0 до 30%), получая 102b в виде желтого твердого вещества (89 мг, 89%).

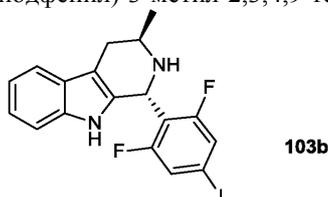
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,54 - 7,50 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 3H), 7,16 - 7,08 (m, 2H), 5,26 (s, 1H), 3,67 - 3,60 (m, 1H), 3,06 (ddd, J=1,5, 4,9, 15,2 Гц, 1H), 2,86 (dd, J=15,2, 21,5 Гц, 1H), 2,61 (ddd, J=1,5, 4,4, 15,2 Гц, 1H), 2,39 (dd, J=15,2, 24,0 Гц, 1H), 1,29 - 1,15 (m, 6H), 1,10 (d, J=6,4 Гц, 3H); ЖХМС: 497,0 [M-H].

Этап 2: смесь (1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-йодфенил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-β-карболина 102b (82 мг, 0,16 ммоль), 2-(3-фторметилазетидин-1-ил)этанол 102c, полученного согласно WO 2013/090836, стр. 124 (44 мг, 0,33 ммоль; CAS № 1443984-69-7, WO 2013/090836), меди йодида (6,2 мг, 0,03 ммоль) и калия карбоната (68 мг, 0,49 ммоль) в бутиронитриле (600 мкл) дегазировали в трех циклах вакуума/аргона. Реакционную смесь нагревали при 135°C в течение 24 ч, оставляли остывать до комнатной температуры и развели этилацетатом. Твердое вещество удаляли из реакционной смеси путем фильтрации через целит и твердое вещество промывали этилацетатом. Объединенный фильтрат промывали водой (три раза) и насыщенным солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: 0-7% метанол/дихлорметан). Соответствующие фракции собирали и выпаривали с получением 102 в виде желтого твердого вещества (17,2 мг, 21%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,51 (s, 1H), 7,39 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,18 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,01 - 6,91 (m, 2H), 6,64 (d, J=11,2 Гц, 2H), 5,11 (s, 1H), 4,56 (d, J=5,9 Гц, 1H), 4,44 (d, J=5,4 Гц, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,54-3,47 (m, 2H), 3,06 - 2,66 (m, 6H), 2,59 - 2,53 (m, 2H, partially under DMSO-d<sub>6</sub>), 2,40 - 2,27 (m, 2H), 1,25-1,09 (m, 6H), 1,04 (d, J=6,4 Гц, 3H); ЖХМС: 502,3 [M-H].

Пример 103. 1-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-3,4-дигидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-2(9H)-ил)-2-метилпропан-1-он 103.

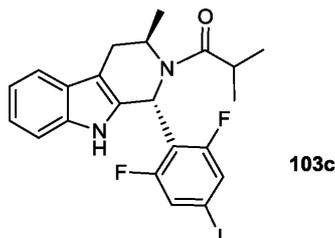
Этап 1: (1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-йодфенил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол 103b



В сосуд для микроволновой печи добавляли (2R)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амин 103a (710 мг, 3,67 ммоль), затем 2,6-дифтор-4-йодбензальдегид (1,1 г, 4,03 ммоль) и ацетонитрил (2,6 мл). Реакцию помещали в атмосферу азота и добавляли TFA (0,5 мл, 7,0 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до 130°C в микроволновой печи в течение 1 ч и затем гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Смесь экстрагировали ДХМ (дихлорметан) (3×100 мл), сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на колонке для флеш-хроматографии через силикагель (0-100% EtOAc/гексаны), получая 103b (450 мг, 29%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, дейтерохлорформ-d): δ 7,60-7,48 (m, 2H), 7,27 (d, J=7,3 Гц, 2H), 7,17 - 7,08 (m, 2H), 5,63 (s, 1H), 3,45 (dq, J=12,7, 6,2 Гц, 1H), 2,99 (ddd, J=15,5, 4,6, 1,3 Гц, 1H), 2,52 (ddd, J=15,5, 7,3, 1,8 Гц, 1H), 1,29 (d, J=6,5 Гц, 3H).

Этап 2: 1-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-йодфенил)-3-метил-3,4-дигидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-2(9H)-ил)-2-метилпропан-1-он 103c



В круглодонный сосуд (RBF) добавляли (1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-йодфенил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол 103b (50 мг, 0,12 ммоль), а затем натрия бикарбонат (50 мг, 0,59 ммоль) и хлорформ (0,8 мл). Добавляли 2-метилпропаноилхлорид (31 мг, 0,2947 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 45°C в течение 1 ч. Добавляли диизопропилэтиламин (основание Хунига, 0,1 мл, 0,59 ммоль) и реакцию встряхивали до тех пор, пока ЖХ-МС не показывала, что исходные материалы исчер-

паны. Добавляли водный насыщенный раствор (10 мл) натрия бикарбоната. Затем реакционную смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3×50 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на колонке для флеш-хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны) с получением 103с (51 мг, 88%).

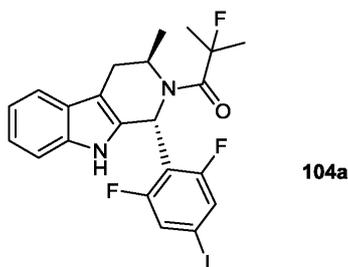
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,74 (s, 1H), 7,46 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,39 (d, J=9,2 Гц, 2H), 7,24 (dt, J=8,0, 1,0 Гц, 1H), 7,01 (dddd, J=26,4, 8,0, 7,0, 1,2 Гц, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,88-4,71 (m, 1H), 3,17 (dd, J=14,9, 5,6 Гц, 1H), 3,03 (p, J=6,6 Гц, 1H), 2,84 (d, J=15,2 Гц, 1H), 1,12 (d, J=6,5 Гц, 2H), 1,06 - 0,92 (m, 6H).

Этап 3: в сосуд для микроволновой печи объемом 5 мл добавляли 1-[(1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-йодфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол-2-ил]-2-метилпропан-1-он 103с (51 мг, 0,10 ммоль), а затем 2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этанол 102с, полученный согласно WO 2013/090836, стр. 124 (27 мг, 0,21 ммоль), меди йодид (8 мг, 0,04 ммоль), калия карбонат (43 мг, 0,31 ммоль). Сосуд герметизировали и добавляли бутиронитрил (0,7 мл). Затем реакционную смесь нагревали до 135°C в течение ночи и затем охлаждали до комнатной температуры. Затем реакционную смесь фильтровали через целит, элюируя с помощью EtOAc. Затем объединенный фильтрат концентрировали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ, получая 103 (16 мг, 31%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,48 (s, 1H), 7,51-7,39 (m, 1H), 7,32-7,22 (m, 1H), 7,09-6,90 (m, 2H), 6,51 (d, J=11,0 Гц, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,89-4,71 (m, 1H), 4,55 (d, J=6,1 Гц, 1H), 4,43 (d, J=6,0 Гц, 1H), 3,94 (q, J=5,4 Гц, 2H), 3,59 - 3,38 (m, 2H), 3,24 - 3,18 (m, 2H), 3,04 - 2,97 (m, 2H), 2,87 - 2,74 (m, 4H), 1,12 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0,98 (dd, J=10,3, 6,7 Гц, 6H); ЖХМС: 500,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 104. 1-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-3,4-дигидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-2(9H)-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-он 104.

Этап 1: 1-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-йодфенил)-3-метил-3,4-дигидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-2(9H)-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-он 104a



В круглодонный сосуд добавляли (1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-йодфенил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол 103b (100 мг, 0,24 ммоль), а затем 2-фтор-2-метилпропаноилхлорид (0,59 мл 1M раствора в CHCl<sub>3</sub>, полученного из реакции соответствующей кислоты с оксалилхлоридом), натрия бикарбонат (99 мг, 1,2 ммоль) и хлорформ (1,6 мл). Затем реакцию нагревали до 45°C в течение 1 ч и затем добавляли основание Хунига (0,2 мл, 1,2 ммоль). Реакцию встряхивали до тех пор, пока ЖХ-МС не показывала, что исходные материалы исчерпаны. Реакцию гасили насыщенным водным раствором натрия бикарбоната. Затем смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3×50 мл), сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали путем хроматографии на колонке с силикагелем (0-100% EtOAc/гексаны) с получением 104a (95 мг, 79%).

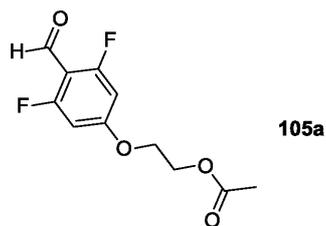
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,54 - 7,31 (m, 3H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,04 (ddd, J=8,1, 7,1, 1,3 Гц, 1H), 6,98 (td, J=7,5, 7,0, 1,1 Гц, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 3,14 (dd, J=15,4, 4,6 Гц, 1H), 2,81 (d, J=15,2 Гц, 1H), 1,51 (dd, J=35,4, 21,8 Гц, 6H), 1,17 (dt, J=3,1 Гц, 3H); ЖХМС: 513,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Этап 2: в сосуд для микроволновой печи объемом 5 мл добавляли 1-[(1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-йодфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол-2-ил]-2-фтор-2-метилпропан-1-он 104a (29 мг, 0,056 ммоль), а затем 2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этанол (15 мг, 0,11 ммоль), меди йодид (4 мг, 0,023 ммоль), калия карбонат (24 мг, 0,17 ммоль) и бутиронитрил (0,37 мл). Раствор дегазировали в течение 5 мин и затем нагревали до 135°C в течение ночи. Когда ЖХМС показывала, что исходные материалы исчерпаны, неочищенную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через Celite®. Далее прокладку из целлита промывали с помощью EtOAc и объединенный фильтрат концентрировали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 104 (9 мг, 31%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 350K): δ 10,69 (s, 1H), 7,54 - 7,38 (m, 1H), 7,31 - 7,17 (m, 1H), 7,00 (dtd, J=24,8, 7,1, 1,2 Гц, 2H), 6,55 (d, J=12,0 Гц, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,21 - 5,05 (m, 1H), 4,54 (d, J=6,2 Гц, 1H), 4,42 (d, J=6,2 Гц, 1H), 3,87 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,30 - 3,25 (m, 2H), 3,15 (dd, J=15,3, 4,7 Гц, 1H), 2,96 (t, J=6,5 Гц, 2H), 2,79 (d, J=15,1 Гц, 1H), 2,75-2,62 (m, 3H), 1,55 (d, J=21,8 Гц, 2H), 1,45 (d, J=21,8 Гц, 2H), 1,15 (d, J=6,4 Гц, 2H); ЖХМС: 518,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 105. (1R,3R)-1-(4-(2-(3-(дифторметил)азетидин-1-ил)этокси)-2,6-дифторфенил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол 105.

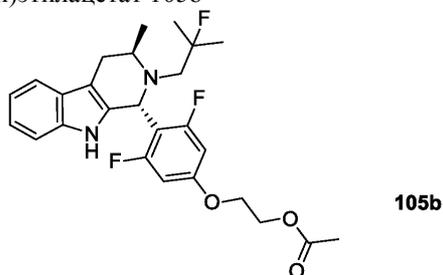
Этап 1: 2-(3,5-дифтор-4-формилфенокси)этилацетат 105a



Раствор 2,6-дифтор-4-гидроксибензальдегида (CAS № 532967-21-8, 300 мг, 1,89 ммоль) и 2-бромэтилацетата (CAS № 927-68-4, 0,22 мл, 2 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) и N,N-диметилформамиде (1 мл) нагревали при 80°C в течение 24 ч. Добавляли еще часть 2-бромэтилацетата (0,11 мл, 1 ммоль) и продолжали нагревание при 80°C в течение еще 30 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды. Осадок разделяли между EtOAc и насыщенным раствором натрия бикарбоната. Водный слой экстрагировали с помощью дополнительных порций EtOAc. Объединенный органический слой отделяли, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии на колонке с силикагелем (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат, градиент от 0 до 33%), получая 105a в виде белого порошка (213 мг, 45%).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,20 (s, 1H), 6,51 (d, J=10,4 Гц, 2H), 4,44 (t, J=4,7 Гц, 2H), 4,22 (t, J=4,7 Гц, 2H), 2,11 (s, 3H).

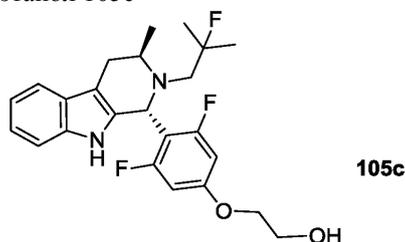
Этап 2: 2-(3,5-дифтор-4-((1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенокси)этилацетат 105b



К раствору (2-фтор-2-метилпропил)-[(R)-2-(1H-индол-3-ил)-1-метилэтил]амина 101d (213 мг, 0,86 ммоль) и 2-(3,5-дифтор-4-формилфенокси)этилацетата 105a (210 мг, 0,86 ммоль) в толуоле (1 мл) в атмосфере аргона добавляли ледяную уксусную кислоту (0,1 мл, 1,72 ммоль). Сосуд герметизировали и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды. Осадок разделяли между дихлорметаном и насыщенным раствором натрия бикарбоната. Водный слой экстрагировали с помощью дополнительных порций дихлорметана. Объединенный органический слой отделяли, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат, градиент от 0 до 20%), получая 105b в виде белой пены (323 мг, 80%).

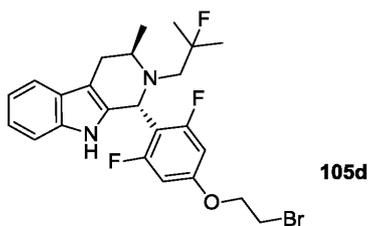
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 6,42 (dd, J=13, 3 Гц, 2H), 5,19 (s, 1H), 4,40 (t, J=4,7 Гц, 2H), 4,12 (t, J=4,7 Гц, 2H), 3,70-3,62 (m, 1H), 3,13-3,04 (m, 1H), 2,92 - 2,79 (dd, J=19, 15 Гц, 1H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,46 - 2,31 (dd, J=25,0, 15,0 Гц, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,24 (d, J=11,0 Гц, 3H), 1,17 (d, J=11,3 Гц, 3H), 1,1 (d, J=6,5 Гц, 3H).

Этап 3: 2-(3,5-дифтор-4-((1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенокси)этанол 105c



К раствору 2-(3,5-дифтор-4-((1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенокси)этилацетата 105b (320 мг, 0,675 ммоль) в ТГФ(тетрагидрофуран)/MeOH (2/1, 6 мл) добавляли натрия гидроксид (1н., 4 мл). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 45 мин. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды и растворитель удаляли *in vacuo*. Осадок разделяли между дихлорметаном и водой. Органический слой отделяли, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*, получая 105c в виде белой пены (264 мг, 91%). ЖХМС: 431,2 [M-H].

Этап 4: (1R,3R)-1-(4-(2-бромэтокси)-2,6-дифторфенил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол 105d



К раствору 2-(3,5-дифтор-4-((1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенокси)этанола 105с (130 мг, 0,3 ммоль) в ДХМ (2,5 мл) добавляли трифенилфосфин (94 мг, 0,36 ммоль) и углерода тетрабромид (120 мг, 0,36 ммоль). Реакционную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии на колонке с силикагелем (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат, градиент от 0 до 20%), получая 105d в виде белой пены (142 мг, 95%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,15-7,07 (m, 2H), 6,42 (dd,  $J=13,0, 3,0$  Гц, 2H), 5,20 (s, 1H), 4,24 (t,  $J=4,7$  Гц, 2H), 3,72-3,59 (m, 3H), 3,12-3,03 (m, 1H), 2,92-2,79 (dd,  $J=19,4, 15,0$  Гц, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,46 - 2,31 (dd,  $J=25,0, 15,0$  Гц, 1H), 1,24 (d,  $J=12,1$  Гц, 3H), 1,17 (d,  $J=12$  Гц, 3H), 1,10 (d,  $J=6,5$  Гц, 3H).

Этап 5: к раствору (1R,3R)-1-(4-(2-бромэтокси)-2,6-дифторфенил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индола 105d (62 мг, 0,125 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,064 мл, 0,375 ммоль) и 3-(диформетил)азетидина гидрохлорид (CAS 1354792-76-9, 27 мг, 0,187 ммоль). Реакционную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем при 45°C в течение 4 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды. Осадок разделяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали с помощью дополнительных порций EtOAc. Объединенные органические слои отделяли, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии на колонке с силикагелем (подвижная фаза: дихлорметан/метанол, градиент от 0 до 2,5%), получая 105 в виде твердого вещества белого цвета с желтоватым оттенком (40 мг, 62%).

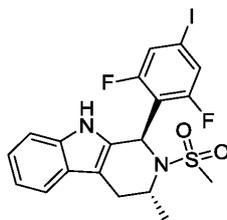
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 2H), 6,38 (dd,  $J=13,3, 3$  Гц, 2H), 6,17-5,76 (dt,  $J=56,0, 5,1$  Гц, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,90 (t,  $J=5,3$  Гц, 2H), 3,71 - 3,63 (m, 1H), 3,46 (t,  $J=7,8$  Гц, 2H), 3,27 (t,  $J=6,7$  Гц, 2H), 3,13 - 3,04 (m, 1H), 2,92 - 2,79 (m, 3H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,45 - 2,30 (dd,  $J=25,6, 14,9$  Гц, 1H), 1,23 (d,  $J=10,3$  Гц, 3H), 1,16 (d,  $J=12$  Гц, 3H), 1,09 (d,  $J=6,5$  Гц, 3H); ЖХМС: 520,4 [M-H] $^-$ .

Соединения 106-125 получали согласно процедурам, описанным в данном документе, и характеризовали путем ЖХМС [M+H] $^+$

106	520,1
107	486,4
108	532,4
109	518,2
110	
111	469,2
112	487,3
113	498,3
114	514,3
115	500,3
116	486,3
117	486,1
118	500,2
119	500,2
120	484,2
121	472,2
122	516,2
123	502,3
124	528,3
125	514,3

Пример 126. (1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(форметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-2-(метилсульфонил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол 126.

Этап 1: (1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-йодфенил)-3-метил-2-(метилсульфонил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол



В круглодонный сосуд объемом 50 мл добавляли (1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-йодфенил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол (50 мг, 0,12 ммоль) и хлороформ (0,15M, 0,8 мл). Затем последовательно добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,06 мл, 0,35 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,014 мл, 0,18 ммоль). Затем реакцию нагревали до 45°C и контролировали до тех пор, пока ЖХМС не показывала, что исходные материалы исчерпаны. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, гасили добавлением насыщенного водного раствора NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали с помощью ДХМ (3×50 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на колонке для флеш-хроматографии через силикагель, элюируя с помощью 0-50% iPrOAc/гептанов, получая названное соединение (40 мг, 68% выход).

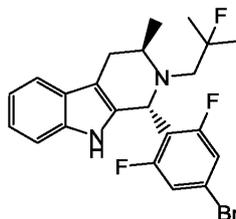
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,78 (s, 1H), 7,54 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,44 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,22 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,05 (ddd, J=8,2, 7,1, 1,2 Гц, 1H), 7,02 - 6,95 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,43 (q, J=5,6, 5,0 Гц, 1H), 3,09 - 2,99 (m, 1H), 2,83 (s, 4H), 1,31 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС: 503,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Этап 2: в сосуд объемом 5 мл добавляли (1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-йодфенил)-3-метил-2-метилсульфонил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол (40 мг, 0,08 ммоль), 2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этанол (21 мг, 0,16 ммоль), меди йодид (6 мг, 0,032 ммоль), калия карбонат (33 мг, 0,24 ммоль) и бутиронитрил (0,5 мл). Раствор дегазировали в течение 5 мин и затем нагревали до 135°C в течение ночи. Когда ЖХМС показывала, что исходные материалы исчерпаны, реакционную смесь фильтровали через целит, элюируя с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ, получая 126 (6 мг, 15% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,74 (s, 1H), 7,43 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 7,04 (ddd, J=8,2, 7,0, 1,4 Гц, 1H), 6,97 (td, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,73-6,64 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,55 (d, J=6,2 Гц, 1H), 4,45-4,35 (m, 2H), 3,93 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,30 - 3,28 (m, 2H), 3,03 - 2,95 (m, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,74 - 2,65 (m, 4H), 1,33 (dd, J=6,8, 2,1 Гц, 3H). ЖХМС: 508,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 145. N-(3,5-дифтор-4-((1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)-1-(3-фторпропил)азетидин-3-амин 145.

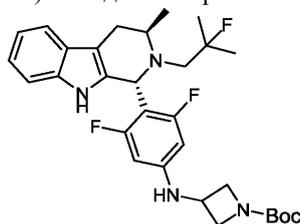
Этап 1: (1R,3R)-1-(4-бром-2,6-дифторфенил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол



К раствору (R)-N-(1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-амин (500 мг, 2,01 ммоль) в толуоле (6 мл) добавляли 4-бром-2,6-дифторбензальдегид (490 мг, 2,21 ммоль) и уксусную кислоту (0,58 мл, 10,2 ммоль). Реакционную смесь встряхивали при 80°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры раствор концентрировали и осадок разводили с помощью EtOAc (40 мл), промывали насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и водой (20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Осадок очищали путем хроматографии на силикагеле (градиент растворителя: 0-6% EtOAc в петролейном эфире), получая названное соединение (800 мг, 88%) в виде светло-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,24 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 7,06 (d, J=8,0 Гц, 2H), 5,27 (s, 1H), 3,73 - 3,54 (m, 1H), 3,09-3,05 (m, 1H), 2,95 - 2,76 (m, 1H), 2,64-2,60 (m, 1H), 2,47 - 2,33 (m, 1H), 1,30 - 1,17 (m, 6H), 1,11 (d, J=6,4 Гц, 3H).

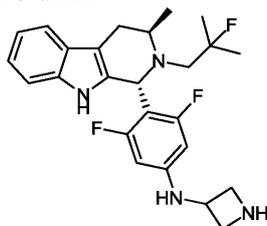
Этап 2: трет-бутил-3-((3,5-дифтор-4-((1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)амино)азетидин-1-карбоксилат



Смесь (1R,3R)-1-(4-бром-2,6-дифторфенил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индола (из этапа 1, 800,0 мг, 1,77 ммоль), BINAP (110,4 мг, 0,18 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (162,3 мг, 0,18 ммоль), трет-BuONa (511,0 мг, 5,32 ммоль) и трет-бутил-3-аминоазетидин-1-карбоксилата (457,9 мг, 2,66 ммоль) в толуоле (10 мл) встряхивали при 110°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали на колонке с силикагелем (0-5% метанол в ДХМ), получая названное соединение (900 мг, 94%) в виде коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,22 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,13-7,05 (m, 2H), 5,97 (d, J=11,2 Гц, 2H), 5,14 (s, 1H), 4,37-4,21 (m, 3H), 4,20 - 4,01 (m, 1H), 3,78 - 3,60 (m, 3H), 3,12-3,07 (m, 1H), 2,96 - 2,77 (m, 1H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,48 - 2,33 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,25-1,17 (m, 6H), 1,10 (d, J=6,0 Гц, 3H).

Этап 3: N-(3,5-дифтор-4-((1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)азетидин-3-амин



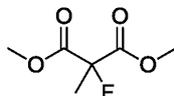
К смеси трет-бутил-3-((3,5-дифтор-4-((1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)амино)азетидин-1-карбоксилата (из этапа 2, 0,9 г, 1,66 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли TFA (1,8 мл, 24,88 ммоль) при -20°C. Полученную смесь встряхивали при 0°C в течение 16 ч. К реакционной смеси медленно добавляли водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (80 мл) и затем реакционную смесь экстрагировали с помощью ДХМ (100 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением названного соединения (700 мг, 95%) в виде коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Этап 4: к смеси N-(3,5-дифтор-4-((1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)азетидин-3-амин (из этапа 3, 700,0 мг, 1,58 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (613,3 мг, 4,75 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли 1-бром-3-фторпропан (223,0 мг, 1,58 ммоль) и реакционную смесь встряхивали при 10°C в течение 16 ч. Реакционную смесь очищали на колонке (0-10% MeOH в ДХМ) и далее очищали путем обращенно-фазовой хроматографии (ацетонитрил 66-96%/0,05% NH<sub>4</sub>OH в воде), получая 145 (280 мг, 35%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,38 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,17 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,03-6,88 (m, 2H), 6,07 (d, J=11,6 Гц, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,54 - 4,36 (m, 2H), 4,03 - 4,01 (m, 1H), 3,79 - 3,71 (m, 2H), 3,69 - 3,65 (m, 1H), 3,04-3,00 (m, 1H), 2,97-2,91 (m, 2H), 2,87-2,85 (m, 1H), 2,62 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,58 - 2,55 (m, 1H), 2,48 - 2,32 (m, 1H), 1,83 - 1,67 (m, 2H), 1,20 - 1,11 (m, 6H), 1,08 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 154. (S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-3-метил-3,4-дигидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-2(9H)-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол 154.

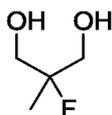
Этап 1: диметил-2-фтор-2-метилмалонат



В высушенный в печи круглодонный сосуд объемом 500 мл добавляли натрия гидрид (1,15 экв., 21 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и охлаждали до 0°C. Затем добавляли ТГФ (63 мл). К этой смеси по каплям добавляли диметил-2-метилпропандиоат (5,0 г, 34,2 ммоль) и реакционную смесь встряхивали в течение 30 мин. Затем одной порцией добавляли N-фторбензолсульфонимид (1,05 экв., 19,2 ммоль). Реакционную смесь оставляли согреваться до комнатной температуры, и реакционная смесь затвердевала так, что добавляли дополнительные 50 мл ТГФ. Через 1,5 ч реакцию гасили с помощью водной 2н. HCl, разводили с помощью EtOAc (500 мл) и промывали 3×200 мл 2н. HCl. Органическую фазу отделяли, сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Затем неочищенное белое твердое вещество отбирали в 200 мл гептана, обрабатывали ультразвуком и фильтровали через целит. Затем отфильтрованное твердое вещество промывали с помощью 3×200 мл гептана. Затем объединенный фильтрат концентрировали, получая неочищенный нужный продукт (3 г, 53% выход) в виде желтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,32 (s, 6H), 1,18 (d, J=6,3 Гц, 3H).

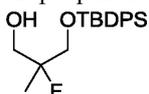
Этап 2: 2-фтор-2-метилпропан-1,3-диол



В высушенный в печи круглодонный сосуд объемом 500 мл добавляли диметил-2-фтор-2-метилпропандиолат (3 г, 18,3 ммоль) и ТГФ (90 мл). Реакционную смесь помещали в атмосферу  $N_2$  и затем охлаждали до  $0^\circ C$ . Затем по каплям добавляли раствор лития алюминия гидрида (1М в ТГФ, 2,75 экв., 50,3 ммоль) и реакцию согревали до комнатной температуры в течение 1 ч. Затем реакцию снова охлаждали до  $0^\circ C$  и гасили добавлением воды (2 мл), а затем добавляли 15% водный раствор NaOH (2 мл) и воду (4 мл). Суспензию встряхивали в течение 15 мин, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт (1,4 г, 71% выход).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  4,85 (t, J=5,9 Гц, 2H), 3,45 (d, J=5,9 Гц, 2H), 3,41 (d, J=5,9 Гц, 2H), 1,22-1,15 (d, 3H).

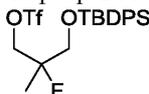
Этап 3: 3-(трет-бутилдифенилсилилокси)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол



В высушенный в печи круглодонный сосуд объемом 500 мл добавляли 2-фтор-2-метилпропан-1,3-диол (1,47 г, 1,25 экв., 13,6 ммоль), а затем имидазол (1,11 г, 1,5 экв., 16,4 ммоль), трет-бутилхлордифенилсилан (3,0 г, 10,9 ммоль) и хлорформ (136 мл). Реакцию встряхивали в течение ночи и гасили добавлением насыщенного раствора  $NH_4Cl$  (100 мл). Смесь экстрагировали с помощью ДХМ (100 мл), сушили с помощью  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь очищали путем флеш-хроматографии на колонке с силикагелем (0-100%  $iPrOAc$ /гептаны), получая нужный продукт (1,26 г, 33% выход).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,68 - 7,60 (m, 4H), 7,51 - 7,40 (m, 6H), 4,97 (t, J=5,8 Гц, 1H), 3,70 (dd, J=19,4, 1,9 Гц, 2H), 3,52 (ddd, J=18,5, 5,8, 1,8 Гц, 2H), 1,28 (d, J=21,8 Гц, 3H), 1,01 (s, 9H).

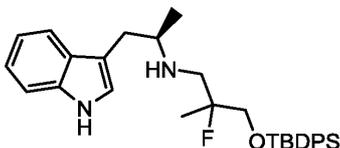
Этап 4: 3-(трет-бутилдифенилсилилокси)-2-фтор-2-метилпропилтрифторметансульфонат



В высушенный в печи круглодонный сосуд объемом 500 мл добавляли 3-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-2-фтор-2-метилпропан-1-ол (1,3 г, 3,8 ммоль), дихлорметан (63 мл) в атмосфере азота. Затем реакционную смесь охлаждали до  $0^\circ C$  и по каплям добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (1,27 г, 1,2 экв., 4,5 ммоль). Затем реакционную смесь встряхивали в течение 2 ч и затем промывали с помощью 2н. HCl и затем насыщенного раствора  $NaHCO_3$ . Органическую фазу отделяли, затем сушили с помощью  $MgSO_4$  и фильтровали через прокладку из силикагеля, элюируя с помощью ДХМ. Затем фильтрат концентрировали до сухости, получая неочищенный нужный продукт (1,8 г, 100% выход) и использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

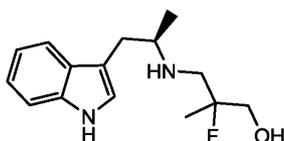
$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,66 - 7,58 (m, 4H), 7,56 - 7,41 (m, 6H), 5,07 - 4,81 (m, 2H), 3,88 - 3,68 (m, 2H), 1,40 (d, J=21,6 Гц, 3H), 1,01 (s, 9H).

Этап 5: n-((R)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)-3-(трет-бутилдифенилсилилокси)-2-фтор-2-метилпропан-1-амин



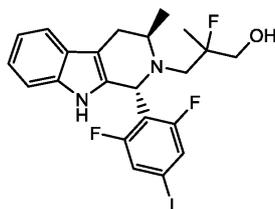
В высушенный в печи круглодонный сосуд объемом 250 мл добавляли (2R)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амин (600 мг, 3,1 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0,81 мл, 1,5 экв., 4,65 ммоль) и 1,4-диоксан (6 мл) и реакционную смесь помещали в атмосферу азота. Затем добавляли [3-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-2-фтор-2-метилпропил]трифторметансульфонат (1,95 г, 1,25 экв., 3,9 ммоль) и реакционную смесь нагревали до  $90^\circ C$ . Когда ЖХМС показывала потребление исходных материалов, реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3x200 мл). Объединенное органическое вещество сушили с помощью  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали. Очистка путем флеш-хроматографии на колонке с силикагелем (0-100% EtOAc/гексаны) давала названное соединение (1,2 г, 77% выход). ЖХМС: 503,3  $[M+H]^+$ .

Этап 6: 3-((R)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-иламино)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол



3-[трет-Бутил(дифенил)силил]окси-2-фтор-N-[(7R)-2-(1H-индол-3-ил)-1-метилэтил]-2-метилпропан-1-амин (1,2 г, 2,4 ммоль) добавляли в высушенный в печи круглодонный сосуд объемом 250 мл и затем добавляли ТГФ (9,6 мл) и тетрабутиламмония фторида гидрат (3 мл 1М раствора в ТГФ). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре до тех пор, пока ЖХМС не показывала полное потребление исходных материалов. Реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали с помощью 25% IPA в ДХМ, 5×100 мл. Затем объединенное органическое вещество сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очистка на колонке для флеш-хроматографии через силикагель (0-30% 2н. NH<sub>3</sub> в MeOH/ДХМ) давала названное соединение (332 мг, 53% выход). ЖХМС: 265,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Этап 7: 3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-йодфенил)-3-метил-3,4-дигидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-2(9H)-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол



В круглодонный сосуд объемом 100 мл добавляли 2-фтор-3-[[1(1R)-2-(1H-индол-3-ил)-1-метилэтил]амино]-2-метилпропан-1-ол (332 мг, 1,26 ммоль), 2,6-дифтор-4-йодбензальдегид (370 мг, 1,1 экв., 1,38 ммоль) и толуол (5,5 мл). Реакцию помещали в атмосферу азота и добавляли уксусную кислоту (2М). Затем реакционной смеси позволяли нагреваться до 90°C в течение 48 ч. Затем реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и энергично экстрагировали с помощью iPrOAc (5×100 мл). Затем органическую фазу сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очистка на колонке для флеш-хроматографии через силикагель (0-100% iPrOAc/гептаны) давала названное соединение (475 мг, 74% выход). ЖХМС: 515,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Этап 8: в сосуд для микроволновой печи объемом 20 мл добавляли 3-[[1(1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-йодфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол-2-ил]-2-фтор-2-метилпропан-1-ол (400 мг, 0,78 ммоль), 2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этанол (518 мг, 5 экв., 3,9 ммоль), меди йодид (74 мг, 0,5 экв., 0,39 ммоль) и калия карбонат (644 мг, 6 экв., 4,7 ммоль). Сосуд накрывали и смесь помещали в атмосферу азота. Затем добавляли бутиронитрил (5,2 мл) и смесь дегазировали в течение 10 мин. Затем реакционную смесь нагревали до 135°C в течение 16 ч, фильтровали через целит и очищали путем хиральной обращенно-фазовой ВЭЖХ, получая два диастереомера. 154 был вторым элюируемым диастереомером (90 мг, 22% выход).

154: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,48 (s, 1H), 7,39 (dd, J=7,4, 1,3 Гц, 1H), 7,17 (dd, J=7,6, 1,2 Гц, 1H), 6,96 (dtd, J=20,1, 7,2, 1,3 Гц, 2H), 6,72 - 6,55 (m, 2H), 5,08 (s, 1H), 4,84 (t, J=5,6 Гц, 1H), 4,56 (d, J=6,2 Гц, 1H), 4,44 (d, J=6,2 Гц, 1H), 3,92 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,55 (q, J=6,0, 5,4 Гц, 1H), 3,03 - 2,83 (m, 4H), 2,72 (dt, J=13,0, 5,6 Гц, 3H), 2,61 - 2,51 (m, 2H), 2,45 - 2,30 (m, 1H), 1,15 - 0,96 (m, 6H). Два протона затемнены под пиком воды. Хиральная СЖХ: колонка OX UPC2, изократически 25% MeOH с 0,1% NH<sub>4</sub>OH в течение 2,5 мин. Время удержания 1,35 мин. ЖХМС: 520,3 [M+H]<sup>+</sup>.

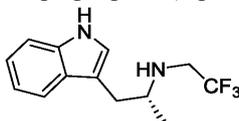
Пример 155. (2R)-3-[[1(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол-2-ил]-2-фтор-2-метилпропан-1-ол 155.

Согласно процедурам из примера 154, 155 был первым элюируемым диастереомером (110 мг, 27% выход).

155: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,52 (s, 1H), 7,42-7,34 (m, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 6,96 (dtd, J=20,9, 7,1, 1,2 Гц, 2H), 6,69 - 6,58 (m, 2H), 5,12 (s, 1H), 4,81 (t, J=5,8 Гц, 1H), 4,56 (d, J=6,2 Гц, 1H), 4,44 (d, J=6,2 Гц, 1H), 3,93 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,46 (ddd, J=18,2, 11,9, 5,7 Гц, 2H), 3,14 (ddd, J=20,4, 11,9, 5,9 Гц, 2H), 3,03 - 2,78 (m, 4H), 2,78 - 2,64 (m, 3H), 2,58 - 2,51 (m, 2H), 2,47 - 2,36 (m, 1H), 1,11 (d, J=22,0 Гц, 3H), 1,04 (d, J=6,5 Гц, 3H). Два протона затемнены под пиком воды. Хиральная СЖХ: колонка OX UPC2, изократически 25% MeOH с 0,1% NH<sub>4</sub>OH в течение 2,5 мин. Время удержания 0,55 мин. ЖХМС: 520,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 174. (1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол 174.

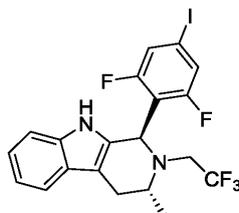
Этап 1: (R)-1-(1H-индол-3-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)пропан-2-амин



Смесь (2R)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амин (100 мг, 0,574 ммоль), 2,2,2-трифторэтил-трифторметансульфоната (151 мг, 0,613 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (371 мг, 2,87 ммоль) в 1,4-диоксане (3,8261 мл) нагревали при 50°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили водой, экстрагировали с помощью EtOAc (2×). Объединенное органическое вещество сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем флеш-хроматографии на силикагеле (0-50% iPrOAc/гептан) с получением названного соединения (89 мг, 60,5% выход) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (хлорформ-d): δ 8,10 - 7,92 (m, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 7,33 (dt, J=8,1, 0,9 Гц, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 3,21 - 3,09 (m, 3H), 2,83 (dd, J=6,6, 0,8 Гц, 2H), 1,12 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС (с ионизацией электрораспылением) m/z 257 [M+H<sup>+</sup>].

Этап 2: (1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-йодфенил)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол



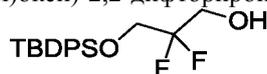
Смесь (2R)-1-(1H-индол-3-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)пропан-2-амин (54 мг, 0,211 ммоль), 2,6-дифтор-4-йодбенальдегида (62 мг, 0,232 ммоль) и уксусной кислоты (110 мг, 1,84 ммоль) в толуоле (1 мл) нагревали при 90°C в течение 5 ч. Смесь затем концентрировали. Осадок разделяли между EtOAc и насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×). Объединенное органическое вещество сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали с получением названного соединения в виде белого твердого вещества, которое использовали без очистки. ЖХМС (с ионизацией электрораспылением) m/z 507 [M+H<sup>+</sup>].

Этап 3: в сосуде для микроволновой печи переливали смесь (1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-йодфенил)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индола (107 мг, 0,211 ммоль), 2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этанола (84 мг, 0,632 ммоль), CuI (16 мг, 0,0843 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (87 мг, 0,632 ммоль) в бутиронитриле (1,4 мл) продували азотом в течение 5 мин и затем герметизировали и нагревали при 135°C в течение 23 ч. Смесь фильтровали через целит, концентрировали и очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением 174 (51 мг, 47% выход) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,61 (s, 1H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,20 (dt, J=8,0, 0,9 Гц, 1H), 7,05-6,90 (m, 2H), 6,71-6,59 (m, 2H), 5,20 (s, 1H), 4,50 (dd, J=47,6, 6,2 Гц, 2H), 3,94 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,57 - 3,35 (m, 2H), 3,31 - 3,22 (m, 2H), 2,97 (dt, J=16,8, 7,9 Гц, 3H), 2,84 (ddd, J=15,3, 4,9, 1,2 Гц, 1H), 2,77-2,66 (m, 3H), 2,64-2,56 (m, 1H), 1,12 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС (с ионизацией электрораспылением) m/z 512 [M+H<sup>+</sup>].

Пример 286. 3-[(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол-2-ил]-2,2-дифторпропан-1-ол 286.

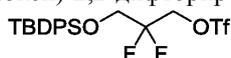
Этап 1: 3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2,2-дифторпропан-1-ол



К встряхиваемому раствору 2,2-дифторпропан-1,3-диола (200 мг, 1,78 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли NaN (60% в минеральном масле, 71 мг, 1,78 ммоль) на ледяной бане и реакционную смесь встряхивали в течение 30 мин. К реакционной смеси по каплям добавляли трет-бутил(хлор)дифенилсилан (TBDPSCI) (490 мг, 1,78 ммоль). Затем реакционную смесь согревали до 20°C и встряхивание продолжали в течение 3 ч. К реакционной смеси медленно добавляли воду (10 мл) и полученную смесь промывали с помощью EtOAc (10 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный осадок очищали путем хроматографии на колонке с силикагелем (20% петролейный эфир в EtOAc), получая названное соединение (450 мг, 1,28 ммоль, 72% выход) в виде светло-желтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,71 - 7,64 (m, 4H), 7,44 - 7,36 (m, 6H), 3,96 - 3,84 (m, 4H), 1,86 (s, 1H), 1,06 (s, 9H).

Этап 2: 3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2,2-дифторпропил трифторметансульфонат

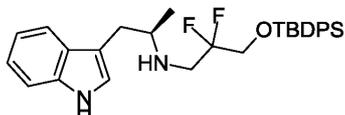


К встряхиваемому раствору 3-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-2,2-дифторпропан-1-ола (из этапа 1, 400 мг, 1,14 ммоль) и 2,6-лутидина (0,39 мл, 3,42 ммоль) в ДХМ (8 мл) по каплям добавляли Tf<sub>2</sub>O (0,38 мл, 2,28 ммоль) на ледяной бане. Реакционную смесь встряхивали при 20°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь медленно переливали в ледяную воду (20 мл) и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали с помощью 1n. HCl (20 мл), насыщенного NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и насыщенного солевого раствора. Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтро-

вали и концентрировали. Неочищенный осадок очищали путем хроматографии на колонке с силикагелем (10% петролейный эфир в EtOAc), получая нужный продукт (500 мг, 1,04 ммоль, 91%) в виде светло-желтого масла.

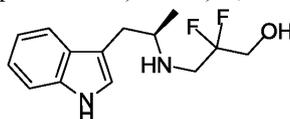
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,66 - 7,64 (m, 4H), 7,47 - 7,41 (m, 6H), 4,76 (t,  $J=7,6$  Гц, 2H), 3,89 (t,  $J=7,6$  Гц, 2H), 1,08 (s, 9H).

Этап 3: (R)-N-(1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2,2-дифторпропан-1-амин



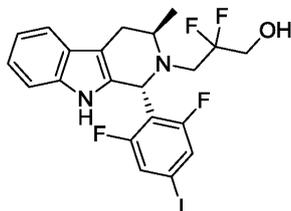
Смесь [3-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-2,2-дифторпропил]трифторметансульфоната (из этапа 2, 8,31 г, 17,22 ммоль), диизопропилэтиламин (DIPEA) (6,1 мл, 34,44 ммоль) и (2R)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амина (3 г, 17,22 ммоль) в диоксане (60 мл) встряхивали при 90°C в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разводили водой (100 мл) и промывали с помощью EtOAc (100 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Неочищенный осадок очищали путем хроматографии на колонке с силикагелем (20% EtOAc в петролейном эфире), получая названное соединение (7,6 г, 87%) в виде желтого масла. ЖХМС: 507,2 [M+H] $^+$ .

Этап 4: (R)-3-((1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)амино)-2,2-дифторпропан-1-ол



К встряхиваемому раствору (R)-N-(1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2,2-дифторпропан-1-амина (из этапа 3, 7,6 г, 15 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли фторид тетрабутиламмония (ТВАФ) (1,0М в ТГФ, 30 мл, 30 ммоль). Реакционную смесь встряхивали при 25°C в течение 4 ч и затем разводили водой (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Неочищенный осадок очищали путем хроматографии на колонке с силикагелем (70% EtOAc в петролейном эфире), получая названное соединение (3,5 г, 87%) в виде светло-желтого масла. ЖХМС: 268,9 [M+H] $^+$ .

Этап 5: 3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-йодфенил)-3-метил-3,4-дигидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-2(9H)-ил)-2,2-дифторпропан-1-ол



Смесь (R)-3-((1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)амино)-2,2-дифторпропан-1-ола (из этапа 4, 2 г, 7,45 ммоль), HOAc (1,29 мл, 22,36 ммоль) и 2,6-дифтор-4-йодбензальдегида (2 г, 7,45 ммоль) в толуоле (30 мл) встряхивали при 90°C в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разводили водой (50 мл), промывали с помощью EtOAc (50 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Неочищенный осадок очищали путем хроматографии на колонке с силикагелем (20% петролейный эфир в EtOAc), получая названное соединение (2,8 г, 73%) в виде светло-желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,53 - 7,49 (m, 2H), 7,30 - 7,22 (m, 3H), 7,18-7,13 (m, 2H), 5,25 (s, 1H), 3,72 - 3,68 (m, 3H), 3,24 - 3,06 (m, 3H), 2,85 - 2,75 (m, 1H), 2,70 - 2,66 (m, 1H), 1,18 (d,  $J=6,8$  Гц, 3H).

Этап 6: смесь 3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-йодфенил)-3-метил-3,4-дигидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-2(9H)-ил)-2,2-дифторпропан-1-ола (из этапа 5, 1,5 г, 2,89 ммоль), 2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этанола (1,93 г, 14,47 ммоль), CuI (1,65 г, 8,68 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,2 г, 8,68 ммоль) в n-PrCN (20 мл) встряхивали в атмосфере  $\text{N}_2$  при 135°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разводили водой (50 мл), промывали с помощью ДХМ (50 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Полученный осадок очищали путем обращенно-фазовой хроматографии (ацетонитрил 50-80%/0,05%  $\text{NH}_4\text{OH}$  в воде), получая 286 (170 мг, 11%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,41 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,19 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,03 - 6,94 (m, 2H), 6,54 (d,  $J=11,2$  Гц, 2H), 5,24 (s, 1H), 4,49 (dd,  $J=47,6$ , 6,0 Гц, 2H), 4,00 - 3,98 (m, 2H), 3,83 - 3,72 (m, 1H), 3,63 - 3,45 (m, 4H), 3,22 - 3,13 (m, 3H), 3,02-2,60 (m, 6H), 1,17 (d,  $J=6,0$  Гц, 3H). ЖХМС: 524,1 [M+H] $^+$ .

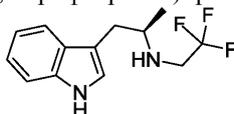
Пример 303. (1R,3R)-2-(2,2-дифторэтил)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил]окси-

фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол 303.

Следуя процедурам из примера 305, получали 303. ЖХМС: 494,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 304. N-(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)фенил)-1-(3-фторпропил)азетидин-3-амин 304.

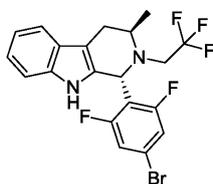
Этап 1: (R)-1-(1H-индол-3-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)пропан-2-амин



К раствору (2R)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амина (10,0 г, 57,39 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляли 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (13,3 г, 57,39 ммоль) и DIPEA (22,2 г, 172,18 ммоль). Полученную смесь встряхивали при 80°C в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали на колонке хроматографии, элюируя с помощью 0-30% EtOAc в гексанах, с получением названного соединения (14 г, 95,2%) в виде светло-желтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (br. s., 1H), 7,60 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,37 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,21 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,24 - 3,11 (m, 3H), 2,84 (d, J=6,4 Гц, 2H), 1,14 (d, J=6,4 Гц, 3H).

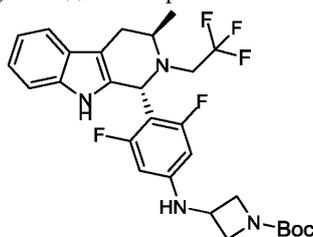
Этап 2: (1R,3R)-1-(4-бром-2,6-дифторфенил)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол



Смесь (R)-1-(1H-индол-3-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)пропан-2-амина (из этапа 1, 14,0 г, 54,63 ммоль), 4-бром-2,6-дифторбензальдегида (11,5 г, 51,9 ммоль) и уксусной кислоты (6,25 мл, 109,26 ммоль) в толуоле (150 мл) встряхивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 25°C, концентрировали и очищали путем хроматографии на колонке с силикагелем (0-5% EtOAc в петролейном эфире), получая названное соединение и его цис-изомер (24 г, 95,7% выход) (транс:цис составляет 4:1) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,19 - 7,05 (m, 4H), 5,69 (s, 0,2H), 5,31 (s, 0,8H), 3,64 - 3,50 (m, 1H), 3,45 - 3,17 (m, 1H), 3,10-3,06 (m, 1H), 2,98 - 2,81 (m, 1H), 2,78 - 2,59 (m, 1H), 1,41 (d, J=6,4 Гц, 0,6H), 1,18 (d, J=6,4 Гц, 2,4H).

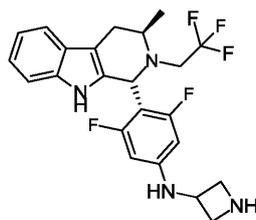
Этап 3: трет-бутил-3-((3,5-дифтор-4-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)амино)азетидин-1-карбоксилат



Смесь (1R,3R)-1-(4-бром-2,6-дифторфенил)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индола (транс:цис составляет 4:1) (из этапа 2, 23,0 г, 50,08 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (4,59 г, 5,01 ммоль), трет-бутил-3-аминоазетидин-1-карбоксилата (12,9 г, 75,12 ммоль), Xantphos (5,8 г, 10,02 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (48,9 г, 150,25 ммоль) в 1,4-диоксане (250 мл) встряхивали при 115°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали и очищали на колонке хроматографии (0-30% EtOAc в петролейном эфире), получая названное соединение (25 г, 90,7% выход) (транс:цис составляет 4:1) в виде светло-коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56 - 7,37 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,15 - 7,06 (m, 2H), 6,04 - 5,94 (m, 2H), 5,57 (s, 0,2H), 5,21 (s, 0,8H), 4,50 - 4,38 (m, 1H), 4,31 - 4,21 (m, 2H), 3,74-3,72 (m, 2H), 3,61 - 3,47 (m, 1H), 3,35 - 3,17 (m, 1H), 3,10-3,07 (m, 1H), 3,02 - 2,78 (m, 1H), 2,77 - 2,55 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,39 (d, J=6,4 Гц, 0,6H), 1,16 (d, J=6,4 Гц, 2,4H).

Этап 4: N-(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)фенил)азетидин-3-амин



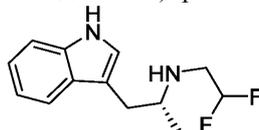
К раствору трет-бутил-3-((3,5-дифтор-4-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)амино)азетидин-1-карбоксилата (из этапа 3, 10,0 г, 18,16 ммоль) (транс:цис составляет 4:1) в 1,4-диоксане (120 мл) добавляли серную кислоту (4,87 мл, 90,82 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь встряхивали при 0°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь переливали в насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub> (250 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением названного соединения (8 г, 97,8% выход) (транс:цис составляет 4:1) в виде желтого твердого вещества. Неочищенное соединение использовали на следующем этапе напрямую.

Этап 5: к смеси н-(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)фенил)азетидин-3-амин (из этапа 4, транс:цис составляет 4:1, 8,0 г, 17,76 ммоль) и DIPEA (8,83 мл, 53,28 ммоль) в N,N-диметилформамид (DMFA) (80 мл) по каплям добавляли 1-фтор-3-йодпропан (3,34 г, 17,76 ммоль). Реакционную смесь встряхивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили с помощью EtOAc (400 мл), промывали насыщенным соевым раствором (200 мл × 5). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали на колонке для хроматографии (10-40% EtOAc в ДХМ), получая нужный продукт (7 г, 77,2% выход) в виде коричневого твердого вещества. Этот продукт объединяли с другой партией (всего 12,3 г) и очищали путем препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Synergi Max-RP 250×80 мм, 10 мкм, ацетонитрил 50-80/10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в воде), получая 10 г продукта (транс:цис составляет 4:1, неразделяемые при ВЭЖХ) в виде белого твердого вещества. Затем этот продукт (транс:цис составляет 4:1) очищали далее путем СЖХ (AD (250 мм × 30 мм, 10 мкм) основание-EtOH 40%), получая чистый 304 (5,9 г, 59% выход) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,40 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,20 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,05 - 6,91 (m, 2H), 6,09 (d, J=12 Гц, 2H), 5,22 (s, 1H), 4,58 - 4,35 (m, 2H), 4,07-4,02 (m, 1H), 3,77 (t, J=7,6 Гц, 2H), 3,62 - 3,50 (m, 1H), 3,39-3,32 (m, 1H), 3,06 - 2,90 (m, 4H), 2,66 - 2,55 (m, 3H), 1,87- 1,66 (m, 2H), 1,17 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 305. (1R,3R)-2-(2,2-дифторэтил)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол 305.

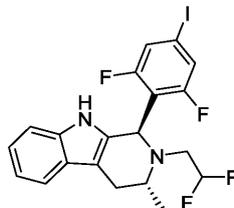
Этап 1: (R)-N-(2,2-дифторэтил)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амин



Смесь (2R)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амин (4,2 г, 24,1 ммоль), 2,2-дифторэтилтрифторметансульфоната (5,16 г, 24,1 ммоль) и диизопропиламина (8,41 мл, 48,2 ммоль) нагревали до 80°C в течение 3 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, разводили iPrOAc (150 мл) и промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на колонке для флеш-хроматографии через силикагель, элюируя с помощью 0-5% MeOH/ДХМ, получая названное соединение (5,6 г, 97% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлорформ-d) δ 8,03 (s, 1H), 7,63-7,54 (m, 1H), 7,36 (dt, J=8,1, 0,9 Гц, 1H), 7,27-7,17 (m, 1H), 7,12 (ddd, J=8,0, 7,1, 1,1 Гц, 1H), 5,78 (tdd, J=56,6, 4,7, 4,1 Гц, 1H), 3,11 -2,76 (m, 5H), 1,12 (d, J=6,2 Гц, 3H); ЖХМС: 239,15 [M+H]<sup>+</sup>.

Этап 2: (1R,3R)-2-(2,2-дифторэтил)-1-(2,6-дифтор-4-йод-фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол



К раствору (R)-N-(2,2-дифторэтил)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амин (5,0 г, 21 ммоль) и 2,6-дифтор-4-йодбенальдегида (5,2 г, 19 ммоль) в толуоле (70 мл) добавляли уксусную кислоту (2, 4 мл) и смесь нагревали при 90°C в течение 20 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали. Осадок растворяли в iPrOAc и промывали насыщенным раствором натрия бикарбоната, водой,

насыщенным соевым раствором, сушили над натрия сульфатом и концентрировали. Очистка путем флеш-хроматографии (силикагель, 0-15% *i*PrOAc/гептаны) давала названное соединение (7,8 г, 76%) в виде 3:1 смеси изомеров транс:цис. ЖХМС: 489,0 [M+H]<sup>+</sup>. Смесь использовали на следующем этапе как таковую.

Этап 3: смесь (1R,3R)-2-(2,2-дифторэтил)-1-(2,6-дифтор-4-йодфенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-*b*]индола (8,0 г, 16,4 ммоль), 2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этанола (2,62 г, 19,7 ммоль), меди йодида (0,94 г, 4,9 ммоль), калия карбоната (4,5 г, 32,8 ммоль) и бутиронитрила (33 мл) дегазировали в течение 5 мин и затем нагревали до 140°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит, элюируя с помощью *i*PrOAc. Фильтрат концентрировали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ, и изомеры цис:транс разделяли путем хиральной СЖХ, получая 305 (3,77 г, 44% выход).

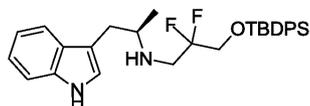
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,59 (s, 1H), 7,40 (dd, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 7,04 - 6,88 (m, 2H), 6,66 (d, J=11,1 Гц, 2H), 6,05-5,61 (m, 1H), 5,17 (d, J=1,7 Гц, 1H), 4,50 (dd, J=47,6, 6,2 Гц, 2H), 3,94 (t, J=5,3 Гц, 2H), 3,41 - 3,32 (m, 2H), 3,15 - 2,90 (m, 3H), 2,90 - 2,52 (m, 7H), 1,09 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС: 494,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 306. (1S,3R)-2-(2,2-дифторэтил)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-*b*]индол 306.

Следующая процедура из примера 305, получали 306. ЖХМС: 494,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 340. 3-[(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[[1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил]амино]фенил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-*b*]индол-2-ил]-2,2-дифторпропан-1-ол 340.

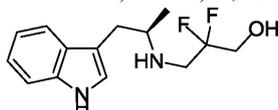
Этап 1: (R)-N-(1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2,2-дифторпропан-1-амин



Смесь (2H)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амин (29 г, 166,44 ммоль), [3-[трет-бутил(дифенил)силил]окси]-2,2-дифторпропил]трифторметансульфоната (80,31 г, 166,44 ммоль) и DIPEA (55,01 мл, 332,87 ммоль) в 1,4-диоксане (600 мл) встряхивали при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разводили в воде (600 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (600 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный осадок очищали путем хроматографии на колонке с силикагелем (40% EtOAc в петролейном эфире), получая названное соединение (69 г, 82%) в виде светло-желтого масла.

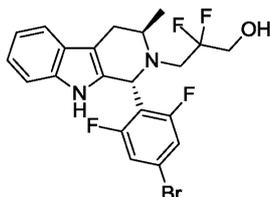
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,88 (s, 1H), 7,66 (d, J=7,2 Гц, 4H), 7,60 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,48 - 7,33 (m, 7H), 7,22 - 7,08 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 3,86 - 3,79 (m, 2H), 3,23 - 3,09 (m, 3H), 2,86 - 2,80 (m, 2H), 1,13 (d, J=6,4 Гц, 3H), 1,05 (s, 9H). MS: [M+H]<sup>+</sup> 507,1.

Этап 2: (R)-3-((1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)амино)-2,2-дифторпропан-1-ол



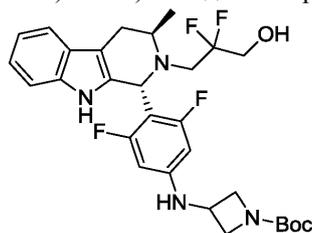
К встряхиваемому раствору (R)-N-(1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2,2-дифторпропан-1-амин (из этапа 1, 69 г, 136,18 ммоль) в ТГФ (690 мл) добавляли 1M TBAF (272,35 мл, 272,35 ммоль) в ТГФ. Смесь встряхивали при 25°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разводили водой (800 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (800 мл × 3). Объединенные органические слои концентрировали и неочищенный осадок очищали путем хроматографии на колонке с силикагелем (50% EtOAc в петролейном эфире), получая названное соединение (29 г, 79%) в виде светло-желтого масла.

Этап 3: 3-((1R,3R)-1-(4-бром-2,6-дифторфенил)-3-метил-3,4-дигидро-1H-пиридо[3,4-*b*]индол-2(9H)-ил)-2,2-дифторпропан-1-ол



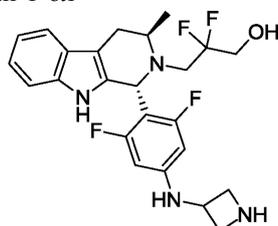
Смесь (R)-3-((1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)амино)-2,2-дифторпропан-1-ола (из этапа 2, 20 г, 74,54 ммоль), уксусной кислоты (12,91 мл, 223,63 ммоль) и 4-бром-2,6-дифторбензальдегида (16,47 г, 74,54 ммоль) в толуоле (400 мл) встряхивали при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разводили водой (500 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (500 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный осадок очищали путем хроматографии на колонке с силикагелем (20% EtOAc в петролейном эфире), получая названное соединение (24,8 г, 71%, транс:цис составляет 20/1) в виде светло-желтого твердого вещества. MS: [M+H]<sup>+</sup> 470,9.

Этап 4: трет-бутил-3-((4-((1R,3R)-2-(2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-3,5-дифторфенил)амино)азетидин-1-карбоксилат



Смесь 3-((1R,3R)-1-(4-бром-2,6-дифторфенил)-3-метил-3,4-дигидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-2(9H)-ил)-2,2-дифторпропан-1-ола (из этапа 3, 24,8 г, 52,62 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (4,82 г, 5,26 ммоль), Xantphos (6,09 г, 10,52 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (51,44 г, 157,86 ммоль) и трет-бутил-3-аминоазетидин-1-карбоксилата (13,59 г, 78,93 ммоль) в 1,4-диоксане (300 мл) встряхивали при 110°C в течение 3 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь охлаждали до 25°C и разводили водой (500 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (500 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный осадок очищали путем хроматографии на колонке с силикагелем (20% петролейный эфир в EtOAc), получая названное соединение (20,5 г, 69%, транс:цис составляет 20/1) в виде желтого твердого вещества. МС: [M+H]<sup>+</sup> 563,0.

Этап 5: 3-((1R,3R)-1-(4-(азетидин-3-иламино)-2,6-дифторфенил)-3-метил-3,4-дигидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-2(9H)-ил)-2,2-дифторпропан-1-ол



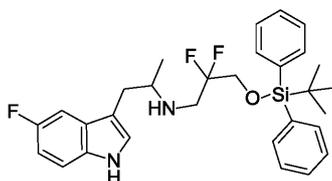
К раствору трет-бутил-3-((4-((1R,3R)-2-(2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-3,5-дифторфенил)амино)азетидин-1-карбоксилата (из этапа 4, 20,5 г, 36,44 ммоль) в 1,4-диоксане (194 мл) по каплям добавляли серную кислоту (19,42 мл, 364,38 ммоль) на ледяной бане. Реакционную смесь встряхивали при 25°C в течение 0,5 ч. Затем реакционную смесь переливали в насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (800 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (600 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, получая названное соединение (18 г, неочищенное, транс:цис составляет 20/1) в виде желтого твердого вещества. Неочищенный осадок использовали на следующем этапе напрямую. МС: [M+H]<sup>+</sup> 463,0.

Этап 6: смесь 3-((1R,3R)-1-(4-(азетидин-3-иламино)-2,6-дифторфенил)-3-метил-3,4-дигидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-2(9H)-ил)-2,2-дифторпропан-1-ола (из этапа 5, 18 г, 38,92 ммоль), DIPEA (19,3 мл, 116,76 ммоль) и 1-фтор-3-йодпропана (7,32 г, 38,92 ммоль) в ДМФА (180 мл) встряхивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разводили с помощью EtOAc (500 мл) и промывали насыщенным соевым раствором (500 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный осадок очищали путем хроматографии на колонке с силикагелем (10% MeOH в ДХМ), получая нужный продукт (7,1 г, 85% чистоты) в виде желтого масла. Полученный осадок очищали далее путем обращенно-фазовой хроматографии (ацетонитрил 40-75/0,05% NH<sub>4</sub>OH в воде) и хиральной СЖХ (AD 250 мм × 50 мм, 10 мкм; суперкритически CO<sub>2</sub>/EtOH (0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) составляет 40/40 при 200 мл/мин), получая 340 (2,85 г, 14%) в виде светло-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,39 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,19 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,01 - 6,93 (m, 2H), 6,11 (d, J=12,0 Гц, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,52-4,38 (m, 2H), 4,05-4,03 (m, 1H), 3,80-3,74 (m, 3H), 3,63 - 3,42 (m, 2H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,96 - 2,92 (m, 3H), 2,82 - 2,71 (m, 1H), 2,64-2,58 (m, 3H), 1,81 - 1,68 (m, 2H), 1,14 (d, J=6,4 Гц, 3H); МС: [M+H]<sup>+</sup> 523,2.

Пример 365. 3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)амино)фенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ол 365.

Этап 1: ([3-(трет-бутилдифенилсилилокси)-2,2-дифторпропил]-[2-(5-фтор-1H-индол-3-ил)-1-метилэтил]амин

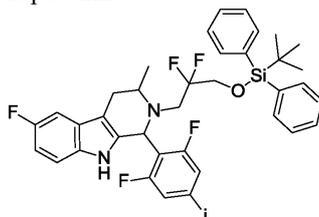


Смесь [3-(трет-бутил(дифенил)силил)окси-2,2-дифторпропил]трифторметансульфоната (из примера

286, этап 2, 43,22 г, 89,6 ммоль), DIPEA (19,5 мл, 112,0 ммоль) и 2-(5-фтор-1H-индол-3-ил)-1-метилэтиламина (CAS № 712-08-3, 14,7 г, 74,7 ммоль) в диоксане (140 мл) встряхивали при 90°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили с помощью EtOAc и промывали водой (×2) и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный осадок очищали путем хроматографии на колонке с силикагелем (подвижная фаза: ДХМ), получая названное соединение (32,8 г, 96%) в виде желтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,89 (s, 1H), 7,69-7,61 (m, 4H), 7,48 - 7,34 (m, 6H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,03 - 7,02 (m, 1H), 6,93 (dt, J=2,5, 9,0 Гц, 1H), 3,88 - 3,78 (m, 2H), 3,22 - 3,03 (m, 3H), 2,84 - 2,70 (m, 2H), 1,11 (d, J=6,2 Гц, 3H), 1,04 (s, 9H). ЖХМС: 525,3 [M+H]<sup>+</sup>.

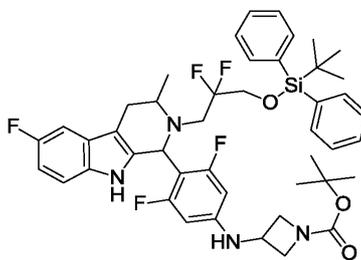
Этап 2: 2-[3-(трет-бутилдифенилсиланилокси)-2,2-дифторпропил]-1-(2,6-дифтор-4-йодфенил)-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-β-карболин



К раствору [3-(трет-бутилдифенилсиланилокси)-2,2-дифторпропил]-[2-(5-фтор-1H-индол-3-ил)-1-метилэтил]амина (32,8 г, 62,5 ммоль) в толуоле (65 мл) добавляли 4-йод-2,6-дифторбензальдегид (20,1 г, 75,0 ммоль) и уксусную кислоту (7,2 мл, 125,0 ммоль). По завершении добавления реакционную смесь встряхивали при 90°C в течение 14 ч. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, разводили с помощью EtOAc, промывали насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (×3) и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Осадок очищали путем хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: толуол в циклогексане, градиент 10-50%), получая названное соединение (34,9 г, 72%) в виде пены белого цвета с желтоватым оттенком.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,65 - 7,60 (m, 4H), 7,46 - 7,33 (m, 7H), 7,21 - 7,08 (m, 4H), 6,90 - 6,84 (m, 1H), 5,27 (s, 1H), 3,99 - 3,88 (m, 1H), 3,65 - 3,54 (m, 2H), 3,33 - 3,20 (m, 1H), 2,93 (ddd, J=1,4, 4,9, 15,2 Гц, 1H), 2,81 - 2,69 (m, 1H), 2,56 - 2,51 (m, 1H), 1,14 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,05 (s, 9H). ЖХМС: 775,2 [M+H]<sup>+</sup>.

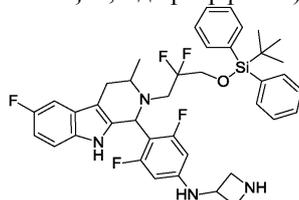
Этап 3: 3-(4-{2-[3-(трет-бутилдифенилсиланилокси)-2,2-дифторпропил]-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-β-карболин-1-ил}-3,5-дифторфениламино-азетидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир



Смесь 2-[3-(трет-бутилдифенилсиланилокси)-2,2-дифторпропил]-1-(2,6-дифтор-4-йодфенил)-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-β-карболина (30,8 г, 39,8 ммоль), XantPhos (4,60 г, 7,9 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (3,64 г, 4,0 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25,9 г, 79,4 ммоль) и трет-бутил-3-аминоазетидин-1-карбоксилата (10,3 г, 59,6 ммоль) в 1,4-диоксане (192 мл) встряхивали при 115°C в герметизированном сосуде в атмосфере аргона в течение 1,5 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, оставшееся твердое вещество удаляли путем фильтрации через прокладку из Celite® и фильтрат концентрировали. Полученный осадок очищали путем флеш-хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: EtOAc в ДХМ, градиент 0-5%), получая названное соединение (27,9 г, 76%) в виде пены бежевого цвета.

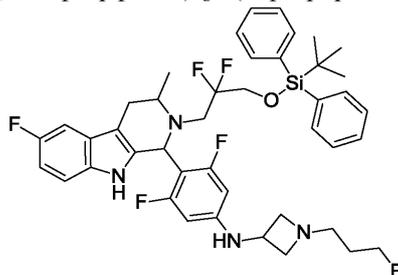
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,67 - 7,58 (m, 4H), 7,48 - 7,32 (m, 6H), 7,15 - 7,06 (m, 2H), 6,88 - 6,80 (m, 1H), 5,88 - 5,80 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 4,26 - 4,09 (m, 2H), 4,03 - 3,91 (m, 2H), 3,69 - 3,50 (m, 3H), 3,26 - 3,14 (m, 1H), 2,95 - 2,90 (m, 1H), 2,83 - 2,70 (m, 1H), 2,50 (dd, J=3,3, 15,1 Гц, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,13 (d, J=6,5 Гц, 3H), 1,04 (s, 9H). ЖХМС: 819,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Этап 4: азетидин-3-ил-(4-{2-[3-(трет-бутилдифенилсиланилокси)-2,2-дифторпропил]-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-β-карболин-1-ил}-3,5-дифторфенил)амин



Заранее смешанный и охлажденный на льду раствор концентрированной серной кислоты (9,1 мл, 170,2 ммоль) в диоксане (100 мл) медленно добавляли к раствору 3-(4-{2-[3-(трет-бутилдифенилсиланилокси)-2,2-дифторпропил]-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-β-карболин-1-ил}-3,5-дифторфениламино)азетидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира (27,9 г, 34,0 ммоль) в диоксане (275 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре. По завершении добавления реакцию смесь оставляли на 1 ч при комнатной температуре. Добавляли EtOAc и воду и pH водной фазы доводили до pH 9 путем добавления твердого Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором (×3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*, получая названное соединение (смесь диастереоизомеров (R,R) и (S,S)) в виде бледно-оранжевой пены (26,6 г, примерное количество). ЖХМС: 719,4 [M+H]<sup>+</sup>.

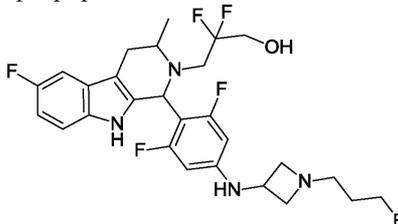
Этап 5: (4-{2-[3-(трет-бутилдифенилсиланилокси)-2,2-дифторпропил]-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-β-карболин-1-ил}-3,5-дифторфенил)-[1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил]амин



Названное соединение получали из азетидин-3-ил-(4-{2-[3-(трет-бутилдифенилсиланилокси)-2,2-дифторпропил]-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-β-карболин-1-ил}-3,5-дифторфенил)амин (26,6 г, 34,0 ммоль) и 1-йод-3-фторпропана (9,60 г, 51,1 ммоль; CAS № 462-40-8), следуя процедуре, изложенной для получения соединения примера 101. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол, градиент от 0 до 5%), получая названное соединение в виде бледно-коричневой пены (14,9 г, 56%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,69 - 7,56 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 7,47 - 7,30 (m, 6H), 7,16 - 7,01 (m, 2H), 6,87 - 6,81 (m, 1H), 5,92 - 5,78 (m, 2H), 5,14 (s, 1H), 4,54 (t, J=6,0 Гц, 1H), 4,42 (t, J=6,0 Гц, 1H), 4,18 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,06 - 3,86 (m, 2H), 3,74 - 3,47 (m, 4H), 3,30-3,10 (m, 1H), 3,00-2,70 (m, 3H), 2,56 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,53 - 2,45 (m, 1H), 1,85- 1,50 (m, 3H), 1,12 (d, J=6,5 Гц, 3H), 1,04 (s, 9H). ЖХМС: 779,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Этап 6: 3-(1-{2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропил)азетидин-3-иламино]фенил}-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-β-карболин-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ол



К смеси (4-{2-[3-(трет-бутилдифенилсиланилокси)-2,2-дифторпропил]-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-β-карболин-1-ил}-3,5-дифторфенил)-[1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил]амин (12,1 г, 15,5 ммоль) в ТГФ (150 мл) в атмосфере аргона добавляли 1M раствор TBAF в ТГФ (23,3 мл) и реакцию смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь разводили с помощью EtOAc и промывали водой (×4). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: 2M аммоний в метаноле/MTBE (метил-трет-бутиловый эфир), градиент от 0,5 до 5%), получая смесь (R,R)- и (S,S)-изомеров 3-(1-{2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропил)азетидин-3-иламино]фенил}-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-β-карболин-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ола. Пару диастереоизомеров разделяли путем хиральной ВЭЖХ (ChiralPak IB, 15% EtOH в гептане плюс 0,1% диэтиламин). 365 был вторым пиком, выделенным путем хиральной ВЭЖХ: (1,90 г, 23%). *rt* (время удерживания, от англ. retention time) пика 2 составляет 15 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,46 (s, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 2H), 6,86 (dt, J=2,5, 9,0 Гц, 1H), 6,08 - 6,00 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 4,54 (t, J=5,9 Гц, 1H), 4,43 (t, J=5,9 Гц, 1H), 4,38 (d, J=6,7 Гц, 1H), 4,07 - 3,97 (m, 1H), 3,80 - 3,56 (m, 6H), 3,28 - 3,16 (m, 1H), 3,11 - 3,02 (m, 1H), 2,97 - 2,82 (m, 3H), 2,64 - 2,55 (m, 3H), 1,82 - 1,67 (m, 2H), 1,16 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС: 541,4 [M+H]<sup>+</sup>.

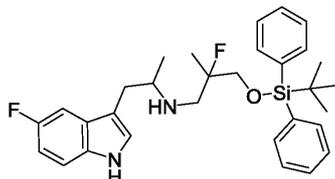
Пример 366. 3-((1S,3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)амино)фенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиrido[3,4-b]индол-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ол 366.

Следуя процедурам из примера 365, первый пик, выделенный путем хиральной ВЭЖХ, представлял собой 366: (1,95 г, 24%). *rt* пика 1 составляет 12 мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,46 (s, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 2H), 6,86 (dt,  $J=2,5, 9,0$  Гц, 1H), 6,08 - 6,00 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 4,54 (t,  $J=5,9$  Гц, 1H), 4,43 (t,  $J=5,9$  Гц, 1H), 4,38 (d,  $J=6,7$  Гц, 1H), 4,07 - 3,97 (m, 1H), 3,80 - 3,56 (m, 6H), 3,28 - 3,16 (m, 1H), 3,11 - 3,02 (m, 1H), 2,97 - 2,82 (m, 3H), 2,64 - 2,55 (m, 3H), 1,82 - 1,67 (m, 2H), 1,16 (d,  $J=6,5$  Гц, 3H). ЖХМС: 541,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 368. 3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиrido[3,4-b]индол-2-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол 368.

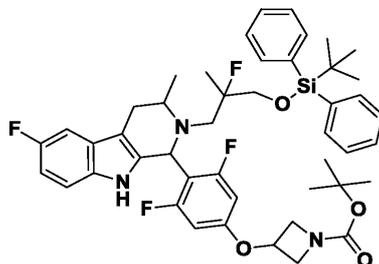
Этап 1: [3-(трет-бутилдифенилсиланилокси)-2-фтор-2-метилпропил]-[2-(5-фтор-1H-индол-3-ил)-1-метилэтил]амин



К раствору 2-(5-фтор-1H-индол-3-ил)-1-метилэтиламина (CAS № 712-08-3, 3,61 г, 18,7 ммоль) и DIPEA (4,9 мл, 28,1 ммоль) в диоксане (43 мл) в атмосфере аргона добавляли трифторметансульфоновой кислоты 3-(трет-бутилдифенилсиланилокси)-2-фтор-2-метилпропиловый эфир, промежуточный продукт XX (3,09 г, 9,48 ммоль). Полученную смесь встряхивали при 90°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу отделяли и далее промывали насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол, градиент от 0 до 5%), получая смесь диастереоизомеров названного соединения в виде желтого масла (8,0 г, 82%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,82 (br. s, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 4H), 7,52 - 7,38 (m, 6H), 7,25 - 7,18 (m, 2H), 7,02 - 6,98 (m, 1H), 6,92 (dt,  $J=2,4, 9,1$  Гц, 1H), 3,82-3,57 (m, 5H), 3,02- 2,65 (m, 6H), 1,33 (d,  $J=22,0$  Гц, 3H), 1,1 -1,0 (m, 9H); ЖХМС: 521,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

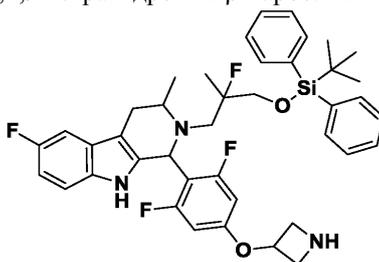
Этап 2: 3-(4-{2-[3-(трет-бутилдифенилсиланилокси)-2-фтор-2-метилпропил]-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H- $\beta$ -карболин-1-ил}-3,5-дифторфенокси)азетидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир



Названное соединение получали из [3-(трет-бутилдифенилсиланилокси)-2-фтор-2-метилпропил]-[2-(5-фтор-1H-индол-3-ил)-1-метилэтил]амина, промежуточного продукта 1a (8 г, 15,3 ммоль), и 3-(3,5-дифтор-4-формилфенокси)азетидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира 101c (5,6 г, 18,1 ммоль), следуя процедуре, изложенной для получения промежуточного продукта 101e. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: циклогексан/этилацетат, градиент от 0 до 20%), получая смесь диастереоизомеров названного соединения в виде белой пены (8,0 г, 64%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,65 - 7,54 (m, 4H), 7,47 - 7,30 (m, 7H), 7,17 - 7,08 (m, 2H), 6,84 (dt,  $J=2,4, 9,0$  Гц, 1H), 6,23-6,07 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,71 - 4,63 (m, 1H), 4,29 - 4,18 (m, 2H), 3,99 - 3,88 (m, 2H), 3,79 (dd,  $J=11,5, 16,8$  Гц, 1H), 3,64 - 3,54 (m, 1H), 3,50 - 3,29 (m, 1H), 3,10 - 2,83 (m, 2H), 2,69 - 2,39 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,46 - 1,40 (m, 9H), 1,29-0,98 (m, 12H); ЖХМС: 816,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Этап 3: 1-[4-(азетидин-3-илокси)-2,6-дифторфенил]-2-[3-(трет-бутилдифенилсиланилокси)-2-фтор-2-метилпропил]-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H- $\beta$ -карболин

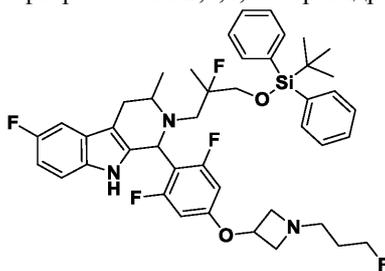


К смеси 3-(4-{2-[3-(трет-бутилдифенилсиланилокси)-2-фтор-2-метилпропил]-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H- $\beta$ -карболин-1-ил}-3,5-дифторфенокси)азетидин-1-карбоновой кислоты трет-

бутилового эфира, промежуточного продукта 2a (8,0 г, 9,80 ммоль), в диоксане (80 мл) в атмосфере аргона при 0°C по каплям добавляли раствор концентрированной серной кислоты (2,62 мл, 49,0 ммоль) в диоксане (27 мл), и смесь, защищая от света, оставляли согреться до RT и встряхивали в течение 3,5 ч. Реакционную смесь разводили с помощью EtOAc и насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>, встряхивали в течение 10 мин и слои разделяли. Далее органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo, получая смесь диастереоизомеров названного соединения в виде бледно-желтой пены (7,05 г, примерное количество).

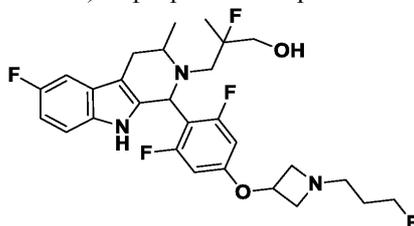
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,66 - 7,54 (m, 4H), 7,47 - 7,30 (m, 7H), 7,17-7,06 (m, 2H), 6,84 (dt, J=2,4, 9,0 Гц, 1H), 6,25-6,09 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,86-4,76 (m, 1H), 3,94-3,65 (m, 3H), 3,63-3,54 (m, 1H), 3,49 - 3,24 (m, 1H), 3,11 - 2,83 (m, 2H), 2,69-2,39 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,27-1,12 (m, 3H), 1,11 - 0,98 (m, 12H); ЖХМС: 716,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Этап 4: 2-[3-(трет-бутилдифенилсиланилокси)-2-фтор-2-метилпропил]-1-{2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропил)азетидин-3-илокси]фенил}-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-β-карболин



Названное соединение получали из 1-[4-(азетидин-3-илокси)-2,6-дифторфенил]-2-[3-(трет-бутилдифенилсиланилокси)-2-фтор-2-метилпропил]-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-β-карболина, промежуточного продукта 3a (7,05 г, 9,84 ммоль), и 1-йод-3-фторпропана (2,77 г, 14,7 ммоль; CAS № 462-40-8), следуя процедуре, изложенной для получения примера 101. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол, градиент от 0 до 3%), получая названное соединение в виде белой пены (5,7 г, 75%). ЖХМС: 776,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Этап 5: рацемический 3-(1-{2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропил)азетидин-3-илокси]фенил}-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-β-карболин-2-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол



К смеси 2-[3-(трет-бутилдифенилсиланилокси)-2-фтор-2-метилпропил]-1-{2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропил)азетидин-3-илокси]фенил}-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-β-карболина, промежуточного продукта 4a (5,17 г, 6,66 ммоль), в ТГФ (80 мл) в атмосфере аргона добавляли 1M раствор TBAF в ТГФ (10 мл), реакционную смесь встряхивали при RT в течение 24 ч. Реакционную смесь переливали в смесь воды и насыщенного солевого раствора и экстрагировали с помощью EtOAc. Далее водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои далее промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол, градиент от 0 до 6%) с получением двух пар диастереоизомеров (диастереоизомеры 1 и диастереоизомеры 2). Пару диастереоизомеров 1 далее очищали путем хиральной ВЭЖХ (ChiralPak IC, 25% IPA в гептане, 0,1% диэтиламин). Первый выделенный пик (rt составляет 8,2 мин) составляет 368, выделенный в виде белого твердого вещества (467 мг, 13%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 7,32 (br s., 1H), 7,17 - 7,09 (m, 2H), 6,89 - 6,83 (m, 1H), 6,38 - 6,33 (m, 2H), 5,03 (s, 1H), 4,76 - 4,69 (m, 1H), 4,55 (t, 1H, J=5,9 Гц), 4,47 - 4,41 (m, 2H), 4,00 (t, 1H, J=4,9 Гц), 3,83 - 3,76 (m, 2H), 3,60 (q, 1H, J=10,3 Гц), 3,46 - 3,34 (m, 1H), 3,23 - 3,09 (m, 4H), 2,67 - 2,57 (m, 4H), 1,84 - 1,69 (m, 2H), 1,14 - 1,08 (m, 6H); ЖХМС: 538,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 369. 3-((1S,3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол 369.

Следуя процедурам из примера 368, второй пик, выделенный путем хиральной ВЭЖХ (rt составляет 15,5 мин) составляет 369, выделяли в виде белого твердого вещества (480 мг, 13,5%).

Пример 370. 3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол 370.

Следуя процедурам из примера 368, пару диастереоизомеров 2 очищали путем хиральной ВЭЖХ

(ChiralPak IC, 35% IPA в гептане, 0,1% диэтиламин). Первый выделенный пик далее очищали путем хиральной ВЭЖХ (ChiralPak IA, 25% IPA в гептане, 0,1% диэтиламин): первый выделенный пик (rt составляет 8,5 мин) составляет 370, выделяли в виде белого твердого вещества (165 мг, 5%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 7,53 (br. s, 1H), 7,16 - 7,12 (m, 2H), 6,90 - 6,84 (m, 1H), 6,33 - 6,28 (m, 2H), 5,35 (s, 1H), 4,76 - 4,68 (m, 1H), 4,55 (t, 1H, J=5,9 Гц), 4,45 - 4,41 (m, 1H), 3,85 - 3,54 (m, 6H), 3,16-2,92 (m, 4H), 2,79 (t, 1H, J=15,7 Гц), 2,68 - 2,56 (m, 3H), 1,77 (tdd, J=6,7, 19,3, 19,3 Гц, 2H), 1,23-1,15 (m, 6H); ЖХМС: 538,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 371. 3-((1S,3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол 371.

Следуя процедурам из примера 368, пару диастереоизомеров 2 очищали путем хиральной ВЭЖХ (ChiralPak IC, 35% IPA в гептане, 0,1% диэтиламин). Второй выделенный пик (rt составляет 14 мин) составляет 371, выделенный в виде белого твердого вещества (180 мг, 5%).

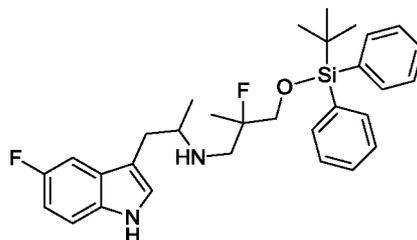
Другие иллюстративные соединения формулы I в табл. 2a имеют следующие структуры, соответствующие названия (ChemBioDraw, версия 12.0.2, CambridgeSoft Corp., Кембридж, Массачусетс, США) и биологическую активность. Если с соединением формулы I или промежуточным продуктом связано более чем одно название, то химическая структура определяет соединение.

Таблица 2a

№	Структура	Название	ER-альфа MCF7 HCS EC <sub>50</sub> (мкМ)	ЖХМС [M+H] <sup>+</sup>
431		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)амино)фенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,0000943	537,3
432		(S)-3-((1S,3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)амино)фенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,00327	537,3
433		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)амино)фенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,0000209	537,3
434		(R)-3-((1R,3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)амино)фенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,000706	537,3

Пример 431. (R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)амино)фенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол 431.

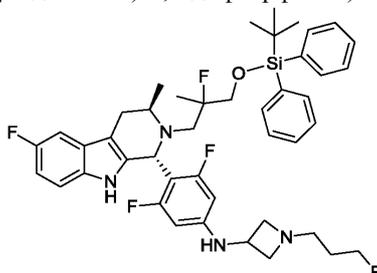
Этап 1: 3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-фтор-N-(1-(5-фтор-1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)-2-метилпропан-1-амин



К раствору 1-(5-фтор-1H-индол-3-ил)пропан-2-амина (5,30 г, 26,2 ммоль, 95%, полученному согласно Yeung, et al., J. Med. Chem. 2010, 53, 5155-5164), в 1,4-диоксане (105 мл), охлажденному на ледя-

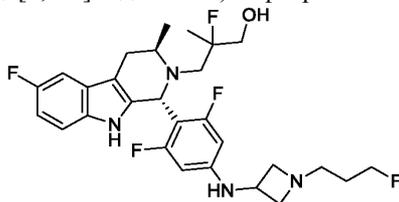
ной бане, добавляли N,N-диизопропилэтиламин (6,85 мл), а затем [3-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-2-фтор-2-метилпропил]трифторметансульфонат (13,80 г, 28,8 ммоль) в диоксане (10 мл), согласно примеру 154, этапу 5. Смесь нагревали при 90°C (баня) в течение 18 ч. Смесь концентрировали. Добавляли разведенный Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Содержимое экстрагировали с помощью ДХМ (2×). Объединенные экстракты сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем флеш-хроматографии (0-50% iPrOAc/гептан с 1% TEA (триэтилоламин)) с получением указанного продукта (10,38 г, 76%).

Этапы 2-5: N-(4-(2-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-фтор-2-метилпропил)-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-3,5-дифторфенил)-1-(3-фторпропил)азетидин-3-амин



Указанное соединение получали таким же образом, как соединение примера 145.

Этап 6: рацемический 3-(1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)амино)фенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол



К раствору n-[4-[(1R,3R)-2-[3-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-2-фтор-2-метилпропил]-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол-1-ил]-3,5-дифторфенил]-1-(3-фторпропил)азетидин-3-амин (2,231 г, 2,879 ммоль) в ТГФ (14,4 мл) добавляли TBAF в ТГФ (1,0М, 4,6 мл). Смесь нагревали при 50°C в течение 24 ч. Смесь концентрировали. Разводили с iPrOAc, содержимое промывали разведенным Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2×) и насыщенным соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем флеш-хроматографии (0-60% В/А, А: ДХМ, В: 20% 2М NH<sub>3</sub> в MeOH/ДХМ). Собраный продукт подвергали хиральному разделению. Стереохимия соединений 431-434 в табл. 2 неизвестна и произвольна.

Стадия 1. Выделение энантиомеров 1 и 4.

Энантиомеры 2 и 3 остаются смешанными. ChiralPak AD (250×30,0, 5 мкм), 32,5% изократически 0,1% NH<sub>4</sub>OH в изопропанол при 150 г/мин, UV-254 нм, BPR 100 бар, темп.40°C, время цикла 5 мин, общее время 200 мин.

Стадия 2. Разделение энантиомеров 2 и 3.

ChiralPak OX (150×30,0, 5 мкм), 30% изократически 0,1% NH<sub>4</sub>OH в метаноле при 150 г/мин, UV-250 нм, BPR 100 бар, темп.40°C, время цикла 3 мин, общее время 48 мин.

Соединения 431-434 были охарактеризованы следующим образом.

Энантиомер 1: 324,8 мг. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,59 (s, 1H), 7,19-7,08 (m, 2H), 6,85-6,75 (m, 1H), 6,68 (d, J=6,9 Гц, 1H), 6,17-6,06 (m, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,81 (t, J=5,8 Гц, 1H), 4,51 (t, J=6,1 Гц, 1H), 4,39 (t, J=6,0 Гц, 1H), 4,33 (d, J=4,2 Гц, OH), 3,99 - 3,87 (m, 1H), 3,82 - 3,72 (m, OH), 3,67 - 3,56 (m, 2H), 3,55 - 3,40 (m, 2H), 3,19 - 3,05 (m, 1H), 2,95 - 2,68 (m, 4H), 1,74 - 1,56 (m, 2H), 1,14 - 0,99 (m, 6H). ЖХМС: 537,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Энантиомер 2: 251,7 мг. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,59 (s, 1H), 7,20 - 7,07 (m, 2H), 6,86-6,75 (m, 1H), 6,68 (d, J=6,8 Гц, 1H), 6,11 (d, J=12,1 Гц, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,81 (t, J=5,8 Гц, 1H), 4,51 (t, J=6,1 Гц, 1H), 4,39 (t, J=6,0 Гц, 1H), 4,00 - 3,87 (m, 1H), 3,68 - 3,57 (m, 2H), 3,55 - 3,41 (m, 2H), 3,20 - 3,06 (m, 1H), 2,95 - 2,69 (m, 4H), 1,73 - 1,56 (m, 2H), 1,17 - 0,96 (m, 6H). ЖХМС: 537,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Энантиомер 3: 105,5 мг. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,55 (s, 1H), 7,17 - 7,08 (m, 2H), 6,84 - 6,75 (m, 1H), 6,67 (d, J=6,8 Гц, 1H), 6,14-6,05 (m, 2H), 4,98 (s, 1H), 4,84 (t, J=5,7 Гц, 1H), 4,51 (t, J=6,0 Гц, 1H), 4,39 (t, J=6,0 Гц, 1H), 3,99 - 3,87 (m, 1H), 3,67 - 3,57 (m, 2H), 3,57-3,47 (m, 1H), 2,92 - 2,79 (m, 2H), 2,77 - 2,69 (m, 2H), 1,73 - 1,56 (m, 2H), 1,13 - 0,96 (m, 6H). ЖХМС: 537,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Энантиомер 4: 151,1 мг. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,55 (s, 1H), 7,18 - 7,07 (m, 2H), 6,84-6,75 (m, 1H), 6,67 (d, J=7,0 Гц, 1H), 6,10 (d, J=12,1 Гц, 2H), 4,97 (s, 1H), 4,84 (t, J=5,7 Гц, 1H), 4,51 (t, J=6,1 Гц, 1H), 4,39 (t, J=6,1 Гц, 1H), 3,98-3,89 (m, 1H), 3,66-3,58 (m, 2H), 3,57-3,48 (m, 1H), 2,93-2,79 (m, 2H), 2,79-2,69 (m, 2H), 1,74 - 1,57 (m, 2H), 1,12 - 0,96 (m, 6H). ЖХМС: 537,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 432. (S)-3-((1S,3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)амино)фенил)-6-фтор-

3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол 432.

Следуя процедурам из примера 431, выделяли энантиомер 432.

Пример 433. (S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)амино)фенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол 433.

Следуя процедурам из примера 431, выделяли энантиомер 433.

Пример 434. (R)-3-((1R,3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)амино)фенил)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол 434.

Следуя процедурам из примера 431, выделяли энантиомер 434.

Пример 901. Высокоточный анализ деградации на основе флуоресцентной визуализации ERα в клетках рака молочной железы.

Клетки рака молочной железы MCF7 высевали в первый день с плотностью 10000 клеток на лунку в 384-луночном планшете для культивирования ткани, покрытом полилизинном (Greiner № T-3101-4), в 50 мкл/лунка среды RPMI (без фенола красного) с 10% эмбриональной бычьей сывороткой (FBS, Fetal Bovine Serum) (очищенной на активированном угле), содержащей L-глутамин. На второй день готовили соединения в 2 исходных концентрациях соединения: 100 мкМ и 1 мкМ (чтобы получить в конечном счете 2 перекрывающиеся кривые титрования) в планшете с малым мертвым объемом Labcyte, 10 мкл/лунка, 10 мкл ДМСО в обозначенных лунках для обратного заполнения и 5 мкМ фульвестанта (контрольное соединение) в обозначенных лунках. Соединения и контрольные образцы вносили, используя акустический диспенсер Labcyte Echo для дозирования соединений с предварительно заданным серийным разведением (1,8×10 точек в двух повторах) и соответствующим обратным заполнением и контрольными соединениями (конечный общий переносимый объем составлял 417,5 нл, и объем дозирования соединения находился в диапазоне от 2,5 до 417,5 нл, конечная концентрация ДМСО 0,84% (об./об.), в конечном счете давая диапазон концентраций от 0,05 до 835 нМ. Клеточные планшеты инкубировали при 37°C в течение 4 ч. Фиксацию и пермеабиллизацию проводили с использованием планшетного вошера и дозатора Biotek EL406 следующим образом. Клетки фиксировали добавлением 15 мкл 16% параформальдегида (Electron Microscopy Sciences № 15710-S) непосредственно в 50 мкл клеточной культуральной среды в каждой лунке, используя кассету перистальтического насоса 5 мкл на Biotek EL406 (конечная концентрация формальдегида составляла 3,7% мас./об.). Образцы инкубировали 30 мин. Содержимое лунок аспирировали и в каждую лунку добавляли 50 мкл/лунка забуференного фосфатом физиологического раствора (PBS), содержащего 0,5% (мас./об.) бычьего сывороточного альбумина, 0,5 (об./об.) Triton X-100 (буфера для разведения антител). Образцы инкубировали в течение 30 мин. Содержимое лунок аспирировали и промывали 3 раза посредством 100 мкл/лунка PBS. Иммунофлуоресцентное окрашивание на рецептор эстрогена α (ESR1) проводили с использованием планшетного вошера и дозатора Biotek EL406 следующим образом.

Супернатант аспирировали из лунок и вносили по 25 мкл/лунка анти-ESR1-МКА (F10) (Santa Cruz sc-8002), разведенного 1:1000 в буфере для разведения антител. Образцы инкубировали в течение 2 ч при комнатной температуре. Образцы промывали 4 раза посредством 100 мкл/лунка PBS. В каждую лунку вносили по 25 мкл/лунка раствора вторичных антител (конъюгат Alexafluor 488 с антимышиным IgG (Life Technologies № A21202), разведенный 1:1000, и Hoechst 33342, 1 мкг/мл, разведенные в буфере для разведения антител). Образцы инкубировали в течение 2 ч при комнатной температуре. Образцы промывали 3 раза посредством 100 мкл/лунка PBS с помощью Biotek EL406. Количественную флуоресцентную визуализацию ESR1 проводили с использованием Cellomics Arrayscan V (Thermo). Флуоресцентные изображения образцов (канал 1: XF53 Hoechst (окрашивание ДНК), канал 2: XF53 FITC (окрашивание ESR1)) получали с использованием Cellomics VTI Arrayscan и приложения Bioapplication "Compartmental Analysis" с автоэкспозицией (на основании контрольных лунок с ДМСО), устанавливая "максимальный целевой процентиль" на 25% целевого насыщения для обоих каналов. Канал 1 (окрашивание ДНК) использовали для определения области ядра (Circ). Измерения "Mean\_CircAvgIntCh2", которые представляют собой интенсивность флуоресценции Alexafluor 488 (ESR1) в области ядра, проводили для каждой клетки и усредняли по всем измеренным клеткам. Анализ данных проводили с использованием программного обеспечения Genedata Screener Software, используя образцы, обработанные ДМСО и 5 нМ фульвестрантом, для определения 0% и 100% изменений в ESR1. Способ "Robust Fit" использовали для определения точки перегиба кривой (EC<sub>50</sub>) и плато максимального эффекта (S<sub>inf</sub>). Данные о деградации для иллюстративных соединений формулы I приведены как значения ER-α MCF7 HCS S<sub>inf</sub> (%) в табл. 1.

Пример 902. Клеточный анализ пролиферации *in vitro*.

Эффективность соединений-модуляторов рецептора эстрогена и химиотерапевтических соединений измеряли в анализе клеточной пролиферации с использованием следующего протокола ((Mendoza et al. (2002) Cancer Res. 62:5485-5488).

Люминесцентный анализ жизнеспособности клеток CellTiter-Glo® представляет собой гомогенный способ определения числа жизнеспособных клеток в культуре на основании количества присутствующего АТФ, который сигнализирует о наличии метаболически активных клеток. Анализ CellTiter-Glo® разработан для применения в формате многолуночных планшетов, что делает его идеальным для автомати-

ческого высокопроизводительного скрининга (high-throughput screening, HTS), анализов пролиферации клеток и цитотоксичности. Процедура гомогенного анализа включает добавление одного реагента (реагент CellTiter-Glo®) непосредственно к клеткам, культивируемым в среде, дополненной сывороткой. Этапы промывания клеток, удаления среды и повторного пипетирования не требуются. Люминисцентный анализ жизнеспособности клеток CellTiter-Glo®, включая реагенты и протоколы, является коммерчески доступным (Promega Corp., Мадисон, Висконсин, технический бюллетень ТВ288).

Анализ оценивает способность соединений проникать в клетки и ингибировать клеточную пролиферацию. Принцип анализа основан на определении числа присутствующих жизнеспособных клеток путем количественной оценки АТФ, присутствующего в гомогенном анализе, где добавление реагента Cell Titer-Glo® приводит к лизису клеток и получению люминесцентного сигнала через люциферазную реакцию. Люминесцентный сигнал пропорционален количеству присутствующего АТФ.

Процедура.

День 1 - планшеты для засева клеток (384-луночные, черные, с прозрачным дном, ТС-планшеты с крышкой от Falcon № 353962), собранные клетки, клетки засевают по 1000 клеток на 54 мкл на лунку в 384-луночные планшеты для клеток для 3-дневного анализа. Клеточная культуральная среда: RPMI или DMEM с высоким содержанием глюкозы, 10% фетальная бычья сыворотка, 2 мМ L-глутамин, P/S (пенициллин/стрептомицин). Инкубируют в течение ночи при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>.

День 2 - добавляют лекарственные препараты к клеткам, разведение соединений, планшеты ДМСО (серийные разведения 1:2 для получения 9 точек). Добавляют 20 мкл соединений в концентрации 10 мМ во 2-й столбец 96-луночного планшета. Выполняют серию разведений 1:2 в планшете (10 мкл плюс 20 мкл 100% ДМСО) для получения в общей сложности 9 точек, используя 96-луночные полипропиленовые планшеты с коническим дном Precision Media Plates от Nunc (кат. № 249946) (разведение 1:50). Добавляют 147 мкл среды во все лунки. Переносят 3 мкл ДМСО плюс соединение из каждой лунки планшета с ДМСО в каждую соответствующую лунку планшета со средой Media Plate с помощью Rapidplate® (Caliper, a Perkin-Elmer Co.). Для исследования комбинации двух соединений переносят 1,5 мкл одного лекарственного препарата плюс ДМСО из каждой лунки планшета с ДМСО в каждую соответствующую лунку планшета со средой Media Plate с помощью Rapidplate®. Затем в планшет со средой переносят 1,5 мкл другого лекарственного препарата.

Добавляют лекарственные препараты к клеткам, планшет с клетками (разведение 1:10) добавляют 6 мкл среды плюс соединение непосредственно к клеткам (уже 54 мкл среды с клетками). Инкубируют 3 дня при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в инкубаторе, который не будет часто открываться.

День 5 - обрабатывают планшеты, размораживают буфер Cell Titer Glo Buffer при комнатной температуре. Извлекают планшеты с клетками из 37°C и доводят до комнатной температуры в течение примерно 30 мин. Добавляют буфер Cell Titer Glo® Buffer к субстрату Cell Titer Glo® Substrate (бутылка к бутылке). В каждую лунку с клетками добавляют 30 мкл реагента Cell Titer Glo® Reagent (Promega кат. № G7572). Помещают на шейкер примерно на 30 мин. Считывают люминесценцию на планшетном ридере Analyst HT Plate Reader (полсекунды на лунку).

Анализы жизнеспособности клеток и анализы комбинаций: Клетки высевали с плотностью 1000-2000 клеток/лунка в 384-луночные планшеты на 16 ч. На второй день в 96-луночном планшете выполняли девять серийных разведений соединения 1:2 в ДМСО. Соединения также разводили в ростовой среде, используя робот Rapidplate® (Zymark Corp., Хопкинтон, Массачусетс, США). Затем разведенные соединения добавляли к четырем повторным лункам в 384-луночных планшетах для клеток и инкубировали при 37°C и 5% CO<sub>2</sub>. Через 4 дня относительное число жизнеспособных клеток измеряли путем люминесценции, используя Cell-TiterGlo® (Promega) в соответствии с инструкциями производителя, и считывали на Wallac MultiLabel Reader® (PerkinElmer, Фостер-Сити). Значения EC<sub>50</sub> рассчитывали с помощью программного обеспечения Prism® 4.0 (GraphPad, Сан-Диего, США). Лекарственные препараты в анализах комбинаций вводили, начиная с концентраций 4×EC<sub>50</sub>. В случаях, когда EC<sub>50</sub> лекарственного препарата составляла более 2,5 мкМ, самой высокой используемой концентрацией была 10 мкМ. Соединения-модуляторы рецептора эстрогена добавляли одновременно или с разницей в 4 ч (один перед другим) во всех анализах.

Дополнительный иллюстративный анализ пролиферации клеток *in vitro* включает следующие этапы:

- 1) аликвоту клеточной культуры объемом 100 мл, содержащую примерно 10<sup>4</sup> клеток (клеточные линии и тип опухоли см. в табл. 3), сохраняли в среде в каждой лунке 384-луночного планшета с непрозрачными стенками;
- 2) готовили контрольные лунки, содержащие среду без клеток;
- 3) к экспериментальным лункам добавляли соединение и инкубировали в течение 3-5 дней;
- 4) Планшеты доводили до комнатной температуры в течение примерно 30 мин;
- 5) в каждую лунку добавляли реагент CellTiter-Glo® в объеме, равном объему культуральной среды, присутствующей в каждой лунке;
- 6) содержимое смешивали в течение 2 мин на орбитальном шейкере, чтобы вызвать лизис клеток;

7) планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 10 мин для стабилизации сигнала люминесценции;

8) люминесценцию регистрировали и представляли на графиках в виде RLU - относительных единиц люминесценции (relative luminescence unit);

9) анализировали с использованием комбинированного метода Чжоу и Талалей и анализа зависимости эффекта от дозы с помощью программного обеспечения CalcuSyn® (Biosoft, Кембридж, Великобритания), чтобы получить индекс комбинации.

Альтернативно, клетки высевали с оптимальной плотностью в 96-луночный планшет и инкубировали в течение 4 дней в присутствии анализируемого соединения. Затем в анализируемую среду добавляли Alamar Blue™ и клетки инкубировали в течение 6 ч перед регистрацией с возбуждением при длине волны 544 нм, эмиссией 590 нм. Значения EC<sub>50</sub> рассчитывали, проводя приближение сигмоидальной кривой "доза - ответ".

Альтернативно, пролиферацию/жизнеспособность анализировали через 48 ч после обработки лекарственным препаратом с использованием реагента CellTiter-Glo® (Promega Inc., Мэдисон, Висконсин, США). Обработку ДМСО использовали в качестве контроля во всех анализах жизнеспособности. Значения IC<sub>50</sub> рассчитывали с использованием программного обеспечения XL fit (IDBS, Аламеда, Калифорния, США).

Клеточные линии были получены либо из ATCC (American Type Culture Collection, Манассас, Вирджиния, США), либо из DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Брауншвейг, Германия). Клетки культивировали в среде RPMI 1640 с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки, 100 Ед/мл пенициллина, 2 мМ L-глутамина и 100 мг/мл стрептомицина (Life Technology, Гранд Айленд, Нью-Йорк) при 37°C в атмосфере с 5% CO<sub>2</sub>.

Пример 903. Анализ пролиферации клеток MCF7 in vitro.

Клетки MCF7 промывали PBS и помещали в RPMI 1640 (Gibco 11835-030 [-фенол плюс глутамин]) и 10% FBS, очищенной на активированном угле (Gibco 12676-029), в покрытые полилизинном 384-луночные планшеты для культивирования тканей (Greiner) с плотностью 25000 клеток/мл, 40 мкл/лунка и инкубировали в течение ночи. Соединения готовили в серийном разведении в ДМСО с 500-кратной конечной нужной концентрацией с помощью Biomek-FX и разводили в 50 раз в RPMI 1640. Контрольное соединение фулвестрант и отрицательный контроль диметилсульфоксид также готовили аналогичным образом. 5 мкл каждой отдельной концентрации соединения и каждого контрольного соединения переносили в клеточный планшет. Фулвестрант вносили в контрольные лунки в конечной концентрации 100 нМ. ДМСО вносили в лунки с отрицательным контролем (0,2% об./об.). В каждую лунку клеточного планшета добавляли 5 мкл 1 нМ эстрадиола (в RPMI 1640 без фенолового красного (Gibco 11835-030)) (кроме контрольных лунок без эстрадиола). Клетки инкубировали в течение 72 ч, затем лизировали с использованием реагента CellTiterGlo (Promega № G7572), 40 мкл/лунка и измеряли люминесценцию на планшетном ридере Envision (Perkin Elmer). Данные анализировали с использованием программного обеспечения Genedata Screener, используя образцы, обработанные ДМСО и фулвестрантом, для определения 0% и 100% ингибирования, и рассчитывали значения EC<sub>50</sub>, используя способ приближения кривой с использованием устойчивого метода.

Пример 904. Анализ коактиваторного пептидного антагониста Era.

Анализируемые соединения получали в 1 мМ растворе в ДМСО и последовательно разводили в 12 точках путем 1-3-кратного титрования с использованием Biomek FX в 384-луночных прозрачных полипропиленовых планшетах с V-образным дном (Greiner кат. № 781280). Промежуточное 3-кратное разведение соединения получали путем смешивания 1 мл каждой концентрации серийного разведения соединения с 32,3 мл буфера TR-FRET Coregulator Buffer E (Life Technologies PV4540). 2 мл 3-кратного промежуточного разведения соединения переносили в 1536-луночный планшет (Aurora Biotechnologies MaKO 1536 Black Plate, № 00028905) с использованием Biomek FX. Диспенсор Bioraptr Dispenser® (Beckman Coulter) применяли для внесения: 2 мл на лунку "3-кратного раствора ERa": 22 нМ ERa (человеческий рецептор эстрогена α, GST-меченый лиганд-связывающий домен ESR1, охватывающий остатки S282-V595, либо последовательность дикого типа, либо содержащая мутации Y537S или D538G) в буфере TR-FRET Coregulator Buffer E, содержащем 7,5 мМ дитиотреитол (DTT); и 2 мл 3-кратной анализируемой смеси (750 нМ флуоресцеин - PGC1α пептидная последовательность, Life Technologies PV4421), 12 нМ эстрадиол, 15 нМ Tb-меченное анти-GST-антитело в буфере TR-FRET Coregulator Buffer E (с 7,5 мМ DTT). В контрольные лунки "без рецептора" вносили буфер без белка GST-ERa. Планшеты центрифугировали со скоростью 1800 об/мин в течение 20 с в центрифуге для V-планшетов, и затем планшеты покрывали и инкубировали в течение 2 ч при комнатной температуре. Измерения проводили с помощью ридера Perkin Elmer EnVision Fluorescence Reader с использованием настроек TR-FRET (верхнее зеркало: Perkin Elmer Lance/DELFLIA Dual emission (PE № 2100-4160); фильтр возбуждения: Perkin Elmer UV (TFR) 340 нм (PE № 2100-5010); фильтр эмиссии: Chroma 495 нм/10 нм и 520 нм/25 нм (Chroma № PV003 фильтры для Lanthascreen, диаметр 25 мм для EnVision); свет возбуждения: 100%; задержка: 100 мкс; время окна: 200; число последовательных окон: 1; время между вспышками: 2000 мкс; число вспышек:

100; число вспышек (2-й детектор): 100. Значения процентного ингибирования вычисляли относительно контролей без соединения (только с ДМСО) и "контролей без ERa". Приближение кривой и расчеты IC<sub>50</sub> проводили с использованием программного обеспечения Genedata Screener.

Пример 905. Эффективность мышинового опухолевого ксенотрансплантата *in vivo*.

Мыши: самки мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (Fox Chase SCID®, C.V-17/IcrHsd, Харлан) или голые мыши (Taconic Farms, Харлан) в возрасте от 8 до 9 недель и с массой тела от 15,1 до 21,4 г в день 0 исследования.

Животные без ограничения получали воду (обратный осмос, 1 ppm Cl) и корм NIH 31 Modified and Irradiated Lab Diet®, состоящий из 18,0% сырого протеина, 5,0% сырого жира и 5,0% сырых волокон. Мышей помещали в облученные клетки для лабораторных животных ALPHA-Dri® bed-o'cobs® Laboratory Animal Bedding в статических микроизоляторах с 12-часовым световым циклом, температурой 21-22°C (70-72°F) и влажностью 40-60%. КНР, в частности, следует рекомендациям Руководства по уходу и использованию лабораторных животных в отношении сдерживания, сельского хозяйства, хирургических процедур, регулирования корма и жидкости и ветеринарного ухода. Программа по уходу за животными и их использованию в КНР аккредитована Международной ассоциацией по аттестации и аккредитации содержания лабораторных животных (AAALAC), которая обеспечивает соблюдение принятых стандартов по уходу и использованию лабораторных животных.

Имплантация опухоли: ксенотрансплантаты инициировали раковыми клетками. Клетки культивировали в среде RPMI 1640 с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки, 2 mM глутамина, 100 Ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина сульфата и 25 мкг/мл гентамицина. Клетки собирали в фазе экспоненциального роста и ресуспендировали в забуференном фосфатом физиологическом растворе (PBS) в концентрации  $5 \times 10^6$  или  $10 \times 10^6$  клеток/мл в зависимости от времени удвоения клеточной линии. Опухолевые клетки имплантировали подкожно в правый бок и рост опухоли контролировали до тех пор, пока средний размер не приближался к целевому диапазону от 100 до 150 мм<sup>3</sup>. Через двадцать один день после имплантации опухоли, обозначенный как день 0 исследования, мышей разделяли на четыре группы, каждая из которых состояла из десяти мышей с отдельными объемами опухоли в диапазоне от 75 до 172 мм<sup>3</sup> и средними объемами опухолей в группе 120-121 мм<sup>3</sup> (см. Приложение А). Объем рассчитывали по формуле

$$\text{объем опухоли (мм}^3\text{)} = w^2 \times l / 2,$$

где *w* - ширина, а *l* - длина опухоли в мм.

Вес опухоли можно оценить с предположением, что 1 мг эквивалентен 1 мм<sup>3</sup> объема опухоли.

Терапевтические агенты: соединения-модуляторы рецептора эстрогена и химиотерапевтические агенты, как правило, получали из сухих порошков, хранимых при комнатной температуре и защищенных от света. Дозы лекарственных препаратов готовили еженедельно в 0,5% метилцеллюлозе: 0,2% Tween 80 в деионизированной воде ("носитель") и хранили при 4°C. Носитель (+) представлял собой растворитель/буфер с этинилэстрадиолом (этинилэстрадиол, EE2) в дозе 0,1 мг/кг. Носитель (-) представлял собой растворитель/буфер без этинилэстрадиола. Дозы соединений готовили каждый раз в день введения дозы путем разведения аликвоты стока стерильным физиологическим раствором (0,9% NaCl). Все дозы собирали в состав таким образом, чтобы доставлять указанную дозу (мг/кг) в объеме 0,2 мл на 20 г массы тела (10 мл/кг).

Введение: все дозы масштабировали по массе тела отдельных животных и вводили указанным образом.

Конечная точка: объем опухоли измеряли в 2 измерениях (длина и ширина) с использованием измерителя Ultra Cal IV (модель 54 10 111; Fred V. Fowler Company) следующим образом: объем опухоли (мм<sup>3</sup>) = (длина × ширина<sup>2</sup>) × 0,5, и анализировали с использованием Excel версии 11.2 (Microsoft Corporation). Подход к моделированию на основе линейных смешанных эффектов (linear mixed effect, LME) использовали для анализа повторного измерения объемов опухолей у одних и тех же животных с течением времени ((Pinheiro J., et al. nlme: linear and nonlinear mixed effects models. R package version 3.1 92. 2009; Tan N., et al. Clin. Cancer Res. 2011; 17(6): 1394-1404). Этот подход касается как повторных измерений, так и умеренных отсевов из-за любой смерти животного, не связанной с лечением, до окончания исследования. Кубические регрессионные сплайны используются для приближения нелинейного профиля к изменению с течением времени log<sub>2</sub> объема опухоли на каждом уровне дозы. Эти нелинейные профили затем связывали с дозой внутри смешанной модели. Ингибирование роста опухоли в процентах от контроля с носителем (% TGI) рассчитывали как процент площади под приближенной кривой (AUC) для соответствующей группы (с соответствующей дозой) в день относительно носителя по следующей формуле: % TGI = 100 × (1 - AUC<sub>доза</sub>/AUC<sub>нос.</sub>). При использовании этой формулы значение TGI, равное 100%, указывает на остановку роста опухоли, значение TGI более 1%, но менее 100% указывает на задержку роста опухоли, а значение TGI более 100% указывает на регрессию опухоли. Частичный ответ (partial response, PR) для животного определяется как регрессия опухоли более 50%, но менее 100% от исходного объема опухоли. Полный ответ (complete response, CR) определяли как 100% регрессию опухоли (т.е. неизмеряемую опухоль) в любой день исследования.

Токсичность: животных взвешивали ежедневно в течение первых пяти дней исследования и два раза в неделю после этого. Массу тела животных измеряли с помощью шкалы Adventurer Pro® AV812 (Ohaus Corporation). Процентное изменение массы тела рассчитывали следующим образом: изменение массы тела (%) =  $\frac{\text{масса}_{\text{новый день}} - \text{масса}_{\text{день 0}}}{\text{масса}_{\text{день 0}}} \times 100$ . Мышей часто обследовали на наличие явных признаков любых неблагоприятных побочных эффектов, связанных с лечением, и при обнаружении записывали клинические проявления токсичности. Приемлемую токсичность определяли как среднюю потерю массы тела (body weight, BW) в группе менее 20% в ходе исследования и не более чем одну смерть, связанную с лечением (treatment-related, TR), у десяти животных, получавших лечение. Любой режим дозирования, который приводил к большей токсичности, рассматривали как дозу, превышающую максимально переносимую (maximum tolerated dose, MTD). Смерть классифицировали как TR, если она была обусловлена побочными эффектами лечения, что подтверждалось клиническими признаками и/или вскрытием, или также ее могли классифицировать как TR, если она возникала по неизвестным причинам в течение периода введения дозы или в течение 10 дней после введения последней дозы. Смерть классифицировали как NTR, если не было доказательств того, что смерть была связана с побочными эффектами лечения.

Модель ксенотрансплантата рака молочной железы *in vivo*; (MCF-7, чувствительная к тамоксифену): Гранулы с временным высвобождением, содержащие 0,72 мг 17-β-эстрадиола, подкожно имплантировали мышам *nu/nu*. Клетки MCF-7 выращивали в среде RPMI, содержащей 10% FBS, при 5% CO<sub>2</sub>, 37°C. Трипсинизированные клетки помещали в гранулы и ресуспендировали в 50% RPMI (без сыворотки) и 50% Matrigel с плотностью  $1 \times 10^7$  клеток/мл. Клетки MCF-7 подкожно вводили (100 мкл/животное) в правый бок через 2-3 дня после имплантации гранул. Объем опухоли (длина × ширина<sup>2</sup>/2) контролировали один раз в две недели. Когда опухоли достигали среднего объема примерно 200 мм<sup>3</sup>, животных рандомизировали и начинали введение. Животным вводили носитель или соединение ежедневно в течение 4 недель. Объем опухоли и массу тела контролировали раз в две недели в течение всего исследования.

Модель ксенотрансплантата рака молочной железы *in vivo*; (модель, резистентная к тамоксифену): мышам линии *nu/nu* (с введенными гранулами 17-β-эстрадиола; 0,72 мг, 60-дневное медленное высвобождение) с опухолями MCF-7 (средний объем опухоли 200 мм<sup>3</sup>) вводили тамоксифен (цитрат) через желудочный зонд. Объем опухоли (длина × ширина<sup>2</sup>/2) и массу тела контролировали два раза в неделю. После значительного противоопухолевого ответа, при котором объем опухоли оставался статичным, очевидный рост опухоли вначале наблюдался примерно через 100 дней лечения. Через 120 дней лечения повышали дозу тамоксифена. Быстрорастущие опухоли считали резистентными к тамоксифену и отбирали для пассажа *in vivo* новым принимающим животным. Фрагменты резистентных к тамоксифену опухолей (примерно 100 мм<sup>3</sup>/животное) подкожно имплантировали в правый бок самок мышей линии *nu/nu* (с гранулами 17-β-эстрадиола (0,72 мг; 60-дневное медленное высвобождение)). Пассированные опухоли поддерживали в условиях постоянной селекции на тамоксифене, а объем опухоли (длина × ширина<sup>2</sup>/2) контролировали еженедельно. Когда объем опухоли достигал примерно 150-250 мм<sup>3</sup>, животных рандомизировали на группы (средний объем опухоли 200 мм<sup>3</sup>) и введение тамоксифена прекращали. Животным вводили носитель или соединение ежедневно в течение 4 недель. Объем опухоли и массу тела контролировали два раза в неделю на протяжении всего исследования.

Пример 906. Анализ полной массы (во влажном состоянии) незрелой матки.

Самкам незрелых крыс линии CD-IGS (в возрасте 21 день по прибытии) вводили соединения в течение трех дней. Животным ежедневно вводили дозы в течение трех дней. В режиме антагониста носитель или анализируемое соединение вводили перорально через желудочный зонд, а затем через 15 мин перорально вводили этинилэстрадиол в дозе 0,1 мг/кг. В режиме агониста носитель или анализируемое соединение вводили перорально через желудочный зонд. На четвертый день через 24 ч после введения дозы собирали плазму для фармакокинетического анализа. Сразу же после сбора плазмы животных подвергали эвтаназии, а матку извлекали и взвешивали.

Матки и яичники от двух животных из каждой группы фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине и заливали парафином, делали срезы и окрашивали гематоксилином-эозином (SDPath). Окрашенные ткани анализировал сертифицированный патологоанатом. Матки и яичники от четырех животных из каждой группы замораживали в жидком азоте для транскрипционного анализа, исследуя выбранный набор генов, модулируемых рецептором эстрогена.

Мышам вводили соединения формулы I (1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)окси)фенил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол 101 и (1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этокси)фенил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол 102, тамоксифен, фульвестрант, AZD9496 (WO 2014/191726, пример 1, стр. 74, US 9155727) и два контроля: носитель и носитель плюс этинилэстрадиол (EE). Все соединения вводили перорально, QDx3. Рассчитывали соотношения полной массы матки (Uterine Wet Weight, UWW) к массе тела. Среднюю высоту эндометрия в поперечных срезах матки измеряли путем гистологии. Высоту клеток эндометрия измеряли от базальной мембраны до апикальной (просветной) поверхности с использованием слайд-проектора с увеличением 20X. Областей с косым сре-

зом избегали. В анализе UWW в режиме агониста соединения 101 и 102 формулы I являются антагонистами, в то время как AZ49496 является частичным агонистом.

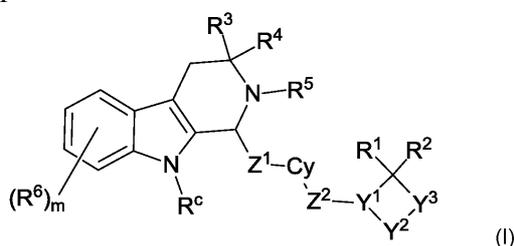
Пример 907. 10-дневный анализ полной массы маток взрослых крыс.

Самок крыс линии CD-IGS (в возрасте 69 дней, Charles River Laboratories) приобретали и разделяли на группы. Группа 1 подвергалась овариектомии у поставщика (Charles River Laboratories) в возрасте 60 дней, и исследование начинали через 2 недели после операции, в то время как группы 2-8 оставались интактными. Носитель или анализируемое соединение вводили перорально в течение 10 дней. Через два часа после введения 10-й и последней дозы проводили сердечные проколы и собирали сыворотку крови для анализа фармакокинетики и эстрадиола. Немедленно после сбора сыворотки животных подвергали эвтаназии, матку и яичники извлекали и взвешивали.

Хотя изложенное выше изобретение было описано с некоторыми деталями для иллюстрации и примера с целью ясности понимания, данные описания и примеры не следует рассматривать как ограничивающие объема изобретения. Раскрытие всей патентной и научной литературы, цитируемой в данном документе, явно включено во всей полноте посредством ссылки.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

##### 1. Соединение формулы I



и его стереоизомеры или фармацевтически приемлемые соли, где

$Y^1$  представляет собой  $CR^b$  или N;

$Y^2$  представляет собой  $-(CH_2)-$ ;

$Y^3$  представляет собой  $NR^a$  или  $C(R^b)_2$ ;

где один из  $Y^1$  или  $Y^3$  представляет собой N или  $NR^a$ ;

$R^a$  независимо представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_8$ -алкенил, пропаргил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил или  $C_3$ - $C_6$ -гетероцикл, возможно, замещенные одной или более чем одной группой, независимо выбранной из F, Cl, Br, I, CN, OH,  $OCH_3$  или  $SO_2CH_3$ ;

$R^b$  независимо представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_8$ -алкенил, пропаргил,  $-(C_1$ - $C_6$ -алкилдиил)- ( $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил),  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил или  $C_3$ - $C_6$ -гетероцикл, возможно, замещенные одной или более чем одной группой, независимо выбранной из F, Cl, Br, I, CN,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CHF_2$ ,  $-CH_2CH_2F$ , OH,  $OCH_3$  или  $SO_2CH_3$ ;

$R^c$  представляет собой H;

$Z^1$  представляет собой связь;

Su представляет собой фенилдиил или 5-6-членный гетероарилдиил;

$Z^2$  представляет собой O или  $O-(C_1$ - $C_6$ -алкилдиил);

$R^1$  и  $R^2$  представляют собой H;

$R^3$  и  $R^4$  независимо представляют собой H,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-C(CH_3)_2OH$ ,  $-CH(OH)CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2SO_2CH_3$ ,  $-CH_2OP(O)(OH)_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CHF_2$ ,  $-CH_2CH_2F$ ,  $-CH(CH_3)CN$ ,  $-C(CH_3)_2CN$ ,  $-CH_2CN$ ,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2NHSO_2CH_3$ ,  $-CH_2NHCH_3$ ,  $-CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CHF_2$ ,  $-CH(CH_3)CN$ ,  $-C(CH_3)_2CN$  или  $-CH_2CN$ ;

$R^5$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_9$ -алкил, возможно, замещенный одним или более чем одним из галогена, CN,  $OR^a$ ,  $N(R^a)_2$ ,  $C_1$ - $C_9$ -алкила,  $C_3$ - $C_9$ -циклоалкила,  $C_3$ - $C_9$ -гетероцикла,  $C_6$ - $C_9$ -арила,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^a$ ,  $SO_2R^a$  или  $SO_2NR^a$ ;

$R^6$  представляет собой F, Cl, Br, I,  $-CN$  или  $-CH_3$ ; и

m представляет собой 0 или 1;

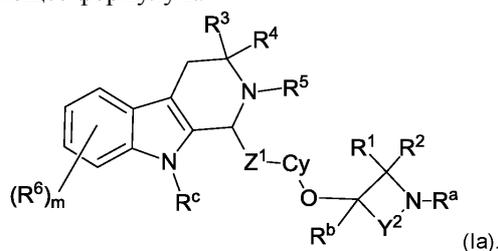
где алкилдиил, фенилдиил и гетероарилдиил, возможно, замещены одной или более чем одной группой, независимо выбранной из F, Cl, Br, I,  $-CN$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-C(CH_3)_2OH$ ,  $-CH(OH)CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2SO_2CH_3$ ,  $-CH_2OP(O)(OH)_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CHF_2$ ,  $-CH_2CH_2F$ ,  $-CH(CH_3)CN$ ,  $-C(CH_3)_2CN$ ,  $-CH_2CN$ ,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2NHSO_2CH_3$ ,  $-CH_2NHCH_3$ ,  $-CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-CO_2H$ ,  $-COCH_3$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-CO_2C(CH_3)_3$ ,  $-COCH(OH)CH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHCH_3$ ,  $-CON(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_2CONH_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-NHCOCH_3$ ,  $-N(CH_3)COCH_3$ ,  $-NHS(O)_2CH_3$ ,  $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$ ,  $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH_2CH_2OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_2OH$ ,  $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-OP(O)(OH)_2$ ,  $-S(O)_2N(CH_3)_2$ ,  $-SCH_3$ ,  $-S(O)_2CH_3$ ,  $-S(O)_3H$ , циклопропила, циклопропиламида, циклобутила, оксетанила, азетидинила, (1-метилазетидин-3-ил)окси, N-метил-N-оксетан-3-иламино, азетидин-1-илметила, бензилоксифенила, пир-

ролидин-1-ила, пирролидин-1-ил-метанона, пиперазин-1-ила, морфолинометила, морфолинометанона и морфолино;

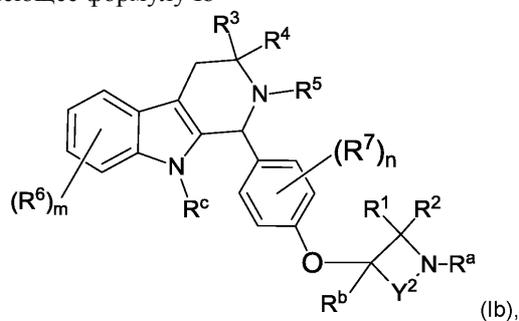
где "гетероарилдиил" означает двухвалентный ароматический радикал, содержащий 5- или 6-членные кольца, включая конденсированные кольцевые системы (по меньшей мере одна из которых является ароматической) из 5-20 атомов, содержащие один или более чем один гетероатом, независимо выбранный из азота, кислорода и серы;

где "гетероцикл" и "гетероциклил" означают моноциклический или бициклический насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклический радикал, содержащий от 3 до 9 кольцевых атомов, в котором по меньшей мере один кольцевой атом представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода, фосфора и серы, а остальные кольцевые атомы представляют собой С.

2. Соединение по п.1, имеющее формулу Ia



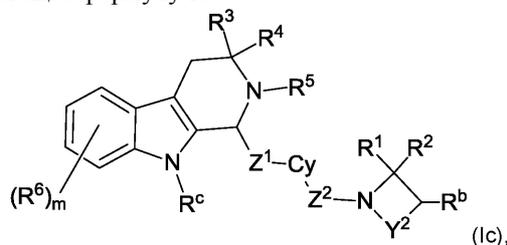
3. Соединение по п.2, имеющее формулу Ib



где R<sup>7</sup> представляет собой F, Cl, Br, I, -CN или -CH<sub>3</sub>; и

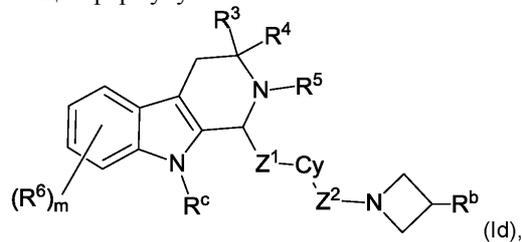
n представляет собой 0, 1 или 2.

4. Соединение по п.1, имеющее формулу Ic



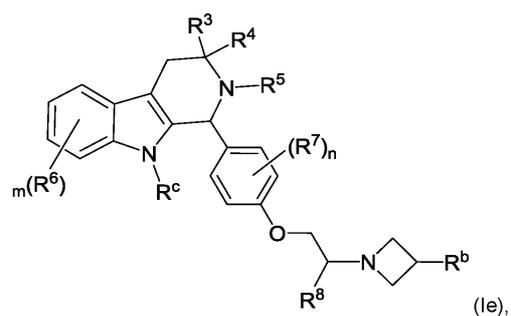
или его фармацевтически приемлемая соль, где Z<sup>2</sup> представляет собой O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилдиил).

5. Соединение по п.4, имеющее формулу Id



или его фармацевтически приемлемая соль, где Z<sup>2</sup> представляет собой O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилдиил).

6. Соединение по п.5, имеющее формулу Ie



или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^8$  представляет собой H или  $-CH_3$ .

7. Соединение по п.1, где  $Y^1$  представляет собой  $CR^b$ , а  $Y^3$  представляет собой  $NR^a$ .

8. Соединение по п.1, где  $Y^1$  представляет собой N, а  $Y^3$  представляет собой  $C(R^b)_2$ .

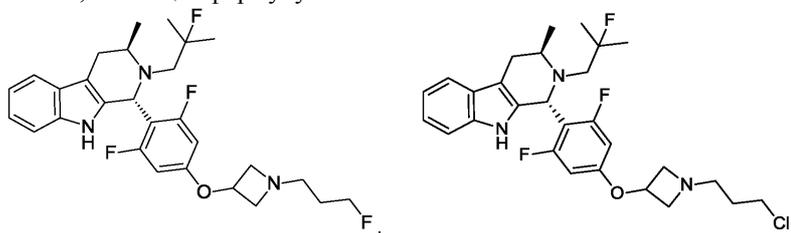
9. Соединение по п.1, где Су представляет собой фенилдиил, который замещен одним или более чем одним F.

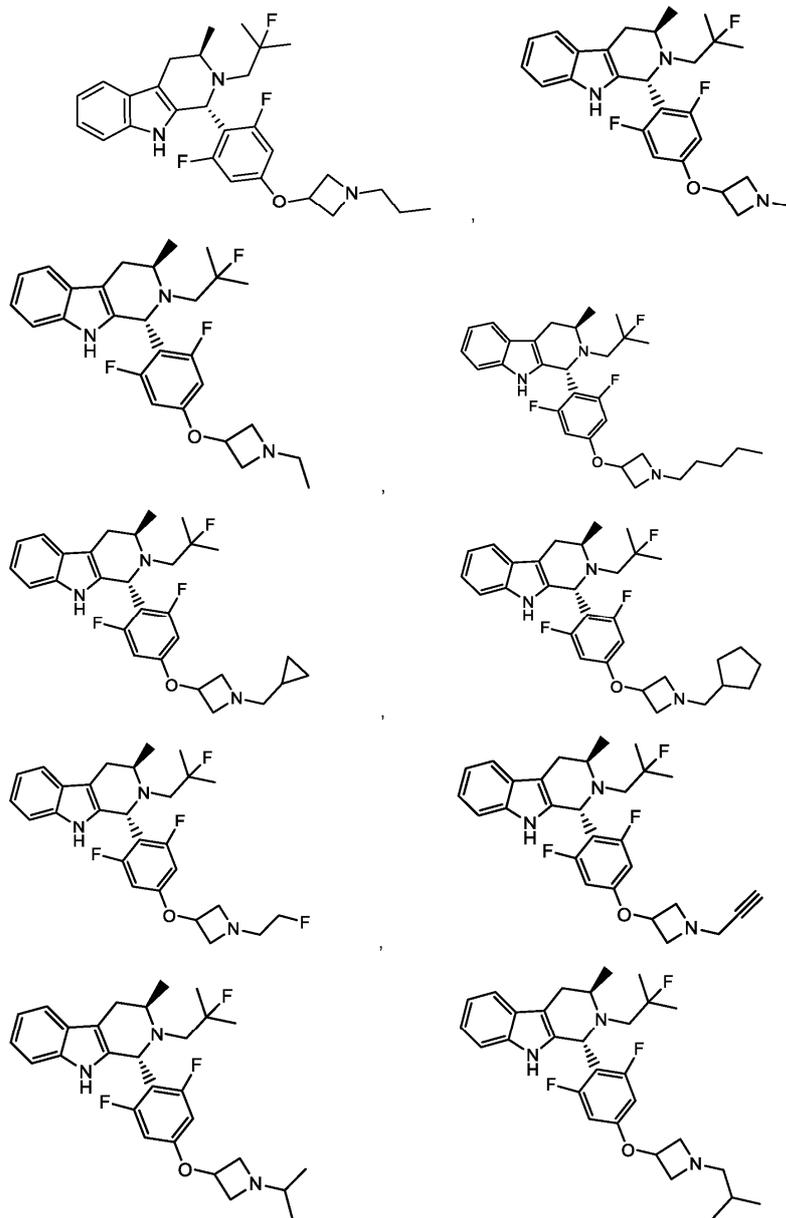
10. Соединение по п.1, где  $R^3$  представляет собой H, а  $R^4$  представляет собой  $-CH_3$ .

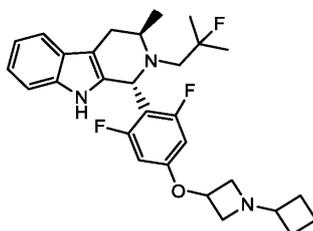
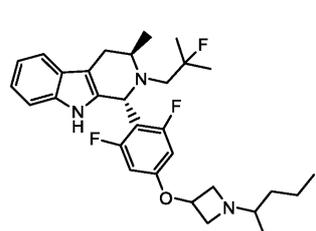
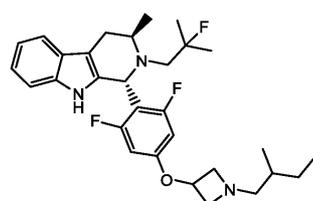
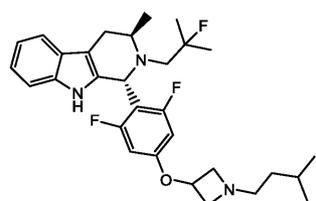
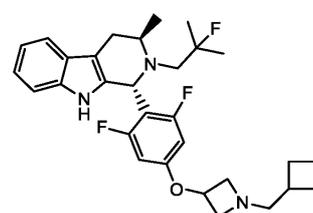
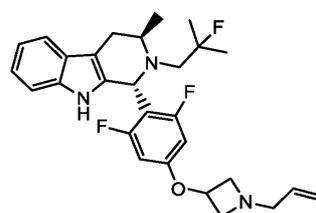
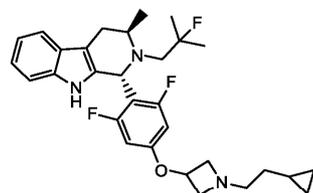
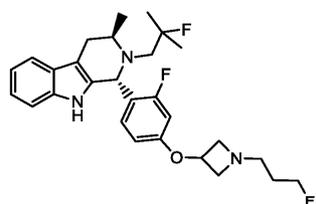
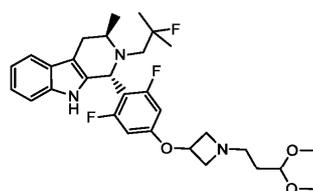
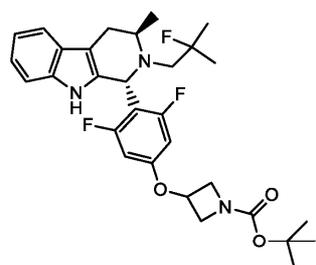
11. Соединение по п.1, где  $R^5$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -фторалкил.

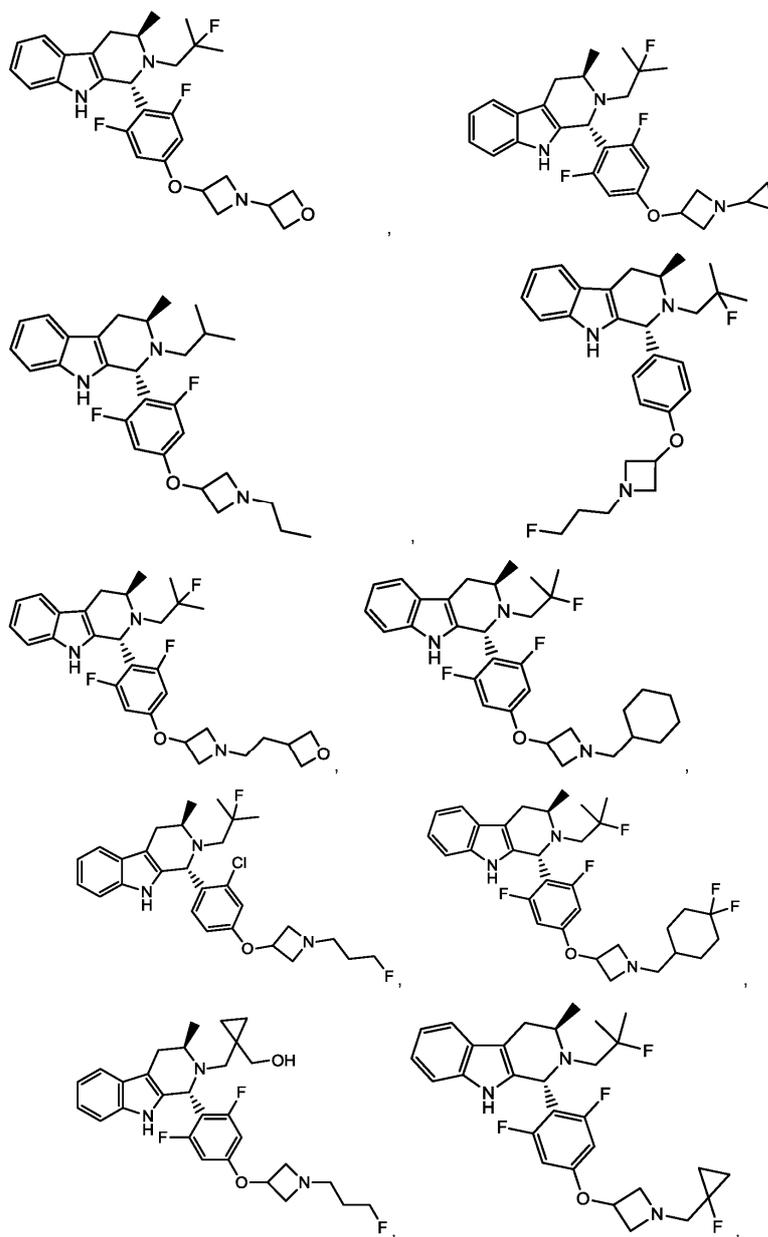
12. Соединение по п.1, где m составляет 0.

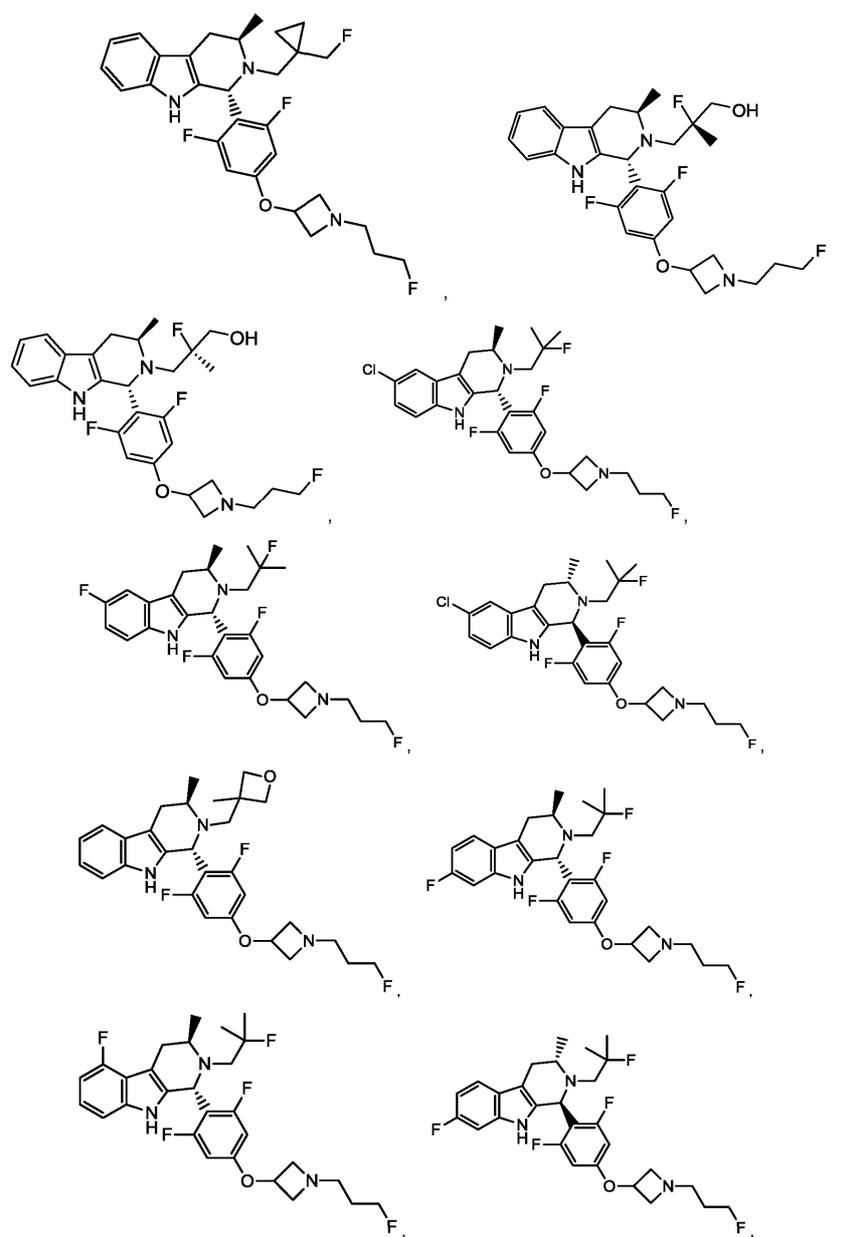
13. Соединение по п.1, имеющее формулу

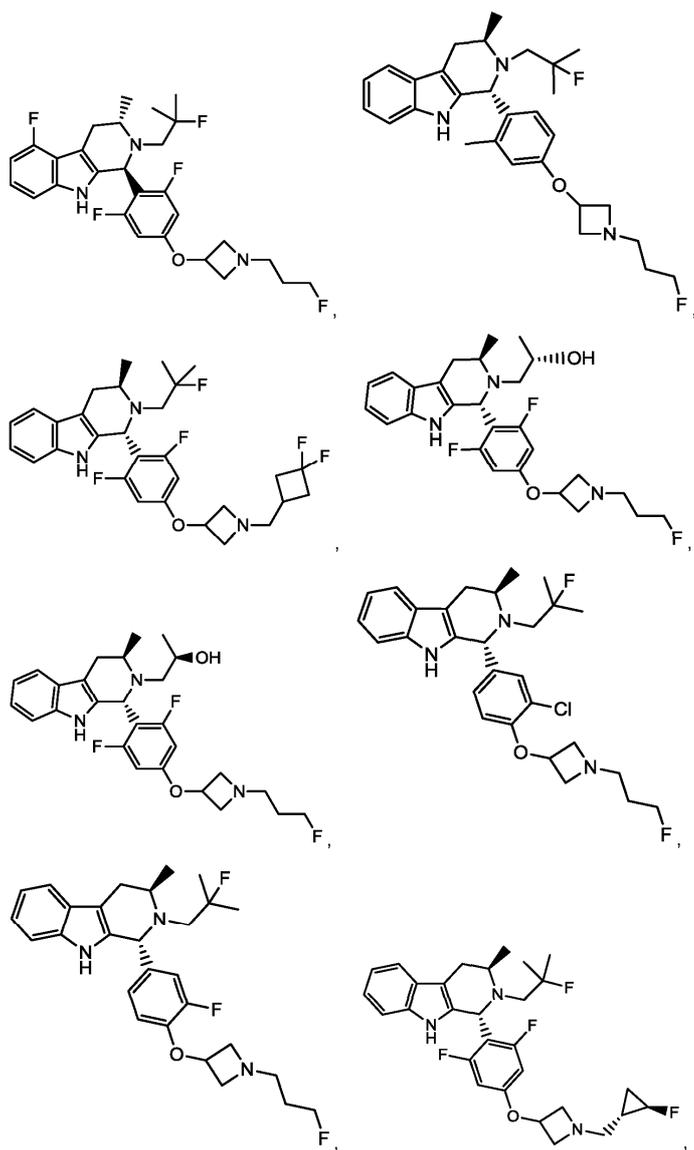




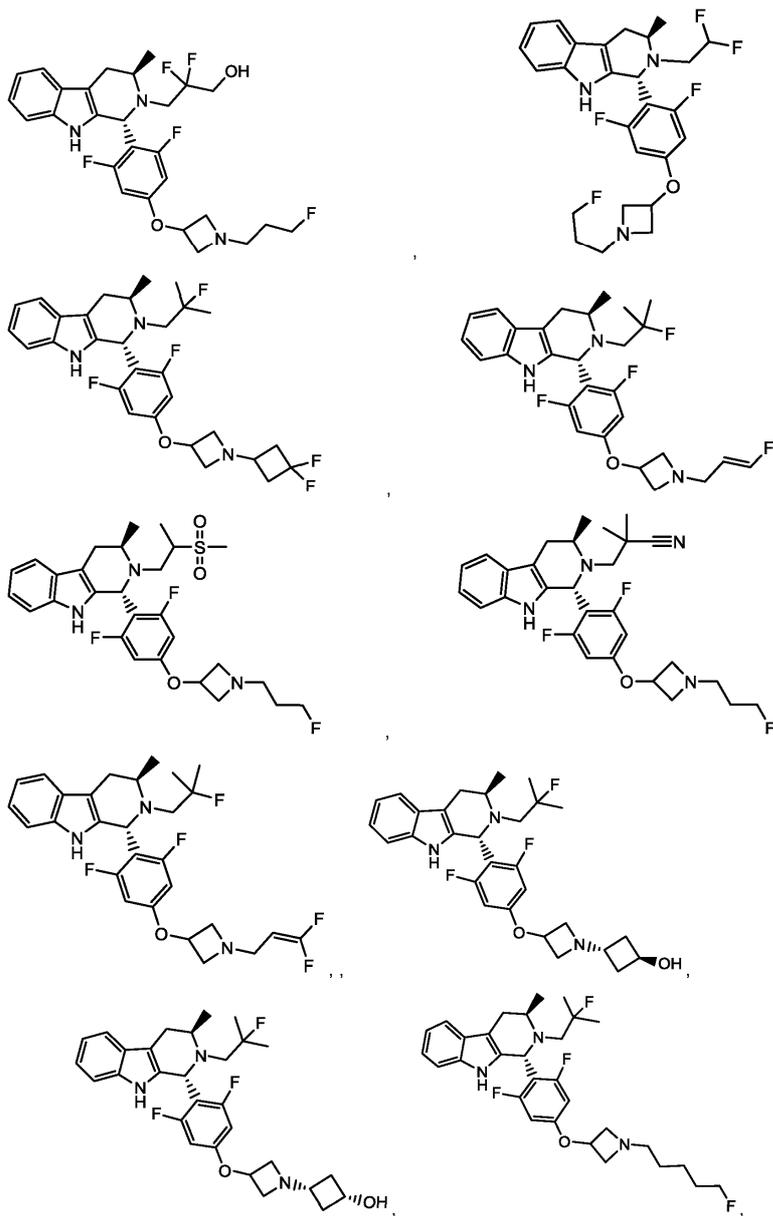




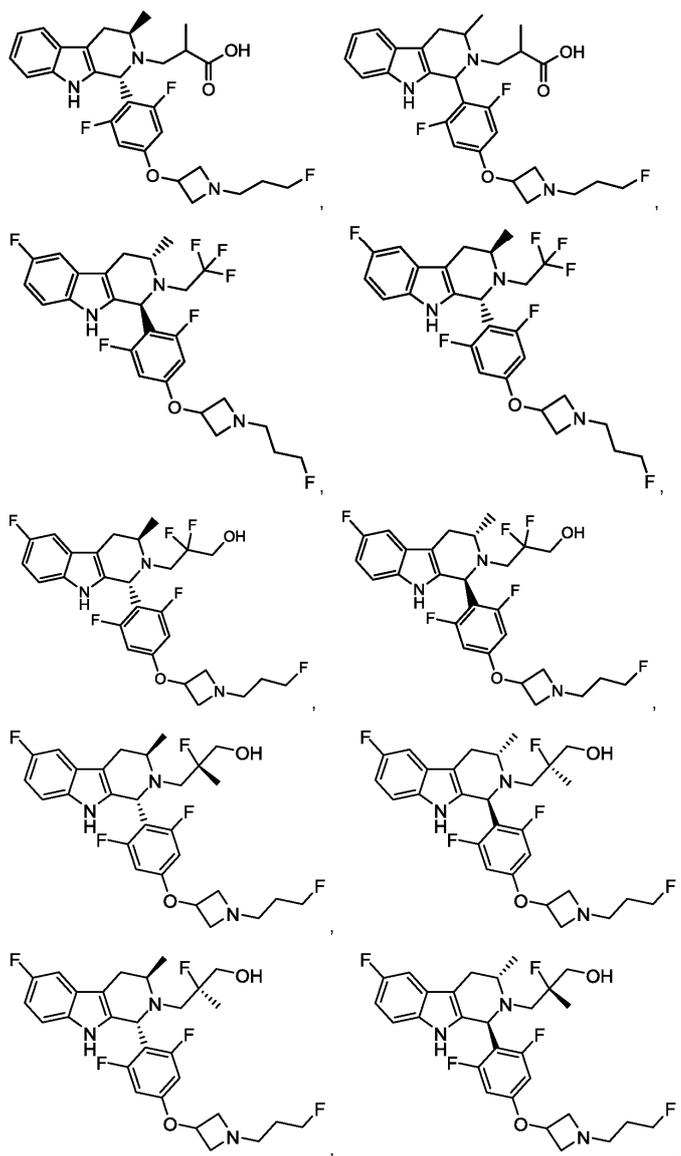


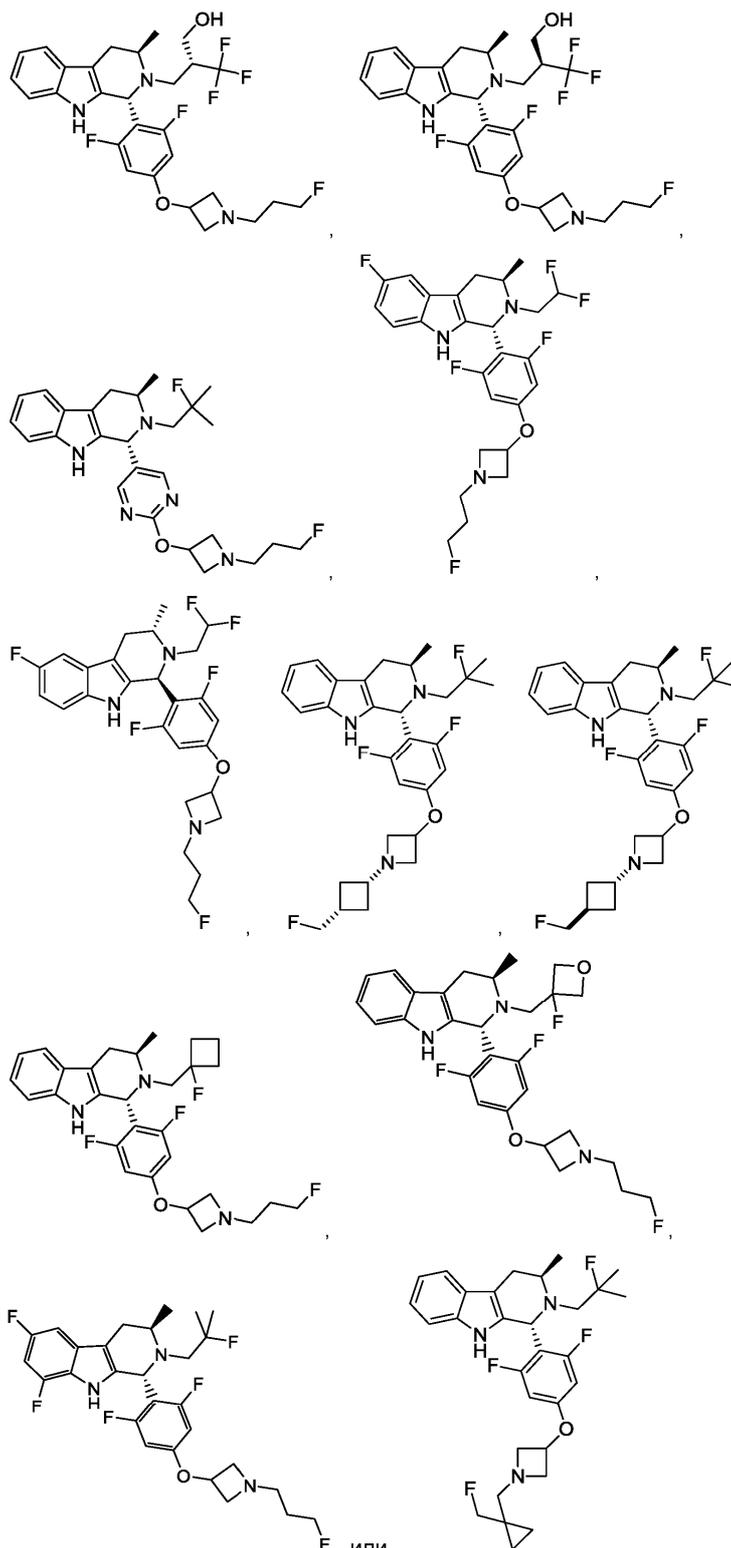




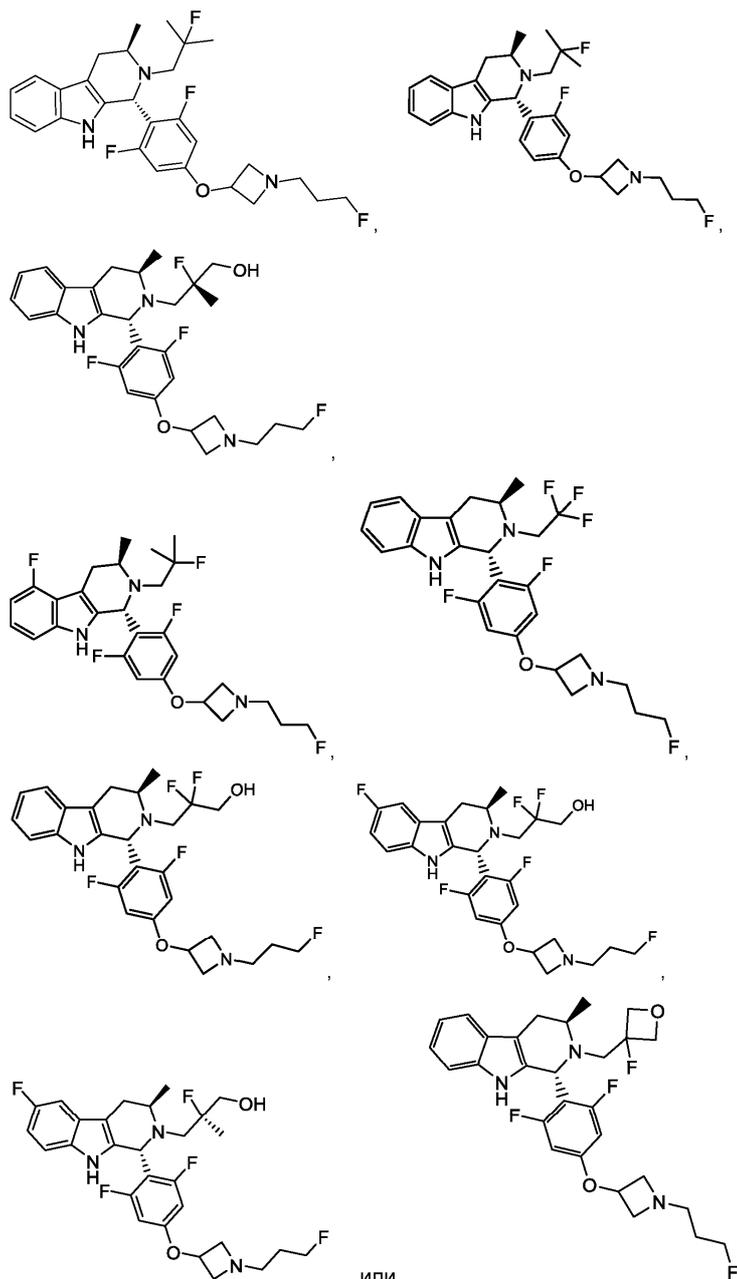






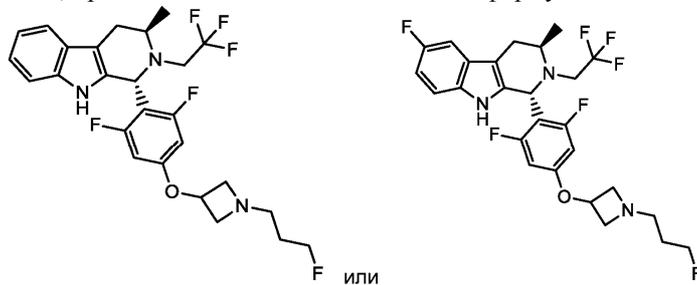


или его фармацевтически приемлемая соль.  
14. Соединение по п. 1, имеющее формулу



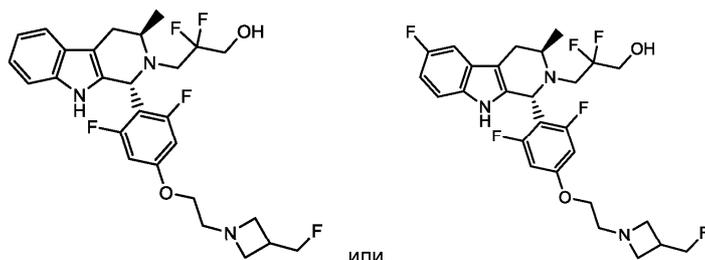
или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по п.1, представляющее собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль.

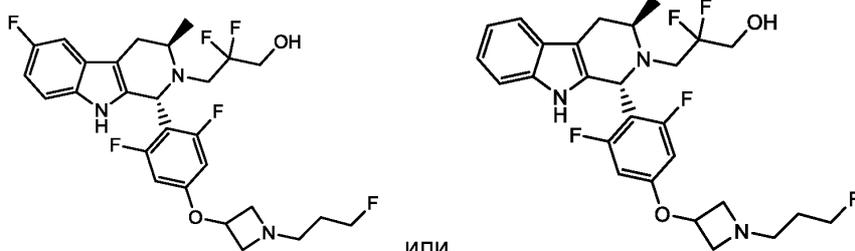
16. Соединение по п.1, представляющее собой соединение формулы



или

или его фармацевтически приемлемую соль.

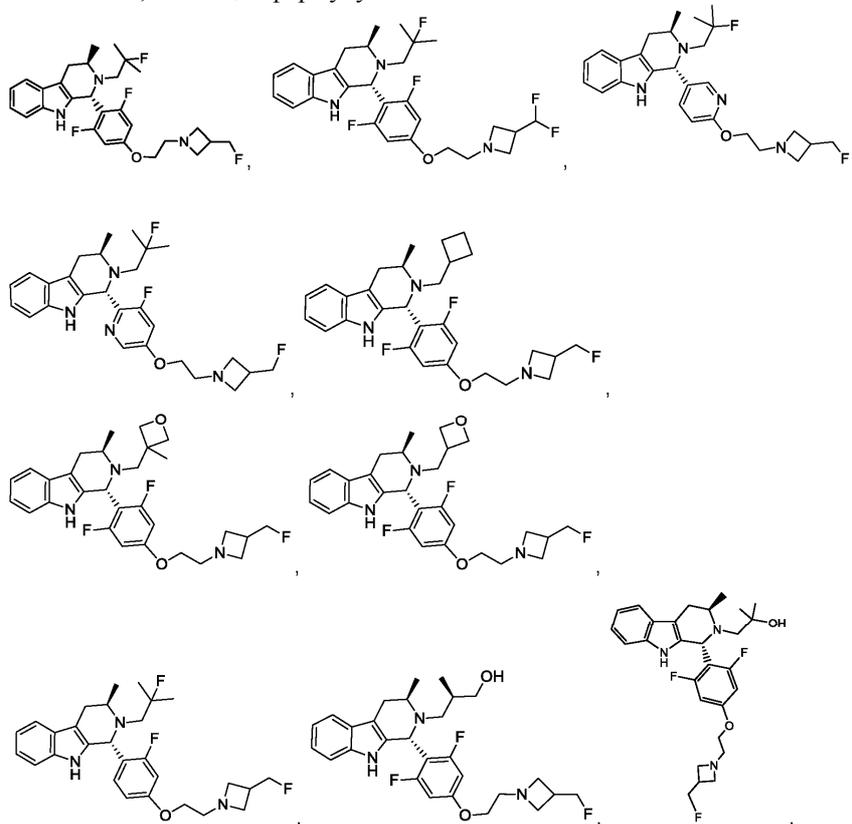
17. Соединение по п.1, представляющее собой соединение формулы

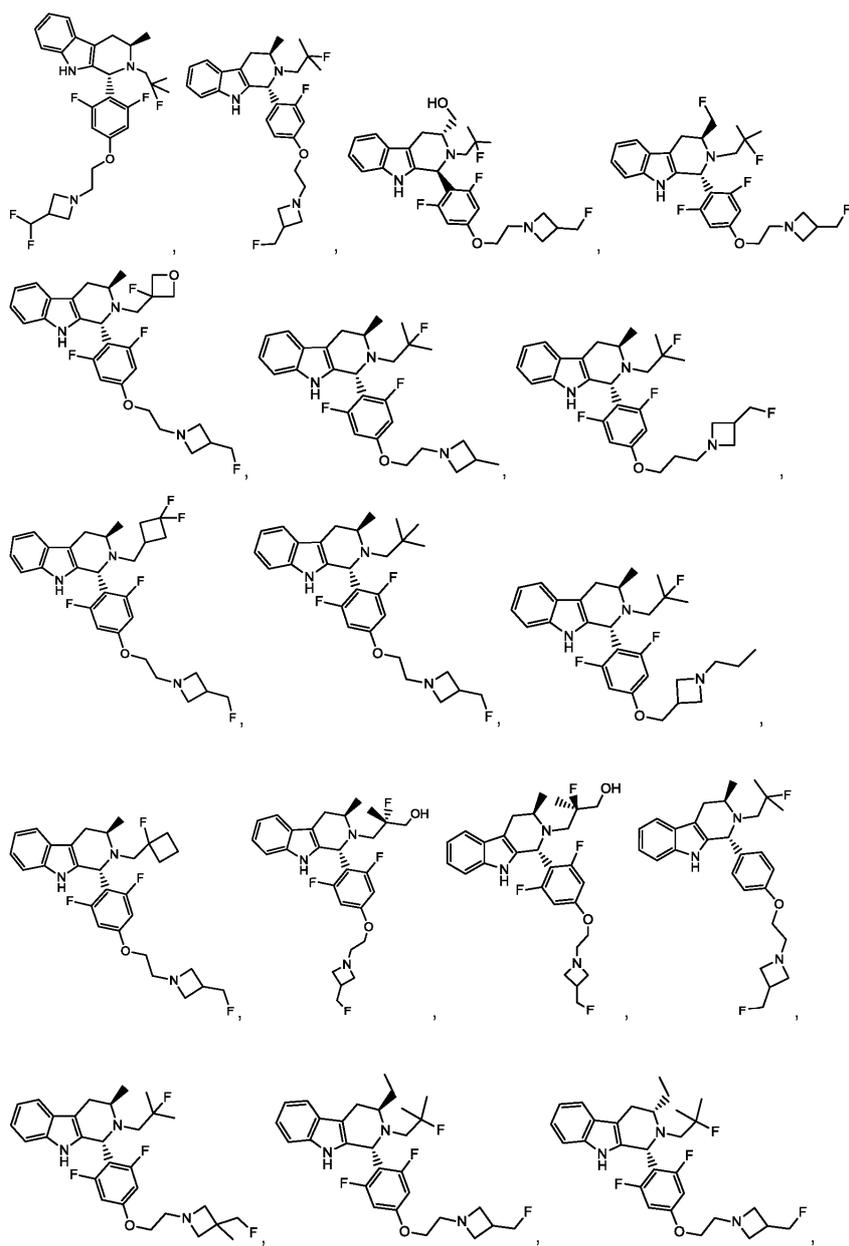


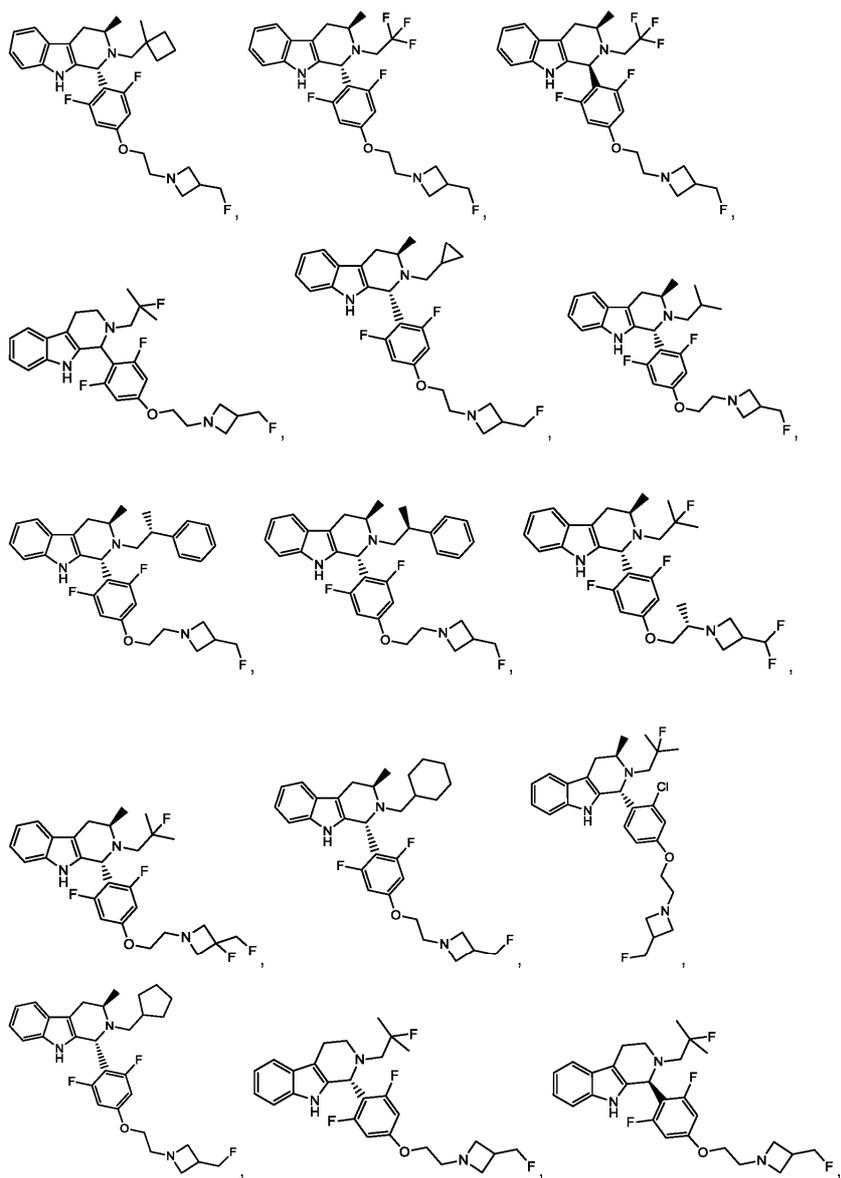
или

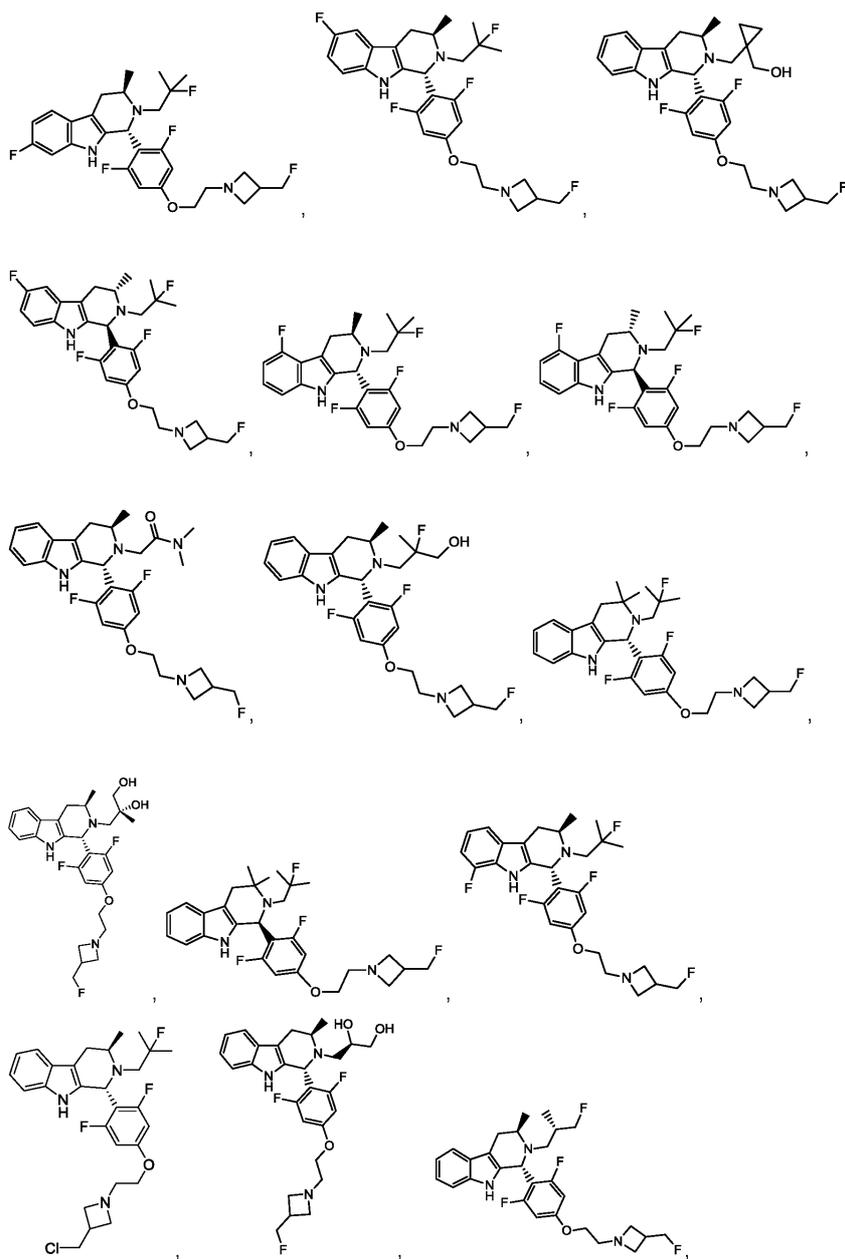
или его фармацевтически приемлемую соль.

18. Соединение по п.1, имеющее формулу

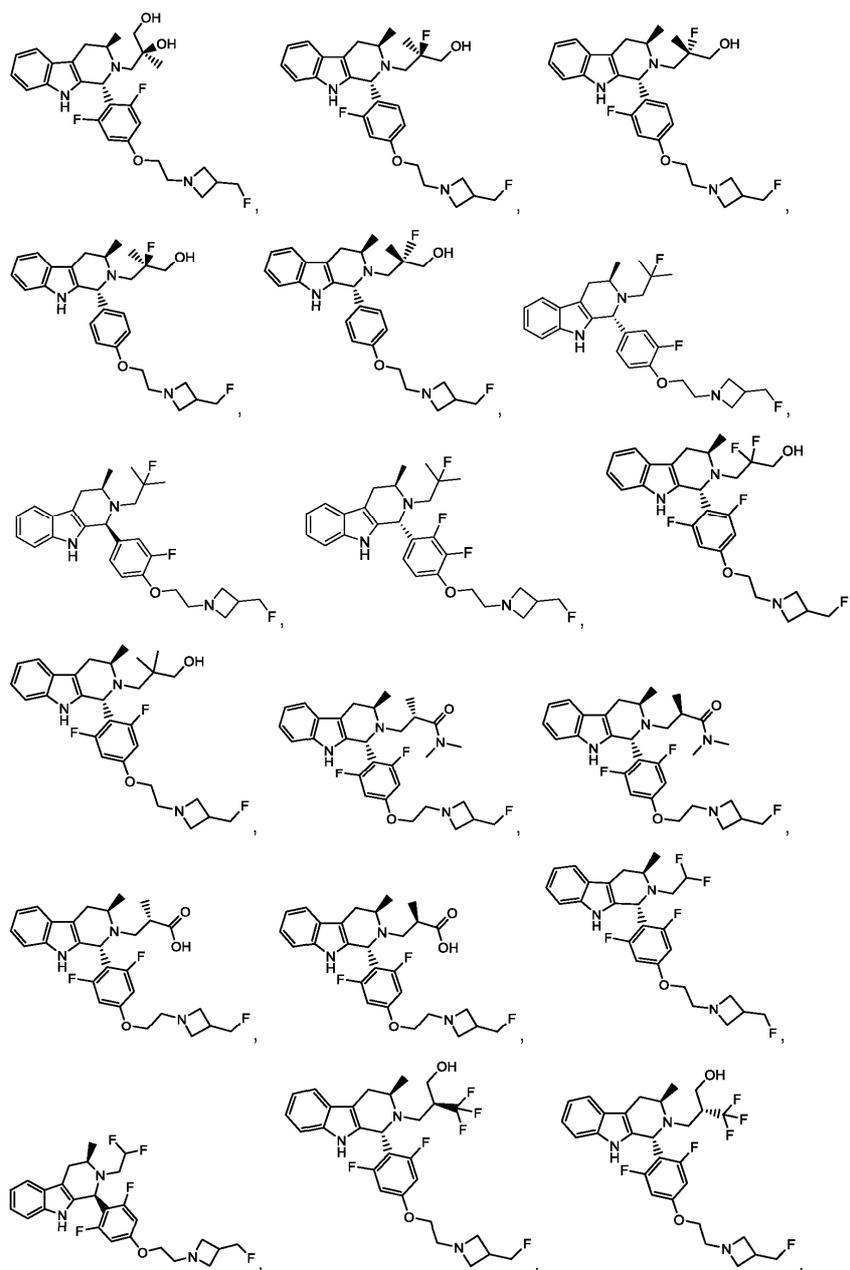


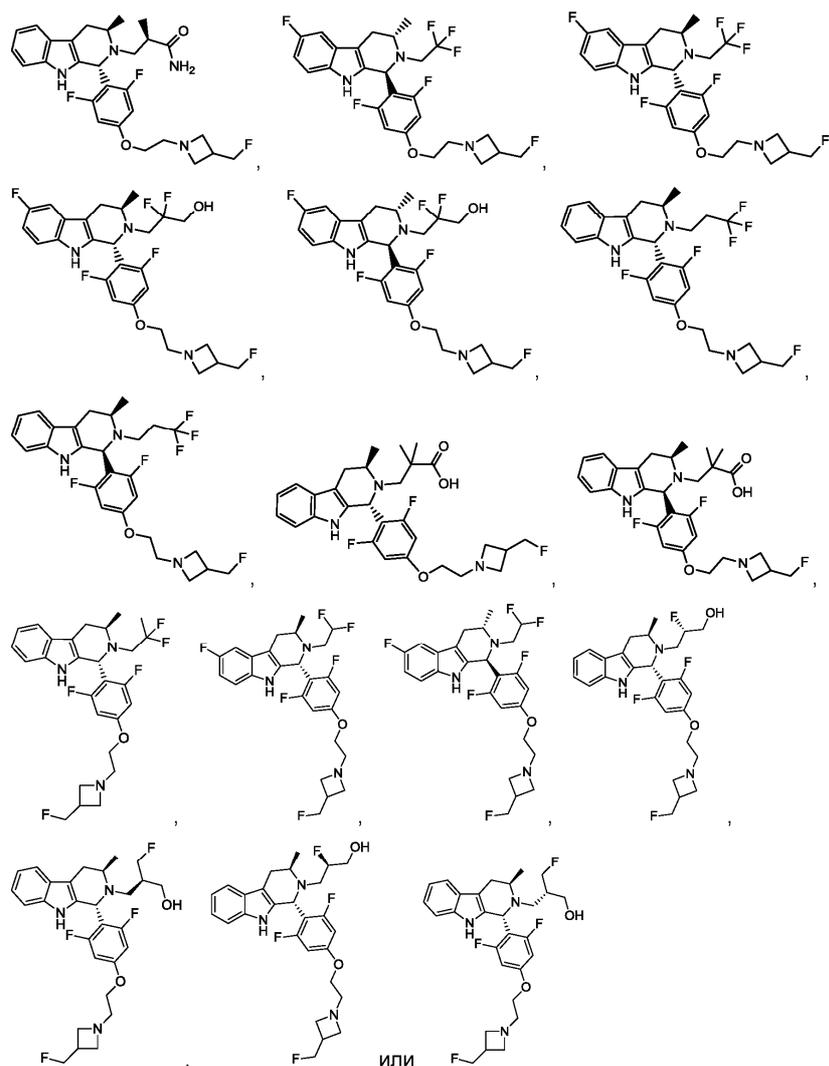






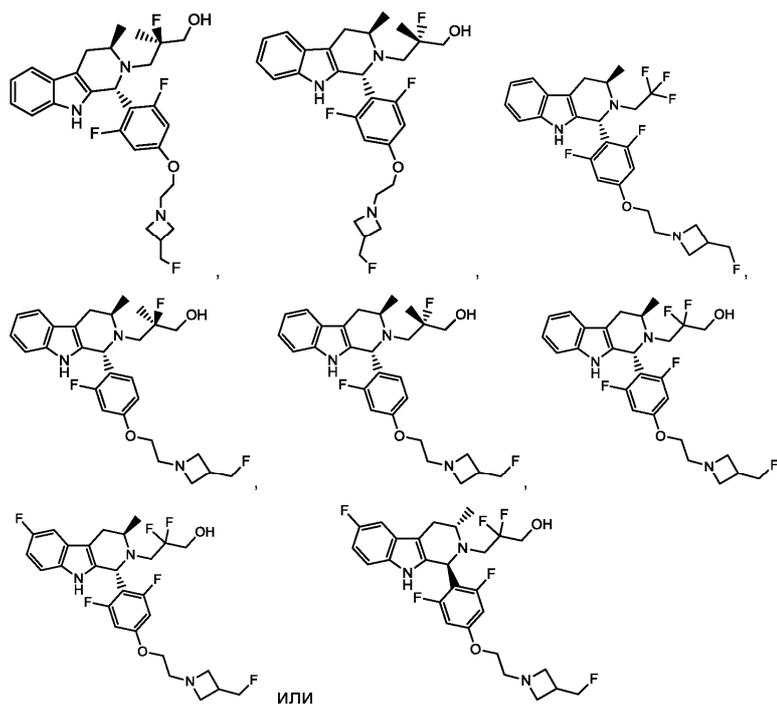
038835





или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по п.1, имеющее формулу



или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Фармацевтическая композиция, обладающая активностью модулятора рецептора эстрогена, состоящая из соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п.1 и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого эксципиента.

21. Способ лечения рака молочной железы, рака легкого, рака яичника, рака эндометрия, рака предстательной железы или рака матки у пациента, имеющего такой рак, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п.1.

22. Способ по п.21, где рак представляет собой рак молочной железы.

