(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202190464 (13) A1

# (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
**2021.06.16**

(22) Дата подачи заявки
**2019.08.07**

(51) Int. Cl. ***A61P 35/00*** (2006.01)
***C07D 401/14*** (2006.01)
***C07D 403/14*** (2006.01)
***C07D 405/14*** (2006.01)
***C07D 409/14*** (2006.01)
***C07D 413/14*** (2006.01)
***C07F 9/00*** (2006.01)
***A61K 31/4184*** (2006.01)

## (54) ЗАМЕЩЕННЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ PAD4

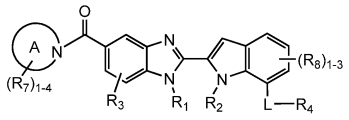
(31) **62/715,858**
(32) **2018.08.08**
(33) **US**
(86) **PCT/US2019/045424**
(87) **WO 2020/033488 2020.02.13**

(71) Заявитель:
**БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ КОМПАНИ (US)**

(72) Изобретатель:
**Гарднер Дэниэл С., Дунсиа Джон В., Сантелла Джозеф Б., Нгу Кехионг, Аннунциато Кристофер (US)**

(74) Представитель:
**Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М., Строкова О.В., Гизатуллина Е.М., Джермакян Р.В. (RU)**

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



(I)

полезным в качестве ингибиторов PAD4, их композициям и способам лечения нарушений, связанных с PAD4.

202190464 A1

202190464 A1

# ЗАМЕЩЕННЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ PAD4

## ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США No. 62/715858, поданной 8 августа 2018 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

## УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

PAD4 является членом семейства ферментов пептидиларгининдезиминаз (PAD), способных катализировать цитруллинирование аргинина в цитруллин в пределах пептидных последовательностей. PAD4 отвечает за деиминирование или цитруллинирование различных белков *in vitro* и *in vivo*, результатом чего являются разнообразные функциональные ответы при различных заболеваниях (*Jones J.E. et al, Curr. Opin. Drug Discov. Devel., 12(5), (2009), 616-627*). Примеры типичных заболеваний включают ревматоидный артрит, заболевания с нейтрофильными составляющими в патогенезе (например, васкулит, системная красная волчанка, язвенный колит) в дополнение к онкологическим показаниям. Ингибиторы PAD4 также могут находить более широкое применение в качестве средств и терапевтических агентов для заболевания человека через эпигенетические механизмы.

Ингибиторы PAD4 являются полезными против ревматодного артрита (RA). RA представляет собой аутоиммунное заболевание, поражающее приблизительно 1% населения *(Wegner N. et al, Immunol. Rev., 233(1) (2010), 34-54)*. Оно характеризуется воспалением суставных соединений, что приводит к ослабляющему разрушению кости и хряща. В ряде популяционных исследований (*Kochi Y. et al, Ann. Rheum. Dis., 70, (2011), 512-515*) было высказано, хотя и неубедительно, предположение о слабой генетической ассоциации между полиморфизмом PAD4 и подверженностью RA. PAD4 (вместе с членом семейства PAD2) был обнаружен в синовиальной ткани, где он является ответственным за дезаминирование ряда белков сустава. Считается, что этот процесс ведет к нарушению толерантности к цитруллинированным субстратам, таким как фибриноген, виментин и коллаген, в суставах, пораженных RA, и к инициации иммунных ответов на них. Эти антитела против цитруллинированных белков (ACPA) участвуют в патогенезе заболевания и также могут применяться в качестве диагностического теста на RA (например, коммерчески доступный тест CCP2 или тест на циклический цитруллинированный белок 2). Кроме того, повышенное цитруллинирование также может вносить дополнительный непосредственный вклад в патогенез заболевания благодаря его способности

воздействовать непосредственно на функционирование ряда суставных и воспалительных медиаторов (например, фибриногена, антитромбина, многочисленных хемокинов). У более узкой подгруппы пациентов с RA анти-PAD4 антитела могут быть измерены и могут коррелировать с более эрозивной формой заболевания.

Ингибиторы PAD4 также являются полезными для снижения патологической активности нейтрофилов при ряде заболеваний. Исследования подтверждают, что процесс образования нейтрофильной внеклеточной ловушки (Neutrophil Extracellular Trap (NET)), врожденного защитного механизма, посредством которого нейтрофилы способны иммобилизовать и уничтожать патогены, ассоциирован с цируллинированием гистонов и является дефицитным у «нокаутированных» по PAD4 мышей (*Neeli I. et al, J. Immunol., 180, (2008), 1895-1902* и *Li P. et al, J. Exp. Med., 207(9), (2010), 1853-1862*). Следовательно, ингибиторы PAD4 могут иметь применение при заболеваниях, где формирование NET в тканях способствует локальному повреждению и патологии заболевания. Такие заболевания включают, но не ограничиваются ими, васкулит мелких сосудов (*Kessenbrock K. et al, Nat. Med., 15(6), (2009), 623-625)*, системную красную волчанку (*Hakkim A. et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 107(21), (2010), 9813-9818* и *Villanueva E. et al, J. Immunol., 187(1), (2011), 538-52),* язвенный колит *(Savchenko A. et al, Pathol. Int., 61(5), (2011), 290-7)*, кистозный фиброз, астму *(Dworski R. et al, J. Allergy Clin. Immunol., 127(5), (2011), 1260-6)*, тромбоз глубоких вен *(Fuchs T. et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 107(36), (2010), 15880-5)*, периодонтит *(Vitkov L. et al, Ultrastructural Pathol., 34(1), (2010), 25-30)*, сепсис *(Clark S.R. et al, Nat. Med., 13(4), (2007), 463-9)*, аппендицит *(Brinkmann V. et al, Science, 303, (2004), 1532-5)* и инсульт. Кроме того, имеются доказательства того, что NET может вносить вклад в патологию при заболеваниях, поражающих кожу, например, при кожной красной волчанке (*Villanueva E. et al, J. Immunol., 187(1), (2011), 538-52)* и псориазе (*Lin A.M. et al., J. Immunol., 187(1), (2011), 490-500*), поэтому ингибитор PAD4 может демонстрировать преимущество при лечении NET кожных заболеваний при его введении системным путем или через кожу. Ингибиторы PAD4 могут влиять на дополнительные функции в нейтрофилах и иметь более широкое применение при нейтрофильных заболеваниях.

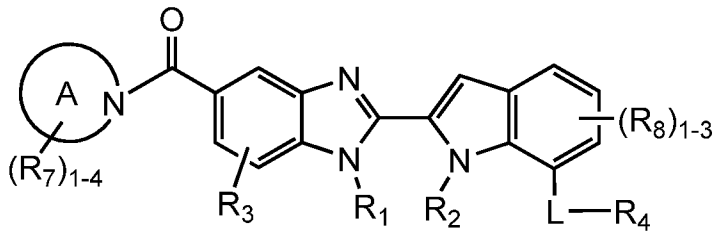
Исследования продемонстрировали эффективность существующих ингибиторов PAD (например, хлор-амидина) в ряде животных моделей заболевания, включая коллаген-индуцированный артрит (*Willis V.C. et al, J. Immunol., 186(7), (2011), 4396-4404*), экспериментальный колит, индуцированный декстран-сульфатом натрия (DSS) *(Chumanevich A.A. et al, Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 300(6), (2011), G929-G938*), восстановление хирургическим путем спинного мозга (*Lange S. et al, Dev. Biol.,*

*355(2), (2011), 205-14*) и экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (EAE). Сообщение о колите DSS также демонстрирует, что хлор-амидин стимулирует апоптоз воспалительных клеток как *in vitro*, так и *in vivo*, предполагая, что ингибиторы PAD4 могут быть более эффективными при широко распространенных воспалительных заболеваниях.

Ингибиторы PAD4 также являются полезными при лечении онкологических заболеваний (*Slack J.L. et al, Cell. Mol. Life Sci., 68(4), (2011), 709-720*). Сверхэкспрессия PAD4 была продемонстрирована при многих видах онкологических заболеваний (*Chang X. et al, BMC Cancer, 9, (2009), 40*). Антипролиферативная роль была подтверждена для ингибиторов PAD4, исходя из наблюдения того, что PAD4 цитруллинирует остатки аргинина в гистонах в промоторах p53-нацеленных генов, таких как p21, которые вовлечены в остановку клеточного цикла и индукцию апоптоза (*Li P. et al, Mol. Cell Biol., 28(15), (2008), 4745-4758*). Вышеупомянутая роль PAD4 в деиминировании остатков аргинина в гистонах может свидетельствовать о роли PAD4 в эпигенетическом регулировании экспрессии генов. PAD4 является первым членом семейства PAD, чье присутствие было обнаружено в ядре, а также в цитоплазме. Более ранние сведения о том, что PAD4 может действовать как гистоновая деметилиминаза, а также как дезиминаза, являются противоречивыми и бездоказательными. Однако, он может снижать метилирование аргинина в гистонах (и тем самым эпигенетическое регулирование, ассоциированное с этим явлением) опосредованно через истощение доступных остатков аргинина путем преобразования в цитруллин. Ингибиторы PAD4 являются полезными в качестве эпигенетических инструментов или терапевтических средств для воздействия на экспрессию разнообразных генов-мишеней в дополнительных болезненных состояниях. За счет таких механизмов ингибиторы PAD4 также могут быть эффективными в контролировании уровней цитруллинирования в стволовых клетках и, следовательно, могут терапевтически воздействовать на статус плюрипотентности и потенциал дифференцировки различных стволовых клеток, включая, но не ограничиваясь ими, эмбриональные стволовые клетки, нейральные стволовые клетки, гемопоэтические стволовые клетки и раковые стволовые клетки. Таким образом, остается неудовлетворенной потребность в идентификации и разработке ингибиторов PAD4 для лечения нарушений, опосредованных PAD4.

## СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Было обнаружено, что соединения Формулы (I) полезны в качестве ингибиторов PAD4:



(I)

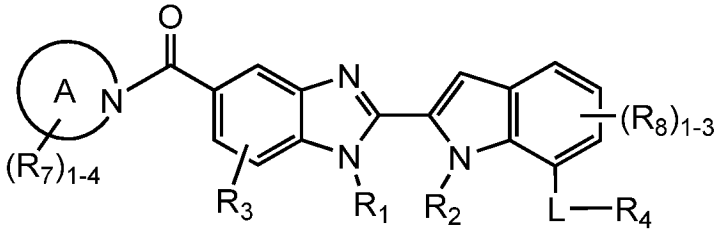
или их фармацевтически приемлемая соль, где каждый из кольца A, L, $R_1$, $R_2$, $R_3$, $R_4$, $R_7$ и $R_8$, наряду с другими переменными, имеет значения, определенные в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления предлагаемое соединение демонстрирует селективность в отношении PAD4 по сравнению с PAD2. Настоящее изобретение также относится к фармацевтически приемлемым композициям, содержащим предложенное соединение. Предложенные соединения являются полезными при лечении различных нарушений, связанных с PAD4. Такие нарушения подробно описаны в настоящем документе и включают, например, ревматоидный артрит, васкулит, системную красную волчанку, язвенный колит, рак, муковисцидоз, астму, кожную красную волчанку и псориаз.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

### ***1. Общее описание некоторых аспектов изобретения***

В некоторых вариантах осуществления такие соединения включают соединения Формул, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемую соль, где каждая переменная имеет значение, определенное в данном документе и описанное в вариантах осуществления. Такие соединения имеют структуру Формулы (I):



(I)

или их фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо A представляет собой от 4- до 15-членный гетероциклил, замещенный 1-4 $R_7$;

$R_1$ выбран из $-CH_3$ и $-CD_3$;

$R_2$ выбран из H и $C_{1-3}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_3$ выбран из H, F, Cl, Br и $–OR_b$;

L отсутствует или выбран из -$NR_a$-, -$S(O)_p$-, -O- и –C(=O)-;

$R_4$ выбран из –$(CR_dR_d)_{1-7}$-$R_{5a}$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 1-5 $R_5$, и $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 1-5 $R_5$, –$(CR_dR_d)_r$-арила, замещенного 1-5 $R_5$, –$(CR_dR_d)_r$-$C_{3-12}$ циклоалкила, замещенного 1-5 $R_5$, –$(CR_dR_d)_r$-гетероциклила, содержащего атомы углерода и 1-3 гетероатома, выбранных из N, $NR_6$, O и S, и замещенного 1-5 $R_5$;

$R_5$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, $C_{1-4}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-4}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-4}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, нитро, -$(CH_2)_r$$OR_b$, -CN, -$S(O)_pR_c$, -$S(O)_pNR_aR_a$, -$NR_aS(O)_pR_c$, -$NR_aR_a$, -$NR_aC(=O)R_b$, -$NR_aC(=O)NR_aR_a$, -C(=O)$OR_b$, -C(=O)$R_b$, -OC(=O)$R_b$, -C(=O)$NR_aR_a$, -P(=O)($OC_{1-4}$алкил)$_2$, -P(=O)($C_{1-4}$алкил)$_2$, $C_{3-6}$циклоалкила, замещенного 0-4 $R_e$, арила, замещенного 0-4 $R_e$, и гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_{5a}$ в каждом случае независимо выбран из -$OR_b$, CN, -C(=O)$OR_b$, -C(=O)$NR_aR_a$, -$NR_aR_a$, -$NR_aC(=O)R_b$, -$NR_aC(=O)OR_b$, -$S(=O)_pR_c$ и -$NR_aS(=O)_pR_c$;

$R_6$ выбран из H, $C_{1-3}$алкила, замещенного 0-4 $R_e$, -$S(O)_pR_c$, -C(=O)$R_b$, -C(=O)$(CH_2)_rNR_aR_a$, -C(=O)$OR_b$, -$S(O)_pNR_aR_a$, -$(CH_2)_r$-$C_{3-6}$циклоалкила, замещенного 0-4 $R_e$, -$(CH_2)_r$-арила, замещенного 0-4 $R_e$, и -$(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_7$ выбран из H, F, Cl, CN, $C_{1-3}$ алкила, =N-$OR_b$, -$(CH_2)_r$$OR_b$, -$(CH_2)_rNR_aR_a$, -$NR_aC(=NH)C_{1-3}$алкила, -$NR_aC(=O)OR_b$, карбоцикла и гетероцикла; в качестве альтернативы, две $R_7$ группы взяты вместе с образованием карбоцикла или гетероцикла;

$R_8$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, и $C_{1-4}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, -$(CH_2)_r$-$C_{3-10}$карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и -$(CH_2)_r$- гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$; или $R_a$ и $R_a$ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, замещенное 0-5 $R_e$;

$R_b$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, -$(CH_2)_r$-$C_{3-10}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и -$(CH_2)_r$- гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_c$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, -$(CH_2)_r$-$C_{3-6}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и -$(CH_2)_r$- гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_d$ в каждом случае независимо выбран из H и $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$;

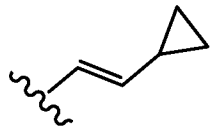
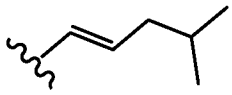
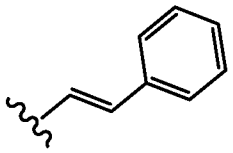
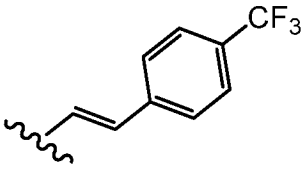
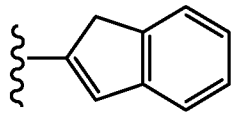
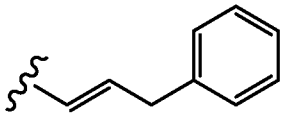
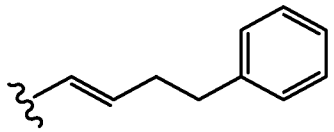
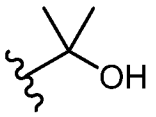
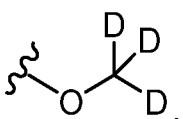
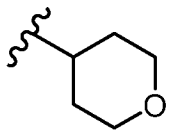
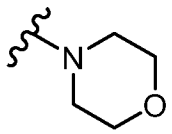
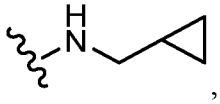
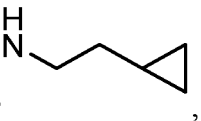
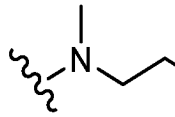
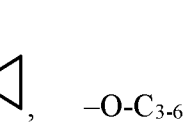
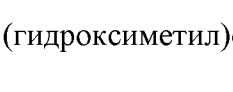
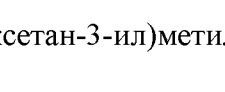
$R_e$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_f$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_f$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_f$, -$(CH_2)_r$-$C_{3-6}$

циклоалкила, -$(CH_2)_r$-арила, $Si(C_{1-4}алкил)_3$, F, Cl, Br, CN, $NO_2$, =O, $C(=O)R_f$, $C(=O)OR_f$, -$(CH_2)_rOR_f$, $S(O)_pR_f$, $C(=O)NR_fR_f$, $S(O)_pNR_fR_f$, и -$(CH_2)_rNR_fR_f$;

$R_f$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, OH, $C_{1-5}$ алкила, необязательно замещенного OH, $C_{2-5}$ алкенила, $C_{2-5}$ алкинила, $C_{3-6}$ циклоалкила и фенила, или $R_f$ и $R_f$ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное $C_{1-4}$алкилом;

p в каждом случае независимо выбран из нуля, 1 и 2;

r в каждом случае независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4; и

при условии, что L-$R_4$ не представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  ,  ,  , , , –O-$C_{3-6}$ циклоалкил, бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил, 6-ацетамидо-*n*-гекс-1-ил и (3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метил.

## 2. ***Определения***

В описании и в прилагаемой формуле изобретения данная химическая формула или название должны охватывать все их стерео и оптические изомеры и рацематы, если такие изомеры существуют. Если не указано иное, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы входят в объем изобретения. Многие геометрические изомеры относительно двойных связей C=C, двойных связей C=N, кольцевых систем и тому подобное также могут присутствовать в соединениях, и все такие стабильные изомеры рассматриваются в настоящем изобретении. Цис- и транс- (или *E*- и *Z*-) геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или как отдельные изомерные формы. Настоящие соединения могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах.

Оптически активные формы могут быть получены путем разделения рацемических форм или путем синтеза из оптически активных исходных материалов. Все способы, применяемые для получения соединений по настоящему изобретению и полученных в них промежуточных продуктов, считаются частью настоящего изобретения. Когда получают энантиомерные или диастереомерные продукты, они могут быть разделены общепринятыми способами, например, с помощью хроматографии или фракционной кристаллизации. В зависимости от условий процесса конечные продукты по настоящему изобретению получают либо в свободной (нейтральной) форме, либо в форме соли. Как свободная форма, так и соли этих конечных продуктов входят в объем изобретения. При желании одна форма соединения может быть преобразована в другую форму. Свободное основание или кислота могут быть преобразованы в соль; соль может быть преобразована в свободное соединение или другую соль; смесь изомерных соединений по настоящему изобретению может быть разделена на отдельные изомеры. Соединения по настоящему изобретению в свободной форме и их соли могут существовать во множестве таутомерных форм, в которых атомы водорода перемещены в другие части молекул, и вследствие этого химические связи между атомами молекул перегруппированы. Следует понимать, что все таутомерные формы, насколько они могут существовать, включены в изобретение.

В контексте данного документа термин «алкил» или «алкилен» предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп как с разветвленной, так и с линейной цепью, содержащих определенное число атомов углерода. Например, «$C_1$-$C_{12}$ алкил» или «$C_{1-12}$ алкил» (или алкилен) предназначен для включения $C_1$, $C_2$, $C_3$, $C_4$, $C_5$, $C_6$, $C_7$, $C_8$, $C_9$, $C_{10}$, $C_{11}$ и $C_{12}$ алкильных групп; «$C_4$-$C_{18}$ алкил» или «$C_{4-18}$ алкил» (или алкилен) предназначен для включения $C_4$, $C_5$, $C_6$, $C_7$, $C_8$, $C_9$, $C_{10}$, $C_{11}$, $C_{12}$, $C_{13}$, $C_{14}$, $C_{15}$, $C_{16}$, $C_{17}$ и $C_{18}$ алкильных групп. Кроме того, например, «$C_1$-$C_6$ алкил» или «$C_{1-6}$ алкил» обозначает алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. Алкильная группа может быть незамещенной или замещенной, по меньшей мере, одним водородом, замененным другой химической группой. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил (Me), этил (Et), пропил (например, н-пропил и изопропил), бутил (например, н-бутил, изобутил, *трет*-бутил) и пентил (например, н-пентил, изопентил, неопентил). Когда применяют «$C_0$ алкил» или «$C_0$ алкилен», это предназначено для обозначения прямой связи.

Термин «алкенил» или «алкенилен» предназначен для включения углеводородных цепей либо прямой, либо разветвленной конфигурации, содержащих определенное число атомов углерода и одну или более, предпочтительно, одну-две углерод-углеродные двойные связи, которые могут встречаться в любой стабильной точке цепи. Например, «$C_2$-$C_6$ алкенил» или

«$C_{2-6}$ алкенил» (или алкенилен) предназначен для включения $C_2$, $C_3$, $C_4$, $C_5$ и $C_6$ алкенильных групп. Примеры алкенила включают, но не ограничиваются ими, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 2-метил-2-пропенил и 4-метил-3-пентенил.

Термины «алкинил» или «алкинилен» предназначены для включения углеводородных цепей либо прямой, либо разветвленной конфигурации, содержащих одну или более, предпочтительно, от одной до трех, углерод-углеродных тройных связей, которые могут встречаться в любой стабильной точке цепи. Например, «$C_2$-$C_6$ алкинил» или «$C_{2-6}$ алкинил» (или алкинилен) предназначен для включения $C_2$, $C_3$, $C_4$, $C_5$ и $C_6$ алкинильных групп; таких как этинил, пропинил, бутинил, пентинил и гексинил.

Термин «алкокси» или «алкилокси» относится к -О-алкильной группе. Например, " $C_1$-$C_6$ алкокси" или " $C_{1-6}$ алкокси" (или алкилокси) предназначен для включения $C_1$, $C_2$, $C_3$, $C_4$, $C_5$ и $C_6$ алкоксигрупп. Примеры алкоксигрупп включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, пропокси (например, н-пропокси и изопропокси) и *трет*-бутокси. Аналогичным образом, «алкилтио» или «тиоалкокси» представляет собой алкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенную через серный мостик; например, метил-S- и этил-S-.

«Гало» или «галоген» включает фтор, хлор, бром и йод. «Галоалкил» предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп как с разветвленной, так и с прямой цепью, содержащих определенное число атомов углерода, замещенных 1 или более атомами галогена. Примеры галогеналкила включают, но не ограничиваются ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил, пентахлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, гептафторпропил и гептахлорпропил. Примеры галоалкила также включают «фторалкил», который предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп как с разветвленной, так и с прямой цепью, содержащих определенное число атомов углерода, замещенных 1 или более атомами фтора.

Термин «циклоалкил» относится к циклическим алкильным группам, включая моно-, би- или полициклические кольцевые системы. Например, «$C_3$-$C_6$ циклоалкил» или «$C_{3-6}$ циклоалкил» предназначен для включения $C_3$, $C_4$, $C_5$ и $C_6$ циклоалкильных групп. Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и норборнил. Разветвленные циклоалкильные группы, такие как 1-метилциклопропил и 2-метилциклопропил, включены в определение «циклоалкил».

Термин «циклоалкенил» относится к циклизированным алкенильным группам. $C_{4-6}$ циклоалкенил предназначен для включения $C_4$, $C_5$ и $C_6$ циклоалкенильных групп. Примеры

циклоалкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, циклобутенил, циклопентенил и циклогексенил.

В контексте данного документа термин «карбоцикл», «карбоциклил» или «карбоциклический остаток» предназначен для обозначения любого стабильного 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членного моноциклического или бициклического или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12- или 13-членного бициклического или трициклического углеводородного кольца, любое из которых может быть насыщенным, частично ненасыщенным, ненасыщенным или ароматическим. Примеры таких карбоциклов включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогептенил, циклогептил, циклооктил, циклооктенил, циклооктадиенил, [3.3.0]бициклооктан, [4.3.0]бициклононан, [4.4.0]бициклодекан (декалин), [2.2.2]бициклооктан, флуоренил, фенил, нафтил, инданил, адамантил, антраценил и тетрагидронафтил (тетралин). Как показано выше, мостиковые кольца также включены в определение карбоцикла (например, [2.2.2]бициклооктан). Предпочтительными карбоциклами, если не указано иное, являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, фенил, инданил и тетрагидронафтил. Когда применяется термин «карбоцикл», он предназначен для включения термина «арил». Мостиковое кольцо образуется, когда один или более, предпочтительно, от одного до трех, атомов углерода связывают два несмежных атома углерода. Предпочтительные мостики представляют собой один или два атома углерода. Следует отметить, что мостик всегда преобразует моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Когда кольцо является мостиковым, заместители, указанные для кольца, также могут присутствовать на мостике.

В контексте данного документа термин «бициклический карбоцикл» или «бициклическая карбоциклическая группа» предназначен для обозначения стабильной 9- или 10-членной карбоциклической кольцевой системы, которая содержит два конденсированных кольца и состоит из атомов углерода. Из двух конденсированных колец одно кольцо представляет собой бензольное кольцо, конденсированное со вторым кольцом; и второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное углеродное кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным. Бициклическая карбоциклическая группа может быть присоединена к своей боковой группе у любого атома углерода, что приводит к стабильной структуре. Описанная здесь бициклическая карбоциклическая группа может быть замещена на любом атоме углерода, если полученное соединение стабильно. Примерами бициклической карбоциклической группы являются, без ограничения, нафтил, 1,2-дигидронафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил и инданил. «Карбоцикл», «карбоциклил» или

«карбоциклический остаток» также могут относиться к спиросоединениям, например, спиро[3.3]гептан.

«Арильные» группы относятся к моноциклическим или бициклическим ароматическим углеводородам, включая, например, фенил и нафтил. Арильные фрагменты хорошо известны и описаны, например, в Lewis, R.J., ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 15th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (2007). «$C_{6-10}$ арил» относится к фенилу и нафтилу.

В контексте данного документа термин «гетероцикл», «гетероциклил» или «гетероциклическая группа» предназначен для обозначения стабильного 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членного моноциклического или бициклического или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- или 14-членного полициклического гетероциклического кольца, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным, и которое содержит атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S; и включающей любую полициклическую группу, в которой любое из определенных выше гетероциклических колец конденсировано с бензольным кольцом. Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окисленными (то есть, N→O и $S(O)_p$, где p имеет значения 0, 1 или 2). Атом азота может быть замещенным или незамещенным (то есть, N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, если он определен). Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к своей боковой группе у любого гетероатома или атома углерода, что приводит к стабильной структуре. Описанные здесь гетероциклические кольца могут быть замещены на атоме углерода или азота, если полученное соединение является стабильным. Азот в гетероцикле необязательно может быть кватернизован. Предпочтительно, когда общее число атомов S и O в гетероцикле превышает 1, тогда эти гетероатомы не соседствуют друг с другом. Предпочтительно, чтобы общее число атомов S и O в гетероцикле не превышало 1. Когда применяется термин «гетероцикл», он предназначен для включения термина «гетероарил».

Примеры гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, акридинил, азетидинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4a*H*-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2*H*,6*H*-1,5,2-дитиазинил, дигидрофуро[2,3-*b*]тетрагидрофуран, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1*H*-индазолил, имидазолопиридинил, индолинил, индолизинил, индолил, 3*H*-индолил, изатиноил, изобензофуранил, изохроманил,

изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изотиазолопиридинил, изоксазолил, изоксазолопиридинил, метилендиоксифенил, морфолинил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолопиридинил, оксазолидинилперимидинил, оксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатиинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолопиридинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазолил, пиридоимидазолил, пиридотиазолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2-пирролидонил, 2*H*-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4*H*-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетразолил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, 6*H*-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиазолопиридинил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил. Также включены конденсированные кольца и спиросоединения, содержащие, например, указанные выше гетероциклы.

Примеры от 5 до 10-членных гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, пиридинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, пиразинил, пиперазинил, пиперидинил, имидазолил, имидазолидинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, морфолинил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тетрагидрофуранил, тиадиазинил, тиадиазолил, тиазолил, триазинил, триазолил, бензимидазолил, 1*H*-индазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотетразолил, бензотриазолил, бензизоксазолил, бензоксазолил, оксиндолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензизотиазолил, изатиноил, изохинолинил, октагидроизохинолинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, изоксазолопиридинил, хиназолинил, хинолинил, изотиазолопиридинил, тиазолопиридинил, оксазолопиридинил, имидазолопиридинил и пиразолпиридинил.

Примеры от 5 до 10-членных гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, пиридинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, пиразинил, пиперазинил, пиперидинил, имидазолил, имидазолидинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, морфолинил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тетрагидрофуранил, тиадиазинил, тиадиазолил, тиазолил, триазинил и триазолил. Также включены конденсированные кольца и спиросоединения, содержащие, например, указанные выше гетероциклы.

В контексте данного документа термин «бициклический гетероцикл» или «бициклическая гетероциклическая группа» предназначен для обозначения стабильной 9- или 10-членной гетероциклической кольцевой системы, которая содержит два конденсированных кольца и состоит из атомов углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Из двух конденсированных колец одно кольцо представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее 5-членное гетероарильное кольцо, 6-членное гетероарильное кольцо или бензольное кольцо, каждое из которых конденсировано со вторым кольцом. Второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным и содержит 5-членный гетероцикл, 6-членный гетероцикл или карбоцикл (при условии, что первое кольцо не является бензольным, когда второе кольцо представляет собой карбоцикл).

Бициклическая гетероциклическая группа может быть присоединена к своей боковой группе у любого гетероатома или атома углерода, что приводит к образованию стабильной структуры. Описанная здесь бициклическая гетероциклическая группа может быть замещена на атоме углерода или азота, если полученное соединение является стабильным. Предпочтительно, когда общее число атомов S и O в гетероцикле превышает 1, тогда эти гетероатомы не соседствуют друг с другом. Предпочтительно, чтобы общее число атомов S и O в гетероцикле не превышало 1.

Примеры бициклической гетероциклической группы включают, но не ограничиваются ими, хинолинил, изохинолинил, фталазинил, хиназолинил, индолил, изоиндолил, индолинил, 1*H*-индазолил, бензимидазолил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил, 2,3-дигидробензофуранил, хроманил, 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил и 1,2,3,4-тетрагидрохиназолинил.

В контексте данного документа термин «ароматическая гетероциклическая группа» или «гетероарил» предназначен для обозначения стабильных моноциклических и полициклических ароматических углеводородов, которые включают, по меньшей мере, один член гетероатомного кольца, такой как сера, кислород или азот. Гетероарильные группы включают, без ограничения, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, фурил, хинолил, изохинолил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, пирроил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензтиазолил, изоксазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, пуринил, карбазолил, бензимидазолил, индолинил, бензодиоксоланил и бензодиоксан. Гетероарильные группы могут быть замещенными или незамещенными. Атом азота является замещенным или

незамещенным (то есть, N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, если он определен). Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окисленными (то есть, N→O и $S(O)_p$, где p имеет значения 0, 1 или 2).

Примеры 5-6-членных гетероарилов включают, но не ограничиваются ими, пиридинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, пиразинил, имидазолил, имидазолидинил, тетразолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тиадиазинил, тиадиазолил, тиазолил, триазинил и триазолил.

Мостиковые кольца также включены в определение гетероцикла. Мостиковое кольцо образуется, когда один или более, предпочтительно, от одного до трех, атомов (то есть, C, O, N или S) связывают два несмежных атома углерода или азота. Примеры мостиковых колец включают, но не ограничиваются ими, один атом углерода, два атома углерода, один атом азота, два атома азота и группу углерод-азот. Следует отметить, что мостик всегда превращает моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Когда кольцо является мостиковым, заместители, указанные для кольца, также могут присутствовать на мостике.

Термин «противоион» применяется для обозначения отрицательно заряженных частиц, таких как хлорид, бромид, гидроксид, ацетат и сульфат, или положительно заряженных частиц, таких как натрий ($Na^+$), калий ($K^+$), аммоний ($R_nNH_m^+$, где n = 0-4, и m = 0-4) и тому подобное.

Когда в кольцевой структуре применяется кольцо, обозначенное пунктиром, это указывает на то, что кольцевая структура может быть насыщенной, частично насыщенной или ненасыщенной.

В контексте данного документа термин «аминозащитная группа» обозначает любую группу, известную в области органического синтеза для защиты аминогрупп, которая устойчива к сложноэфирному восстановителю, дизамещенному гидразину, R4-M и R7-M, нуклеофилу, гидразиновому восстановителю, активатору, сильному основанию, стерически затрудненному аминному основанию и циклизующему агенту. Такие аминозащитные группы, соответствующие этим критериям, включают группы, перечисленные в Wuts, P.G.M. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, Wiley (2007) и *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, Vol. 3, Academic Press, New York (1981), раскрытие которых включено в настоящий документ посредством ссылки. Примеры аминозащитных групп включают, но не ограничиваются ими, следующие: (1) ацильного типа, такие как формил, трифторацетил, фталил и п-толуолсульфонил; (2) ароматические карбаматы, такие как бензилоксикарбонил (Cbz) и замещенные бензилоксикарбонилы, 1-(п-бифенил)-1-метилэтоксикарбонил и 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc); (3)

алифатические карбаматы, такие как *трет*-бутилоксикарбонил (Boc), этоксикарбонил, диизопропилметоксикарбонил и аллилоксикарбонил; (4) циклические алкилкарбаматы, такие как циклопентилоксикарбонил и адамантилоксикарбонил; (5) алкилы, такие как трифенилметил и бензил; (6) триалкилсилан, такой как триметилсилан; (7) тиолсодержащие, такие как фенилтиокарбонил и дитиасукциноил; и (8) алкилы, такие как трифенилметил, метил и бензил; и замещенные алкилы, такие как 2,2,2-трихлорэтил, 2-фенилэтил и *трет*-бутил; и триалкилсиланы, такие как триметилсилан.

В контексте данного документа термин «замещенный» означает, что, по меньшей мере, один атом водорода заменен неводородной группой, при условии, что нормальные валентности сохраняются, и что замещение приводит к образованию стабильного соединения. Кольцевые двойные связи в контексте данного документа представляют собой двойные связи, которые образуются между двумя соседними кольцевыми атомами (например, C=C, C=N или N=N).

В случаях, когда в соединениях по настоящему изобретению присутствуют атомы азота (например, амины), они могут быть преобразованы в N-оксиды путем обработки окислителем (например, mCPBA и/или пероксидами водорода) с получением других соединений по настоящему изобретению. Таким образом, считается, что показанные и заявленные атомы азота охватывают как показанный азот, так и его производное N-оксид (N→O).

Если какая-либо переменная встречается более одного раза в любом компоненте или формуле соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Таким образом, например, если показано, что группа замещена 0-3 R, то указанная группа может необязательно быть замещена до трех групп R, и в каждом случае R выбирается независимо от определения R.

Когда показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, то такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Когда заместитель приводится без указания атома, через который такой заместитель связан с остальной частью соединения данной формулы, тогда такой заместитель может быть связан через любой атом в таком заместителе.

Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к образованию стабильных соединений.

Фраза «фармацевтически приемлемый» применяется в данном документе для обозначения таких соединений, веществ, композиций и/или дозированных форм, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями людей и животных без

чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и/или другой проблемы или осложнения, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным описанных соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем получения его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот основных групп, таких как амины; и щелочные или органические соли кислотных групп, такие как карбоновые кислоты. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей присоединения кислоты являются соли аминогруппы, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с применением других методик, используемых в данной области, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканоат, валерат и тому подобное.

Соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4}алкил)_4$. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и тому подобное. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают, при необходимости, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с применением противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, общепринятыми химическими способами. Обычно такие соли могут быть получены путем взаимодействия свободных кислотных или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси; как правило, предпочтительными являются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечни подходящих солей можно найти в Allen, Jr., L.V., ed., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, London, UK (2012), раскрытие которого включено в настоящий документ посредством ссылки.

Кроме того, соединения Формулы I могут иметь формы пролекарств. Любое соединение, которое будет преобразовано *in vivo* с получением биоактивного агента (то есть, соединение Формулы I), является пролекарством в пределах объема и сущности изобретения. Различные формы пролекарств хорошо известны в данной области. Для примеров таких производных пролекарств, см:

a) Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985), и Widder, K. et al., eds., *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985);

b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991);

c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992);

d) Bundgaard, H. et al., *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988);

e) Kakeya, N. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984); и

f) Rautio, J., ed., *Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry)*, Vol. 47, Wiley-VCH (2011).

Соединения, содержащие карбоксильную группу, могут образовывать физиологически гидролизуемые сложные эфиры, которые служат пролекарствами, гидролизуясь в организме с образованием соединений Формулы I *per se*. Такие пролекарства предпочтительно вводятся перорально, поскольку гидролиз во многих случаях происходит в основном под влиянием пищеварительных ферментов. Парентеральное введение можно применять, если сложный эфир сам по себе активен, или в тех случаях, когда гидролиз происходит в крови. Примеры физиологически гидролизуемых сложных эфиров соединений Формулы I включают $C_{1-6}$ алкил, $C_{1-6}$ алкилбензил, 4-метоксибензил, инданил, фталил, метоксиметил, $C_{1-6}$ алканоилокси-$C_{1-6}$ алкил (например, ацетоксиметил,

пивалоилоксиметил или пропионилоксиметил), $C_{1-6}$ алкоксикарбонилокси-$C_{1-6}$ алкил (например, метоксикарбонилоксиметил или этоксикарбонилоксиметил, глицилоксиметил, фенилглицилоксиметил, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)-метил) и другие хорошо известные физиологически гидролизуемые сложные эфиры, применяемые, например, в области пенициллина и цефалоспорина. Такие сложные эфиры могут быть получены с помощью общепринятых методик, известных в данной области.

Получение пролекарств хорошо известно в данной области и описано, например, в King, F.D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (2nd Edition, reproduced (2006)); Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, 3rd Edition, Academic Press, San Diego, CA (2008).

Настоящее изобретение предназначено для включения всех изотопов атомов, встречающихся в настоящих соединениях. Изотопы включают атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают дейтерий (символ D или 2H) и тритий (символ T или 3H). Например, метильная группа может быть представлена $CH_3$ или $CD_3$. Изотопы углерода включают $^{13}C$ и $^{14}C$. Меченые изотопами соединения по изобретению, как правило, могут быть получены с помощью общепринятых методик, известных специалистам в данной области, или способами, аналогичными описанным в настоящем документе, с применением соответствующего изотопно-меченого реагента вместо немеченого реагента, применяемого в других случаях.

Термин «сольват» означает физическую ассоциацию соединения по настоящему изобретению с одной или более молекулами растворителя, либо органического, либо неорганического. Эта физическая ассоциация включает водородные связи. В определенных случаях сольват возможно будет выделить, например, когда одна или более молекул растворителя включены в кристаллическую решетку твердого кристаллического вещества. Молекулы растворителя в сольвате могут находиться в регулярном и/или неупорядоченном расположении. Сольват может содержать или стехиометрическое, или нестехиометрическое количество молекул растворителя. «Сольват» включает как сольваты в фазе раствора, так и выделяемые сольваты. Примеры сольватов включают, но не ограничиваются ими, гидраты, этанолаты, метанолаты и изопропанолаты. Способы сольватации общеизвестны в данной области.

Термины «измеримое сродство» и «измеримо ингибировать» в контексте настоящего доумента означают измеримое изменение активности PAD4 между образцом, содержащим соединение по настоящему изобретению или его композицию, и PAD4, и эквивалентным образцом, содержащим PAD4 в отсутствие указанного соединения или его композиции.

Применяемые здесь сокращения определены следующим образом: "1 x" для однократно, "2 x" для дважды, "3 x" для трижды, "°C" для градусов по шкале Цельсия, "eq" для эквивалента или эквивалентов, "g" для грамма или граммов, "mg" для миллиграмма или миллиграммов, "L" для литра или литров, "mL" для миллилитра или миллилитров, "μL" для микролитра или микролитров, "N" для нормальности, "M" для молярности, "ммоль" для миллимоля или миллимолей, "min" для минуты или мин, "h" для часа или ч, "rt" для комнтной температуры, "RT" для времени удерживания, "atm" для атмосферы, "psi" для фунтов на квадратный дюйм, "conc." для концентрации, "aq" для "водный", "sat" или "sat'd " для насыщенного, "MW" для молекулярной массы, "mp" для точки плавления, "MS" или "Mass Spec" для масс-спектрометрии, "ESI" для масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением, "HR" для высокого разрешения, "HRMS" для масс-спектрометрии высокого разрешения, "LCMS" для жидкостной хроматомасс-спектрометрии, "HPLC" для высокоэффективной жидкостной хроматографии, "RP HPLC" для обращенно-фазовой ВЭЖХ, "TLC" или "tlc" для тонкослойной хроматографии, "NMR" для спектроскопии ядерного магнитного резонанса, "nOe" для ядерной спектроскопии на эффекте Оверхаузера, "$^1$H" для протона, "δ" для дельты, "s" для синглета, "d" для дублета, "t" для триплета, "q" для квартета, "m" для мультиплета, "br" для уширенного, "Hz" для герц, и "α", "β", "R", "S", "E", "Z" и "ee" представляют собой стереохимические обозначения, известные специалисту в данной области. В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к тем солям, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и тому подобное, и соответствуют разумному соотношению польза/риск.

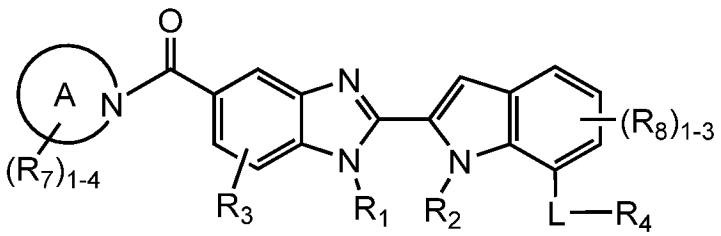
| | |
|---|---|
| AcOH или HOAc | уксусная кислота |
| ACN | ацетонитрил |
| Alk | алкил |
| $AlMe_3$ | триметилалюминий |
| $BBr_3$ | трибромид бора |

| | |
|---|---|
| Bn | бензил |
| Boc | *трет*-бутилоксикарбонил |
| BOP реагент | бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфоний гексафторфосфат |
| Bu | бутил |
| *i*-Bu | изобутил |
| *t*-Bu | *трет*-бутил |
| *t*-BuOH | *трет*-бутанол |
| Cbz | карбобензилокси |
| $CDCl_3$ | дейтеро-хлороформ |
| $CD_3OD$ | дейтеро-метанол |
| $CH_2Cl_2$ | дихлорметан |
| $CH_3CN$ | ацетонитрил |
| $CHCl_3$ | хлороформ |
| DCM | дихлорметан |
| DIEA, DIPEA или основание Хунига | диизопропилэтиламин |
| DMF | диметилформамид |
| DMSO | диметилсульфоксид |
| Et | этил |
| $Et_3N$ или TEA | триэтиламин |
| $Et_2O$ | диэтиловый эфир |
| EtOAc | этилацетат |
| EtOH | этанол |
| HCl | хлористоводородная кислота |
| HPLC | высокоэффективная жидкостная хроматография |
| $K_2CO_3$ | карбонат калия |
| $K_2HPO_4$ | гидрофосфат калия |
| LCMS | жидкостная хроматомасс-спектрометрия |
| LiHMDS | бис(триметилсилил)амид лития |
| LG | уходящая группа |
| Me | метил |

| | |
|---|---|
| MeOH | метанол |
| $MgSO_4$ | сульфат магния |
| MsOH или MSA | метилсульфоновая кислота |
| NaCl | хлорид натрия |
| $Na_2CO_3$ | карбонат натрия |
| $NaHCO_3$ | бикарбонат натрия |
| NaOH | гидроксид натрия |
| $Na_2SO_4$ | сульфат натрия |
| $NH_3$ | аммиак |
| $NH_4Cl$ | хлорид аммония |
| $NH_4OAc$ | ацетат аммония |
| $Pd(OAc)_2$ | ацетат палладия (II) |
| $Pd(dppf)Cl_2$ | [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) дихлорид |
| $Pd(PPh_3)_4$ | тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) |
| PG | защитная группа |
| Ph | фенил |
| Pr | пропил |
| *i*-Pr | изопропил |
| *i*-PrOH или IPA | изопропанол |
| Rt | время удерживания |
| $SiO_2$ | оксид кремния |
| SFC | сверхкритическая жидкостная хроматография |
| TBAI | тетрабутиламмония иодид |
| TEA | триэтиламин |
| TFA | трифторуксусная кислота |
| TFAA | трифторуксусный ангидрид |
| THF | тетрагидрофуран |
| $TiCl_4$ | тетрахлорид титана |
| T3P | циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты |

## *3. <u>Описание иллюстративных соединений</u>*

В первом аспекте настоящее изобретение относится к соединению Формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

кольцо A представляет собой от 4 до 15-членный гетероциклил, замещенный 1-4 $R_7$;

$R_1$ выбран из $-CH_3$ и $-CD_3$;

$R_2$ выбран из H и $C_{1-3}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_3$ выбран из H, F, Cl, Br и $–OR_b$;

L отсутствует или выбран из $-NR_a-$, $-S(O)_p-$, -O-, и –C(=O)-;

$R_4$ выбран из $–(CR_dR_d)_rR_{5a}$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 1-5 $R_5$, и $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 1-5 $R_5$, $–(CR_dR_d)_r$-арила, замещенного 1-5 $R_5$, $–(CR_dR_d)_r-C_{3-12}$ циклоалкила, замещенного 1-5 $R_5$, $–(CR_dR_d)_r$-гетероциклила, содержащего атомы углерода и 1-3 гетероатома, выбранных из N, $NR_6$, O, и S и замещенных 1-5 $R_5$;

$R_5$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, $C_{1-4}$алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-4}$алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-4}$алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, нитро, $-(CH_2)_rOR_b$, -CN, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-NR_aS(O)_pR_c$, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_b$, $-OC(=O)R_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, $P(=O)(OC_{1-4}$алкил$)_2$, $P(=O)(C_{1-4}$алкил$)_2$, $C_{3-6}$циклоалкила, замещенного 0-4 $R_e$, арила, замещенного 0-4 $R_e$, и гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_{5a}$ в каждом случае независимо выбран из $-OR_b$, CN, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aC(=O)OR_b$, $-S(=O)_pR_c$ и $-NR_aS(=O)_pR_c$;

$R_6$ выбран из H, $C_{1-3}$алкила, замещенного 0-4 $R_e$, $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_b$, $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$циклоалкила, замещенного 0-4 $R_e$, $-(CH_2)_r$-арила, замещенного 0-4 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_7$ выбран из H, F, Cl, CN, $C_{1-3}$ алкила, =N-$OR_b$, $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-NR_aC(=NH)C_{1-3}$алкила, $-NR_aC(=O)OR_b$, карбоцикла и гетероцикла; альтернативно, две $R_7$ группы взяты вместе с образованием карбоцикла или гетероцикла;

$R_8$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br и $C_{1-4}$алкила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$; или $R_a$ и $R_a$ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, замещенное 0-5 $R_e$;

$R_b$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_c$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

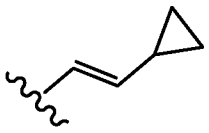
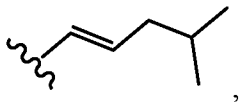
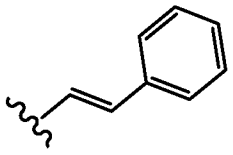
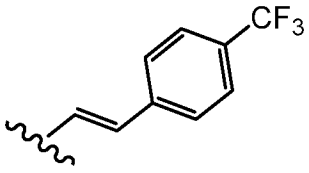
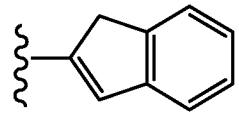
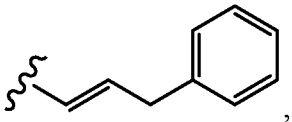
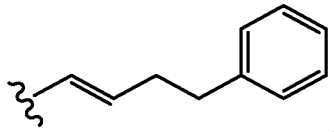
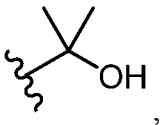
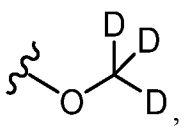
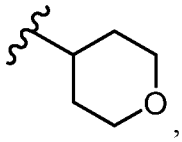
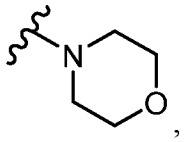
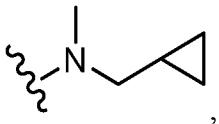
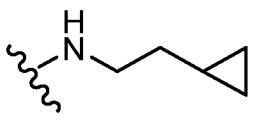
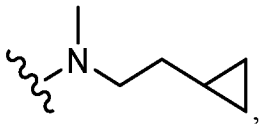
$R_d$ в каждом случае независимо выбран из H и $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_e$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_f$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_f$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_f$, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, $-(CH_2)_r$-арила, $Si(C_{1-4}алкил)_3$, F, Cl, Br, CN, $NO_2$, =O, $C(=O)R_f$, $C(=O)OR_f$, $-(CH_2)_rOR_f$, $S(O)_pR_f$, $C(=O)NR_fR_f$, $S(O)_pNR_fR_f$, и $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

$R_f$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, OH, $C_{1-5}$ алкила, необязательно замещенного OH, $C_{2-5}$ алкенила, $C_{2-5}$ алкинила, $C_{3-6}$ циклоалкила и фенила, или $R_f$ и $R_f$ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное $C_{1-4}$алкилом;

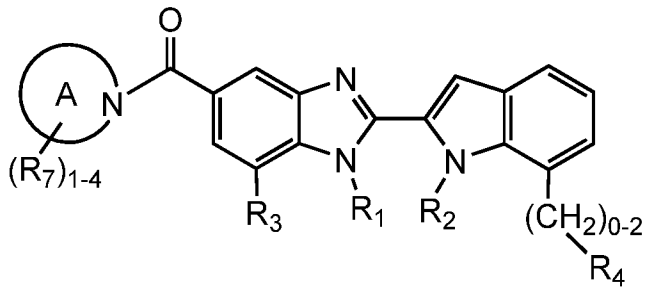
p в каждом случае независимо выбран из нуля, 1 и 2;

r в каждом случае независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4; и

при условии, что L-R4 не представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  , –O-$C_{3-6}$

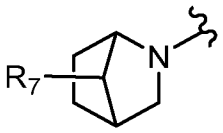
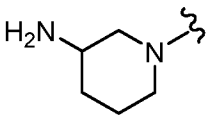
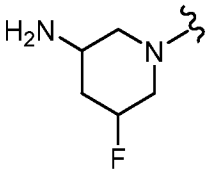
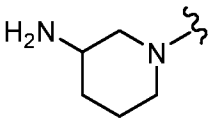
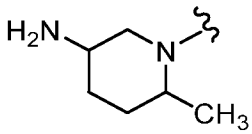
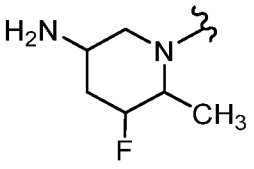
циклоалкил, бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил, 6-ацетамидо-*n*-гекс-1-ил и (3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метил.

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к соединению Формулы (II):



(II)

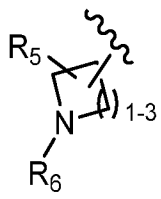
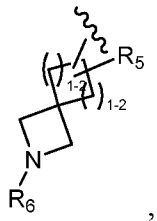
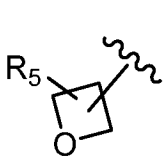
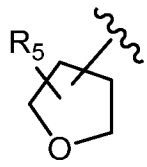
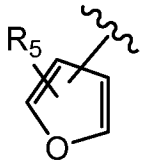
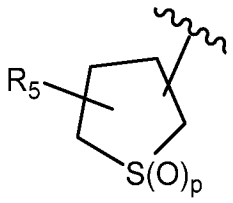
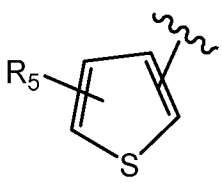
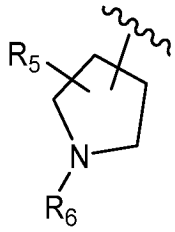
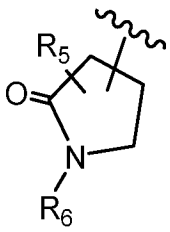
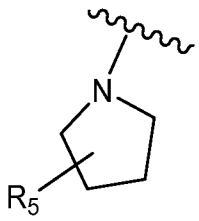
или его фармацевтически приемлемой соли, в пределах объема первого аспекта, где:

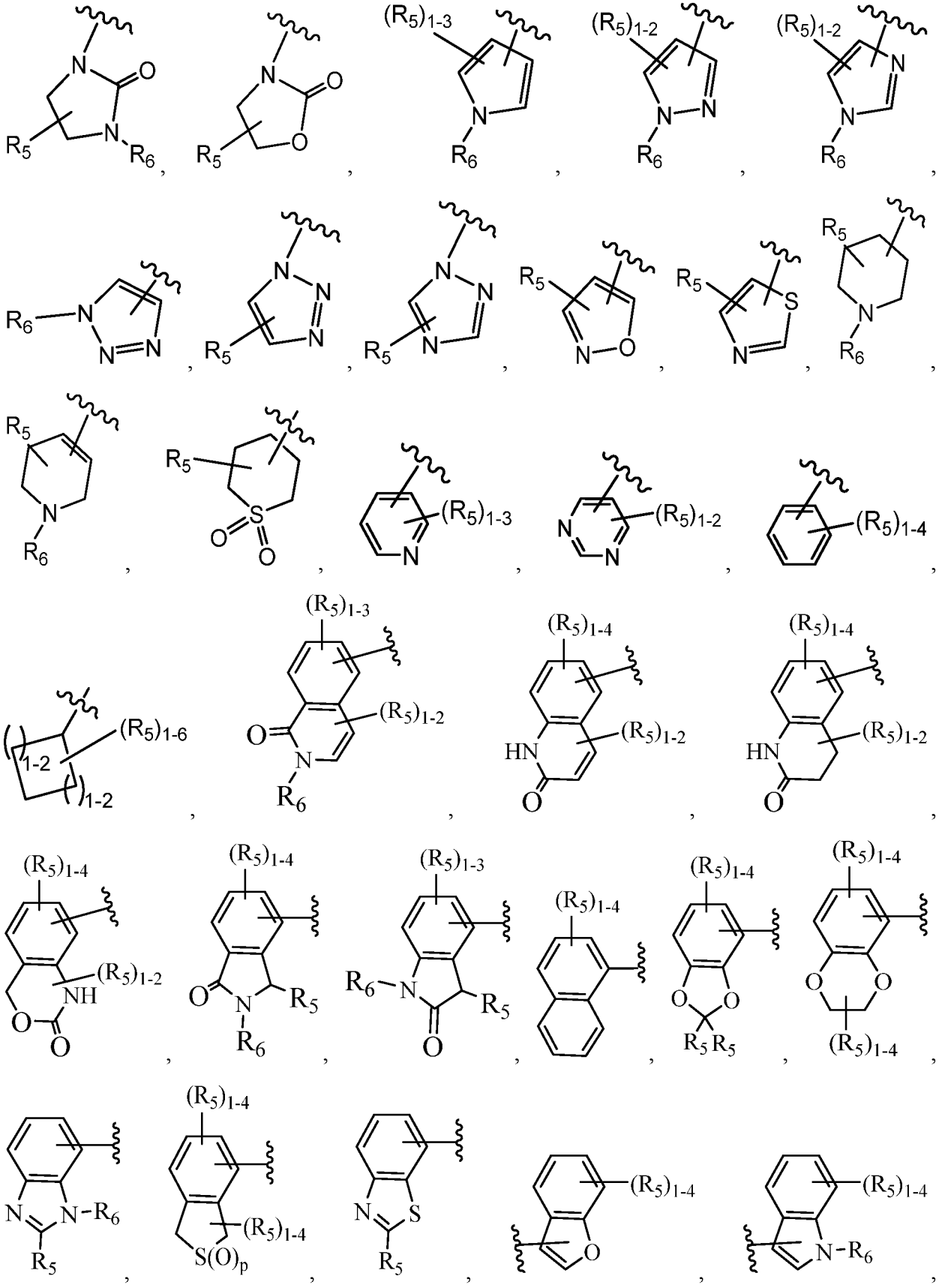
кольцо A выбрано из  ,  ,  ,  ,  и  ;

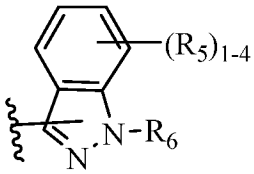
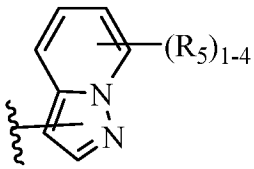
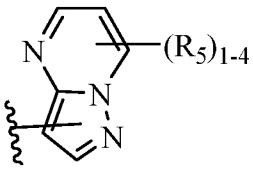
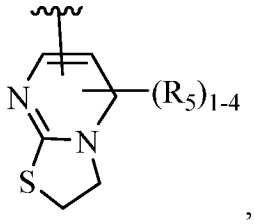
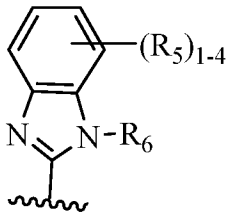
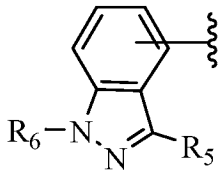
$R_1$ выбран из $-CH_3$ и $-CD_3$;

$R_2$ выбран из метила, этила и $-CH_2$-циклопропила, замещенного 0-3 $R_e$;

$R_3$ выбран из H, F, Cl, Br, и $-OC_{1-4}$ алкила;

$R_4$ выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,




,

,

,

,

и

;

$R_5$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, $C_{1-4}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-4}$алкенила, $C_{2-4}$алкинила, нитро, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-NR_aS(O)_pR_c$, $-OR_b$, -CN, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_b$, $-OC(=O)R_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, $-P(=O)(C_{1-4}$алкил$)_2$, $C_{3-6}$ циклоалкила, замещенного 0-4 $R_e$, арила, замещенного 0-4 $R_e$, и гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_6$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-3}$алкила, замещенного 0-4 $R_e$, $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_b$, $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_r$-арила, замещенного 0-4 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$; или $R_a$ и $R_a$ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, замещенное 0-5 $R_e$;

$R_b$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_c$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

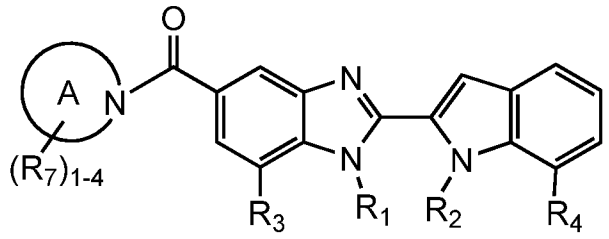
$R_e$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_f$, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, $-(CH_2)_r$-арила, F, Cl, Br, CN, $NO_2$, =O, -C(=O)OH, $-C(=O)OC_{1-4}$алкила, $-(CH_2)_rOH$, и $-(CH_2)_rOC_{1-4}$алкила;

$R_f$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, OH, $C_{1-5}$ алкила, необязательно замещенного OH, $C_{3-6}$ циклоалкила и фенила;

p в каждом случае независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

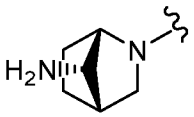
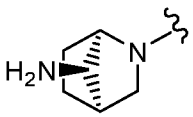
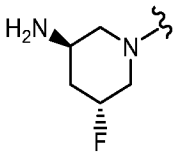
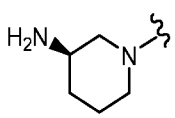
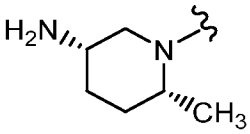
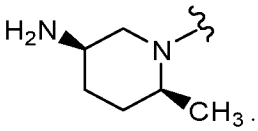
r в каждом случае независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

В третьем аспекте настоящее изобретение относится к соединению Формулы (III):



(III)

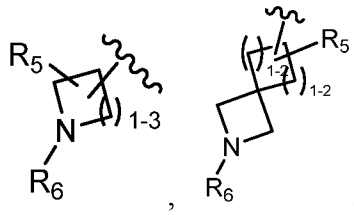
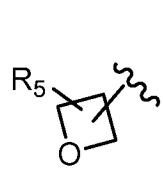
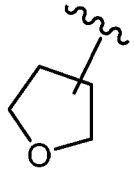
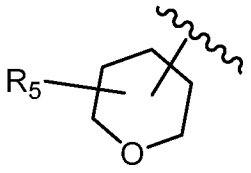
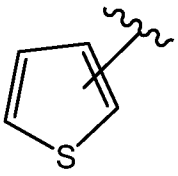
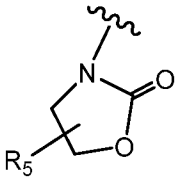
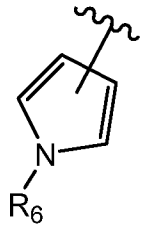
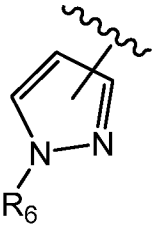
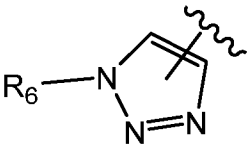
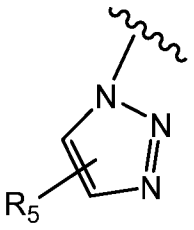
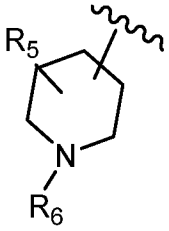
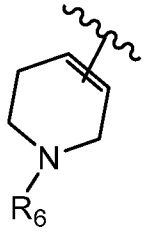
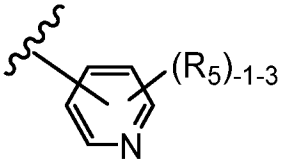
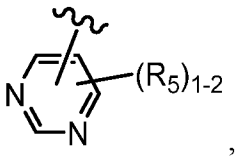
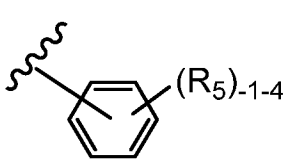
или его фармацевтически приемлемой соли, в пределах объема первого и второго аспектов, где:

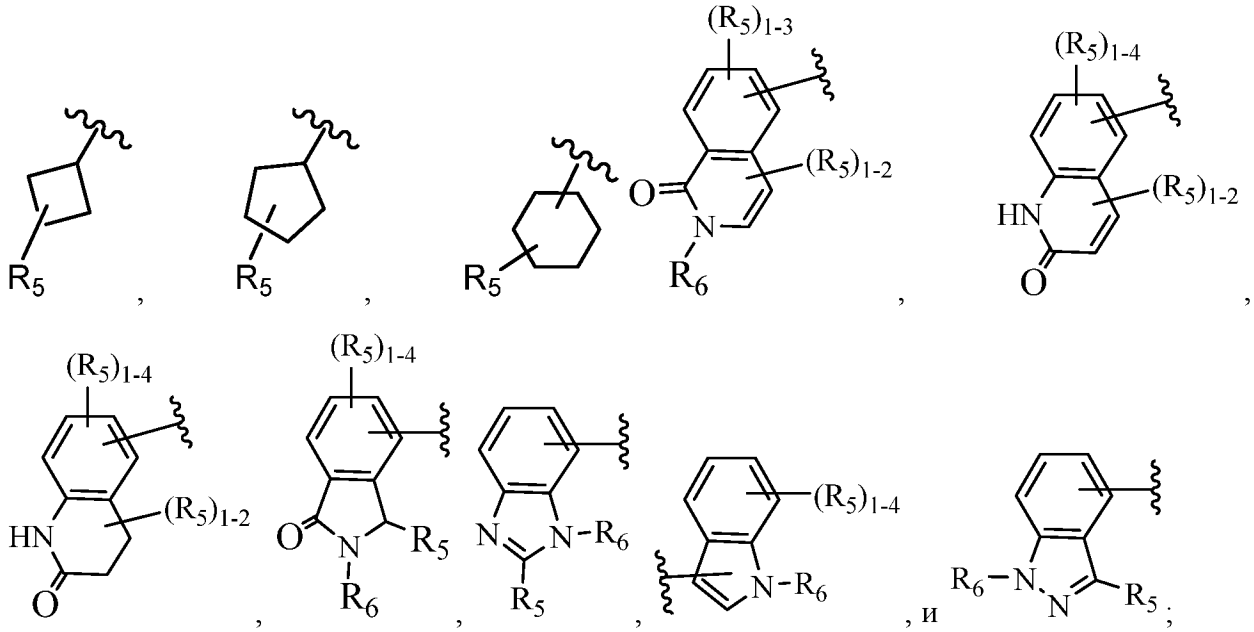
кольцо A выбрано из  ,  ,  ,  ,  и  ;

$R_1$ выбран из $–CH_3$ и $–CD_3$;

$R_2$ выбран из $–CH_3$ и $-CH_2$-циклопропила;

$R_3$ выбран из H, F, и $–OC_{1-4}$ алкила;

$R_4$ выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .



$R_5$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, $C_{1-4}$ алкила, $-OR_b$, -CN, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-NR_aS(O)_pR_c$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_b$, $-OC(=O)R_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, $C_{3-6}$ циклоалкила, замещенного 0-4 $R_e$, арила, замещенного 0-4 $R_e$, и гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_6$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-3}$ алкила, $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_b$, -, $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-S(O)_pNR_aR_a$, арила, замещенного 0-4 $R_e$, и гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$; или $R_a$ и $R_a$ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, замещенное 0-5 $R_e$;

$R_b$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_c$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_e$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_f$, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, $-(CH_2)_r$-арила, F, Cl, Br, CN, $NO_2$, =O, -C(=O)OH, $-C(=O)OC_{1-4}$алкила, $-(CH_2)_rOH$, и $-(CH_2)_rOC_{1-4}$алкила;

$R_f$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, OH, $C_{1-5}$ алкила, необязательно замещенного OH, $C_{3-6}$ циклоалкила и фенила;

p в каждом случае независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

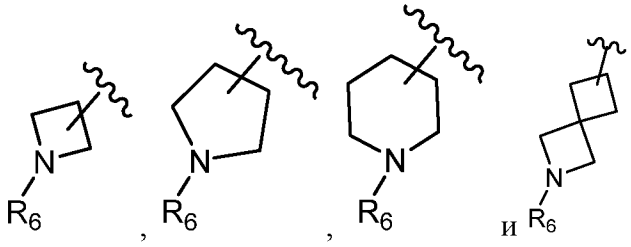
r в каждом случае независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

В четвертом аспекте настоящее изобретение относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, в пределах объема первого, второго и третьего аспектов, где:

$R_1$ представляет собой $–CH_3$;

$R_2$ выбран из $–CH_3$ и $-CH_2$-циклопропила;

$R_3$ представляет собой $–OC_{1-4}$ алкил;

$R_4$ выбран из  ;

$R_6$ выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_b$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, и $-C(=O)CH_2NR_aR_a$;

$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$; или $R_a$ и $R_a$ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, замещенное 0-5 $R_e$;

$R_b$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_c$, в каждом случае, независимо представляет собой $C_{1-6}$ алкил, замещенный 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ карбоциклил, замещенный 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

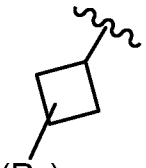
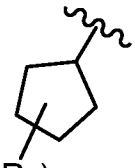
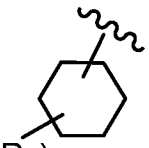
$R_e$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_f$, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, $-(CH_2)_r$-арила, F, Cl, Br, CN, $NO_2$, =O, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$ алкила, $-(CH_2)_rOH$, и $-(CH_2)_rOC_{1-4}$ алкила;

$R_f$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, OH, $C_{1-5}$ алкила, необязательно замещенного OH, $C_{3-6}$ циклоалкила и фенила;

p в каждом случае независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

r в каждом случае независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

В пятом аспекте настоящее изобретение относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, в пределах объема первого, второго и третьего аспектов, где:

$R_4$ выбран из  ,  и  ;

$R_5$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, $C_{1-4}$алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-4}$алкенила, $C_{2-4}$алкинила, нитро, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-NR_aS(O)_pR_c$, $-OR_b$, -CN, $-NR_aR_a$, $-(CH_2)_r-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_b$, $-OC(=O)R_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, $C_{3-6}$ циклоалкила, гетероциклила, арила, где указанные алкил, циклоалкил, гетероциклил или арил замещены 0-4 $R_e$;

$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$; или $R_a$ и $R_a$ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, замещенное 0-5 $R_e$;

$R_b$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_c$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

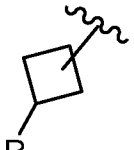
$R_e$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_f$, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, $-(CH_2)_r$-арила, F, Cl, Br, CN, $NO_2$, =O, -C(=O)OH, $-C(=O)OC_{1-4}$ алкила, $-(CH_2)_rOH$, и $-(CH_2)_rOC_{1-4}$ алкила;

$R_f$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, OH, $C_{1-5}$ алкила, необязательно замещенного OH, $C_{3-6}$ циклоалкила и фенила;

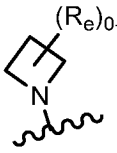
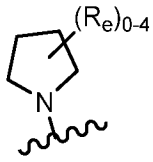
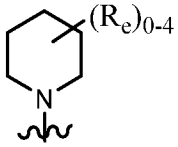
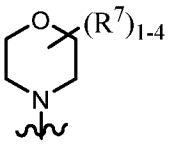
p в каждом случае независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

r в каждом случае независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

В шестом аспекте настоящее изобретение относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, в пределах объема пятого аспекта, где:

$R_4$ представляет собой  ;

$R_5$ выбран из -C(=O)$NR_aR_a$, -NHC(=O)$R_b$, и -C(=O)$OR_b$;

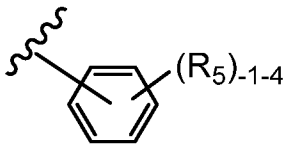
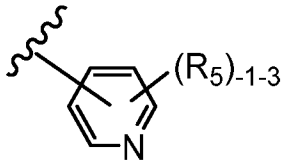
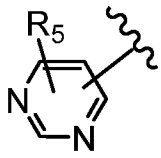
$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H и $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, или $R_a$ и $R_a$ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из  ,  ,  и  ;

$R_b$ выбран из H и $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_e$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_f$, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, -$(CH_2)_r$-$C_{3-6}$ циклоалкила, -$(CH_2)_r$-арила, F, Cl, Br, CN, $NO_2$, =O, -C(=O)OH, -C(=O)$OC_{1-4}$ алкила, -$(CH_2)_r$OH, и -$(CH_2)_r$$OC_{1-4}$ алкила; и

$R_f$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, OH, $C_{1-5}$ алкила, необязательно замещенного OH, $C_{3-6}$ циклоалкила и фенила.

В седьмом аспекте настоящее изобретение относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, в пределах объема первого, второго и третьего аспектов, где:

$R_4$ выбран из  ,  и  ;

$R_5$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, $C_{1-4}$алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-4}$алкенила, $C_{2-4}$алкинила, -$S(O)_pR_c$, -$S(O)_pNR_aR_a$, -$NR_aS(O)_pR_c$, -$(CH_2)_{0-1}OR_b$, -CN, -$NR_aR_a$, -$(CH_2)_{0-1}$-NHC(=O)$R_b$, -$NR_aC(=O)NR_aR_a$, -C(=O)$OR_b$, -C(=O)$R_b$, -OC(=O)$R_b$, -C(=O)$NR_aR_a$, $C_{3-6}$ циклоалкила, гетероциклила и арила, где указанные алкил, циклоалкил, гетероциклил или арил замещены 0-4 $R_e$;

$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, -$(CH_2)_r$-$C_{3-10}$карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и -$(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$; или $R_a$ и $R_a$ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, замещенное 0-5 $R_e$;

$R_b$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_c$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_e$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_f$, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, $-(CH_2)_r$-арила, F, Cl, Br, CN, $NO_2$, =O, -C(=O)OH, $-C(=O)OC_{1-4}$алкила, $-(CH_2)_rOH$, и $-(CH_2)_rOC_{1-4}$алкила;

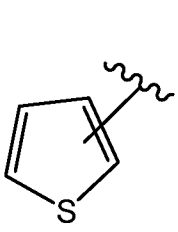
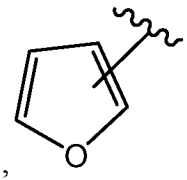
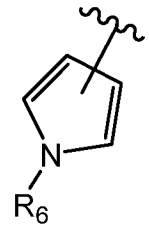
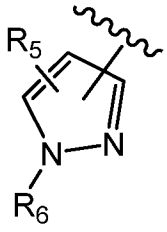
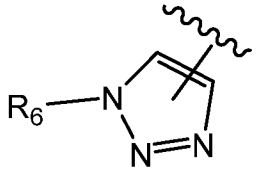
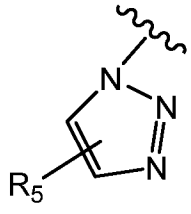
$R_f$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, OH, $C_{1-5}$ алкила, необязательно замещенного OH, $C_{3-6}$ циклоалкила и фенила;

p в каждом случае независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

r в каждом случае независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

В восьмом аспекте настоящее изобретение относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, в пределах объема первого, второго и третьего аспектов, где:

$R_2$ выбран из $-CH_3$ и $-CH_2$-циклопропила, замещенного 0-2 F или Cl;

$R_4$, в каждом случае, выбран из  ,  ,  ,  ,  и  ;

$R_5$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, $C_{1-4}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-4}$алкенила, $C_{2-4}$ алкинила, нитро, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-NR_aS(O)_pR_c$, $-OR_b$, -CN, $-NR_aR_a$, $-(CH_2)_r-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_b$, $-OC(=O)R_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, $P(=O)(OC_{1-4}$алкил$)_2$, $C_{3-6}$ циклоалкила, замещенного 0-4 $R_e$, арила, замещенного 0-4 $R_e$, гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_6$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-3}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, и гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, -$(CH_2)_r$-$C_{3-10}$карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и -$(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$; или $R_a$ и $R_a$ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, замещенное 0-5 $R_e$;

$R_b$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, -$(CH_2)_r$-$C_{3-10}$карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и -$(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_c$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, -$(CH_2)_r$-$C_{3-6}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и -$(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_e$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_f$, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, -$(CH_2)_r$-$C_{3-6}$ циклоалкила, -$(CH_2)_r$-арила, F, Cl, Br, CN, $NO_2$, =O, -C(=O)OH, -C(=O)O$C_{1-4}$алкила, -$(CH_2)_r$OH, и -$(CH_2)_r$O$C_{1-4}$алкила, -$(CH_2)_r$O$C_{2-4}$алкенила, -$(CH_2)_r$O$C_{2-4}$алкинила и $NH_2$;

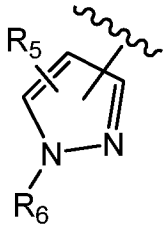
$R_f$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, OH, $C_{1-5}$ алкила, необязательно замещенного OH, $C_{3-6}$ циклоалкила и фенила;

p в каждом случае независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

r в каждом случае независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

В девятом аспекте настоящее изобретение относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, в пределах объема восьмого аспекта, где:

$R_2$ выбран из –$CH_3$ и -$CH_2$-циклопропила, замещенного 0-2 F и Cl;

$R_4$ представляет собой 

;

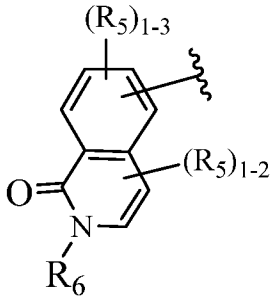
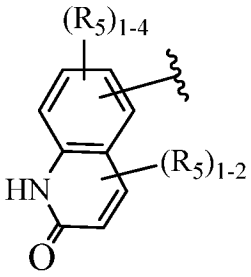
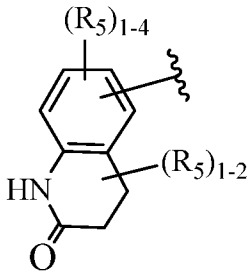
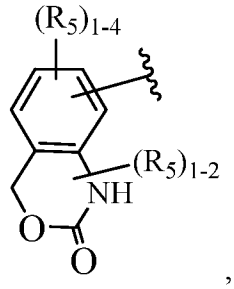
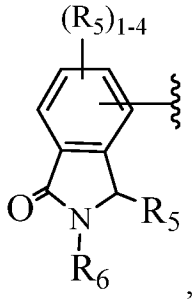
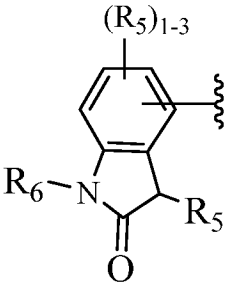
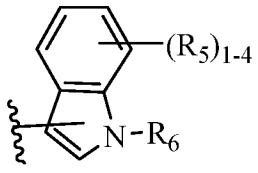
$R_5$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, $C_{1-4}$алкила, арила, замещенного 0-4 $R_e$, и гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_6$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-3}$алкила, замещенного 0-5 $R_e$, и гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_e$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, F, Cl, Br, CN, -OH, и -$(CH_2)_r$O$C_{2-4}$алкинила; и

r в каждом случае независимо выбран из нуля, 1 и 2.

В десятом аспекте настоящее изобретение относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, в пределах объема первого, второго и третьего аспектов, где:

$R_4$ выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  и  ;

$R_5$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, и $C_{1-4}$алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $OR_b$, -CN, $-C(=O)R_b$, $-C(=O)OR_b$, $-OC(=O)R_b$, $-C(=O)NR_aR_a$;

$R_6$ выбран из H и $C_{1-3}$ алкила;

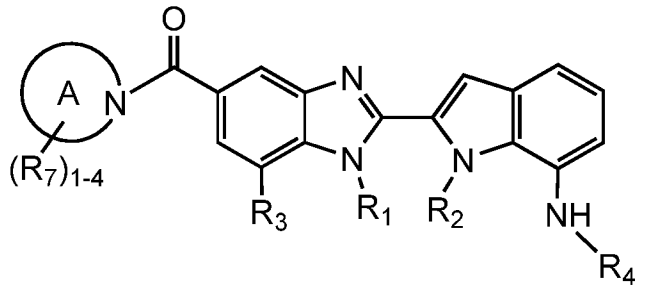
$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H и $C_{1-4}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_b$ в каждом случае независимо выбран из H и $C_{1-4}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_e$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, F, Cl, Br, CN, $NO_2$, =O, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$ алкила, $-(CH_2)_rOH$, и $-(CH_2)_rOC_{1-4}$ алкила;

r в каждом случае независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

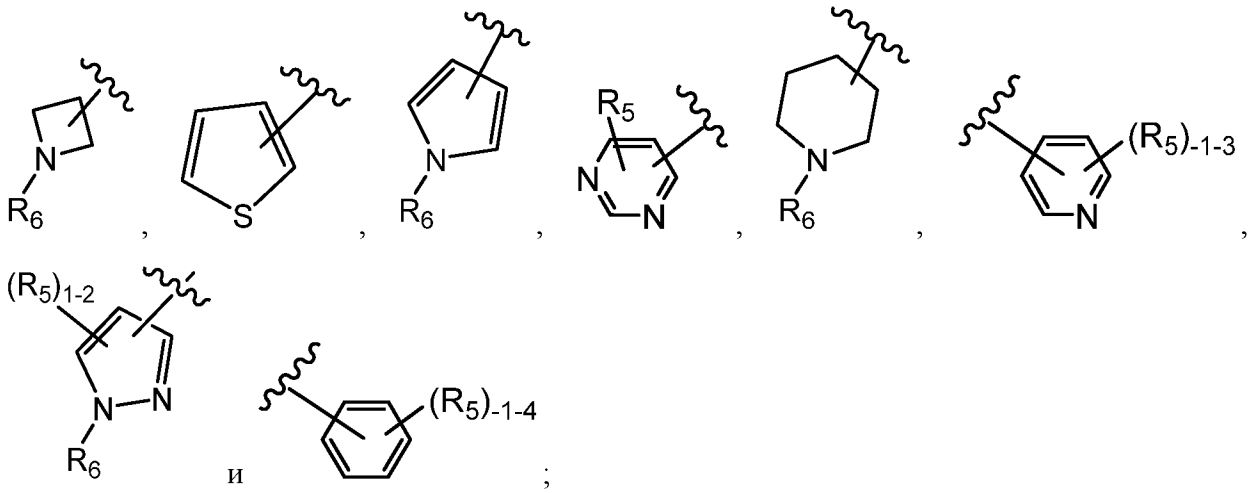
В одиннадцатом аспекте настоящее изобретение относится к соединению Формулы (IV):



(IV)

или его фармацевтически приемлемой соли, в пределах объема первого аспекта, где:

$R_4$ выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного OH, $NH_2$, CN, $C(=O)NH_2$, $SO_2C_{1-4}$ алкила, $C(=O)OH$, и $C(=O)OC_{1-4}$ алкила,



$R_5$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, $C_{1-4}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, -$(CH_2)_rOR_b$, -CN, -$NR_aR_a$, -C(=O)$OR_b$, -C(=O)$R_b$, -C(=O)$NR_aR_a$, P(=O)$(OC_{1-4}$алкил$)_2$, P(=O)$(C_{1-4}$ алкил$)_2$, $C_{3-6}$ циклоалкила, замещенного 0-4 $R_e$, арила, замещенного 0-4 $R_e$, гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_6$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-3}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, фенила, замещенного 0-4 $R_e$, и гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H и $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$,

$R_b$ в каждом случае независимо выбран из H и $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$,

$R_e$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, F, Cl, Br, CN, и -$(CH_2)_rOH$; и

r в каждом случае независимо выбран из нуля, 1 и 2.

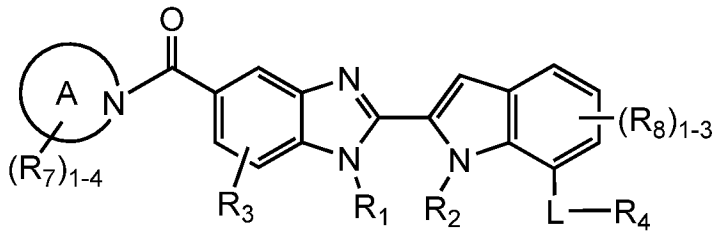
В двенадцатом аспекте настоящее изобретение относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, в пределах объема первого аспекта, где:

L отсутствует;

$R_4$ представляет собой –$(CHR_d)_{1-7}$-$R_{5a}$; и

$R_{5a}$ выбран из OH, $NH_2$, CN, C(=O)$NH_2$, $SO_2C_{1-4}$ алкила, C(=O)OH, и C(=O)$OC_{1-4}$ алкила.

В тринадцатом аспекте настоящее изобретение относится к соединению Формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

кольцо A представляет собой от 4 до 15-членный гетероциклил, замещенный 1-7 $R_7$;

$R_1$ выбран из $–CH_3$, $–CD_3$, и $-CH_2$-5-6-членного гетероциклила, содержащего атомы углерода и 1-3 гетероатома, выбранных из N, NH, и $NC_{1-3}$ алкила;

$R_2$ выбран из H и $C_{1-3}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_3$ выбран из H, F, Cl, Br, и $–OR_b$;

L отсутствует или выбран из $-NR_a-$, $-S(O)_p-$, и $–C(=O)-$;

$R_4$ выбран из $-C(=O)NR_aR_a$, $–(CR_dR_d)_{1-7}-R_{5a}$, $–(CR_dR_d)_r$-арила, замещенного 1-5 $R_5$, $–(CR_dR_d)_r-C_{3-12}$ циклоалкила, замещенного 1-5 $R_{5b}$, $–(CR_dR_d)_r-C_{4-6}$ циклоалкенила, замещенного 1-5 $R_{5b}$, и $–(CR_dR_d)_r$-гетероциклила, содержащего атомы углерода и 1-3 гетероатома, выбранных из N, $NR_6$, O, и S, и замещенного 1-5 $R_5$;

$R_5$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, =O, нитро, $-(CH_2)_rOR_b$, -CN, $C_{1-4}$алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-4}$алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-4}$алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-NR_aR_a$, $--(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_b$, $-OC(=O)R_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-NR_aS(O)_pR_c$, $-P(=O)(OC_{1-4}$алкил$)_2$, $-P(=O)(C_{1-4}$алкил$)_2$, $C_{3-6}$циклоалкила, замещенного 0-4 $R_e$, арила, замещенного 0-4 $R_e$, и гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_{5a}$ в каждом случае независимо выбран из CN, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aC(=O)OR_b$, $-S(=O)_pR_c$ и $-NR_aS(=O)_pR_c$;

$R_{5b}$ в каждом случае независимо выбран из $OR_b$, CN, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aC(=O)OR_b$, $-S(=O)_pR_c$ и $-NR_aS(=O)_pR_c$;

$R_6$ выбран из H, $C_{1-3}$алкила, замещенного 0-4 $R_e$, $-C(=O)R_b$, $-C(=O)(CH_2)_rOR_b$, $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, замещенного 0-4 $R_e$, $-(CH_2)_r$-арила, замещенного 0-4 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_7$ выбран из H, F, Cl, CN, $C_{1-3}$ алкила, =N-$OR_b$, $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-NR_aC(=NH)C_{1-3}$алкила, $-NR_aC(=O)OR_b$, карбоциклила и гетероциклила; альтернативно, две $R_7$ группы взяты вместе с образованием карбоциклила или гетероциклила;

$R_8$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, и $C_{1-4}$алкила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$; или $R_a$ и $R_a$ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, замещенное 0-5 $R_e$;

$R_b$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_c$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_d$ в каждом случае независимо выбран из H и $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$;

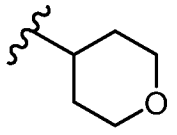
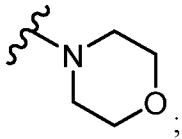
$R_e$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_f$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_f$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_f$, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, $-(CH_2)_r$-арила, $Si(C_{1-4}алкил)_3$, F, Cl, Br, CN, $NO_2$, =O, $C(=O)R_f$, $C(=O)OR_f$, $-(CH_2)_rOR_f$, $S(O)_pR_f$, $C(=O)NR_fR_f$, $S(O)_pNR_fR_f$, и $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

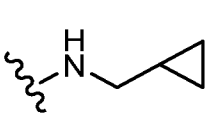
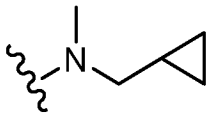
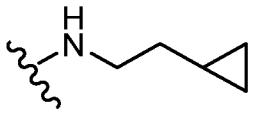
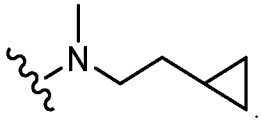
$R_f$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, OH, $C_{1-5}$ алкила, необязательно замещенного OH, $C_{2-5}$ алкенила, $C_{2-5}$ алкинила, $C_{3-6}$ циклоалкила и фенила, или $R_f$ и $R_f$ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное $C_{1-4}$алкилом;

p в каждом случае независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

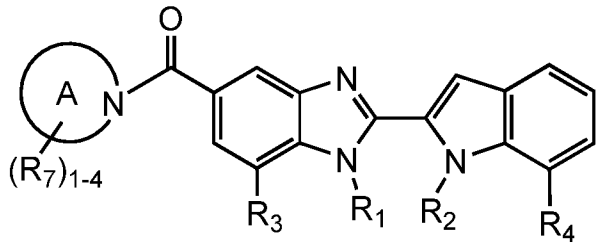
r в каждом случае независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4;

при условии, что

1) когда L отсутствует, $R_4$ не является  и  ; и

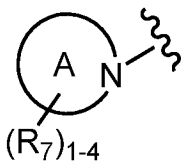
2) когда L представляет собой $NR_a$, $-L-R_4$ не является  ,  ,  ,  .

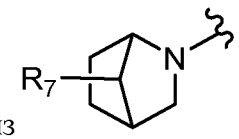
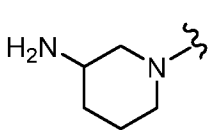
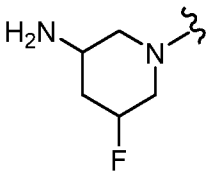
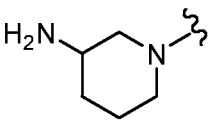
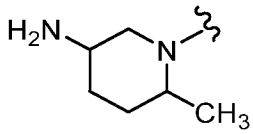
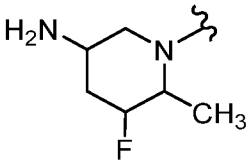
В четырнадцатом аспекте настоящее изобретение относится к соединению Формулы (III):



(III)

или его фармацевтически приемлемой соли, в пределах объема тринадцатого аспекта, где:

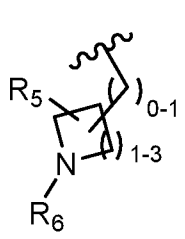
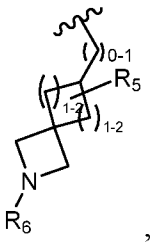
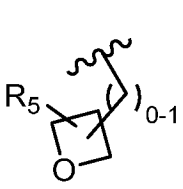
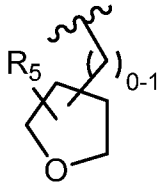
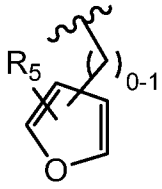
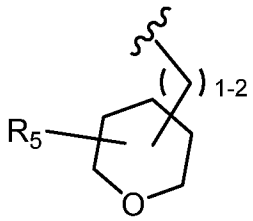
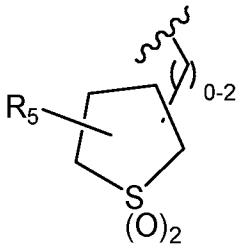
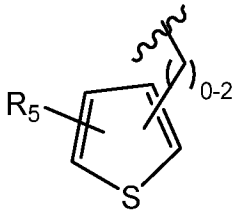
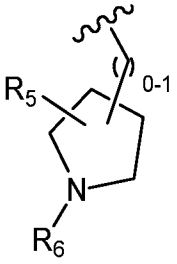
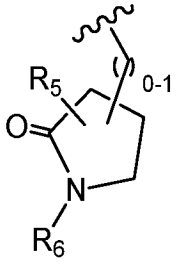
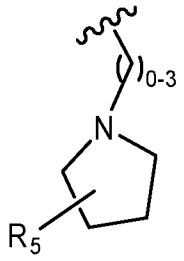
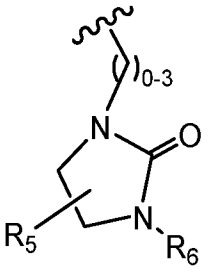
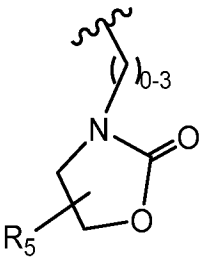
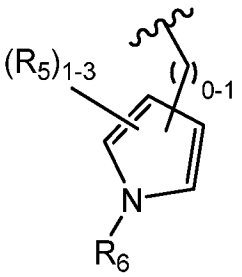
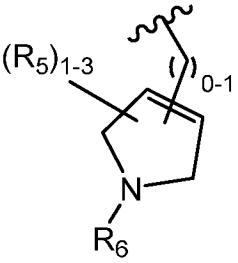
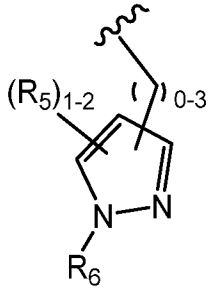
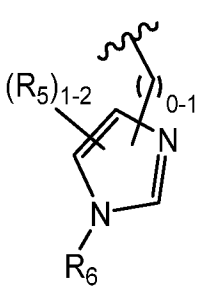
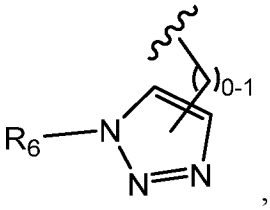
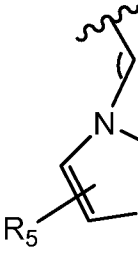
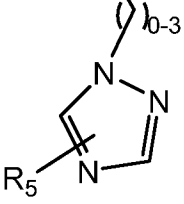


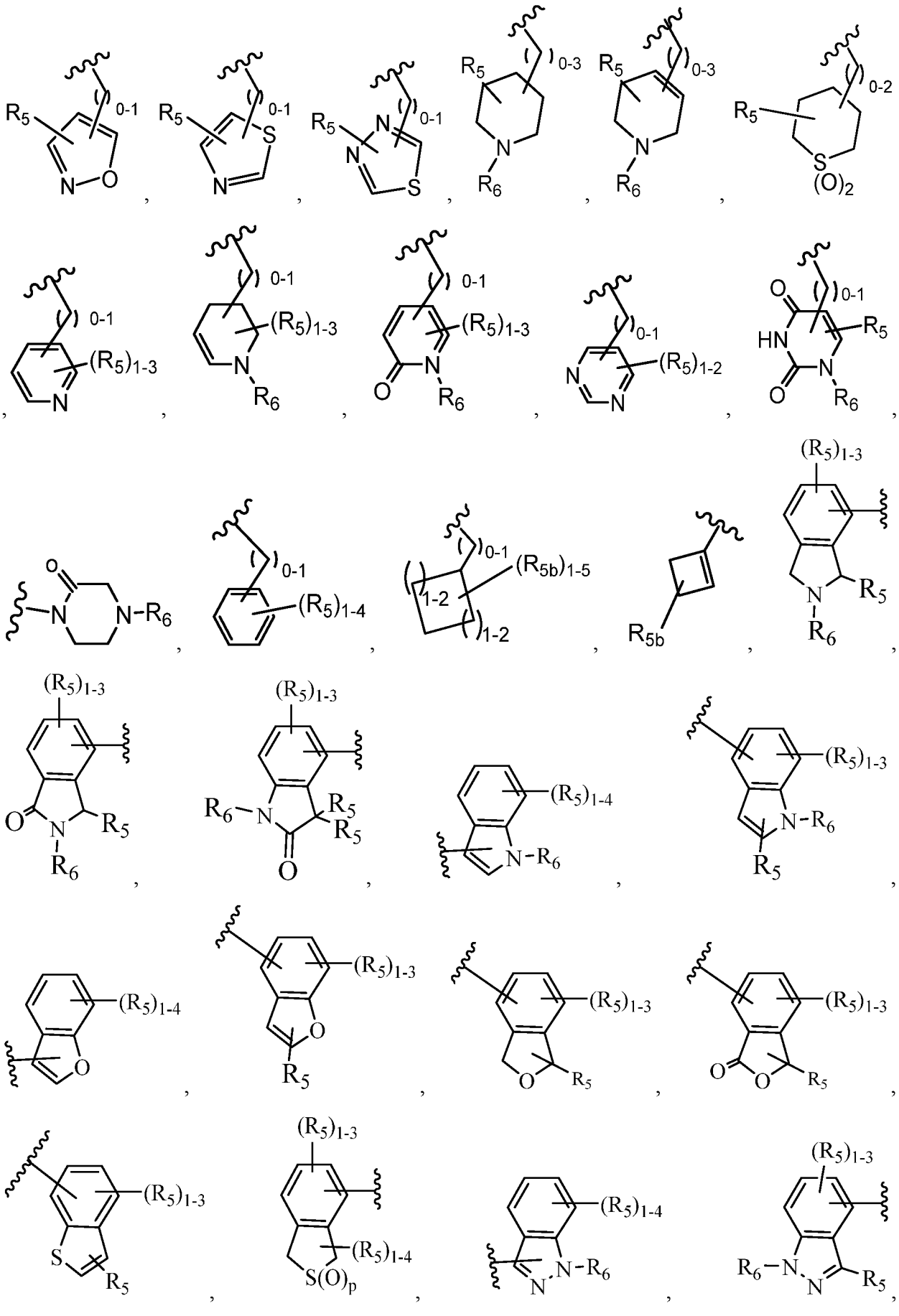

выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ;

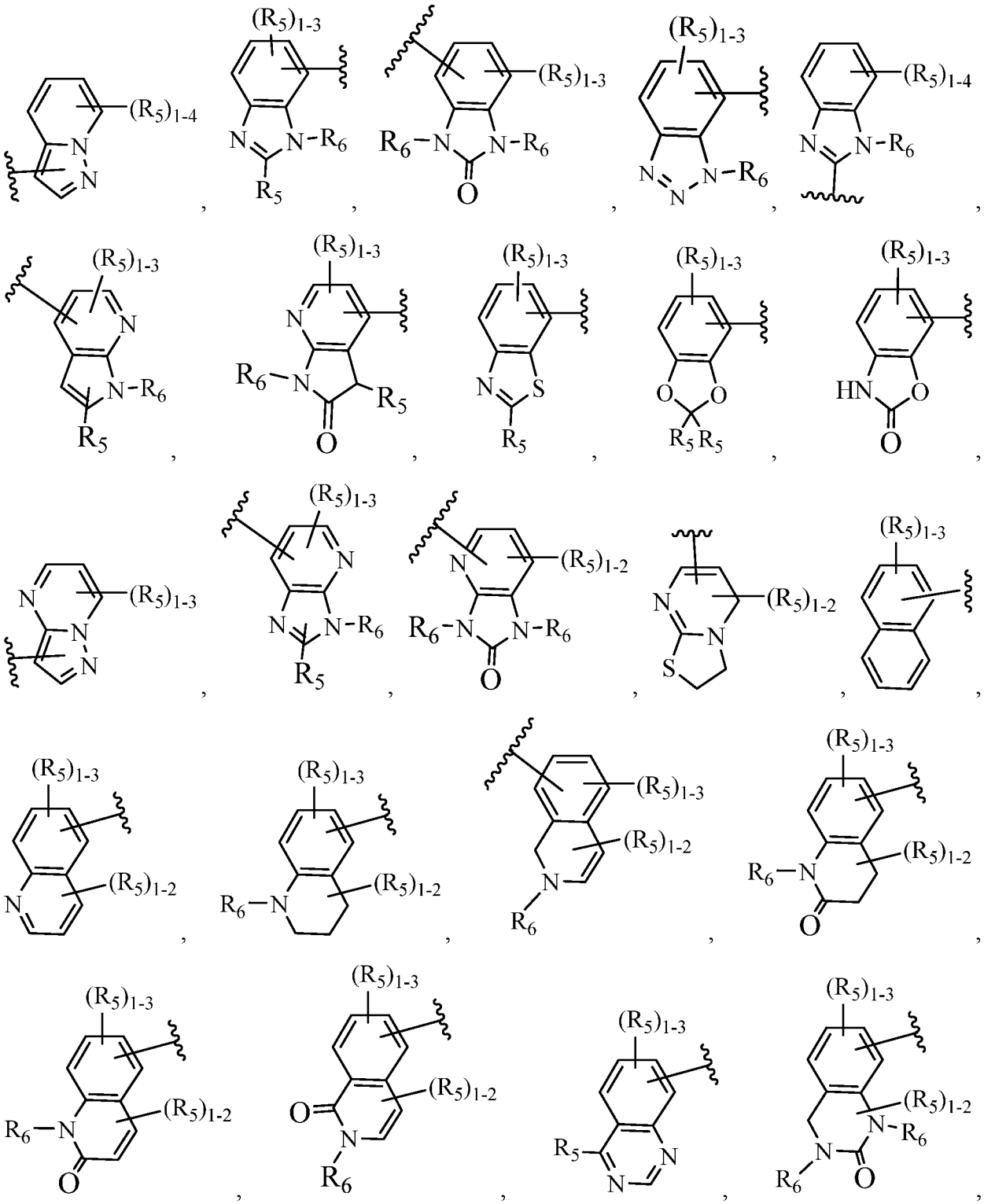
$R_1$ выбран из $–CH_3$, $–CD_3$, и $-CH_2$-5-6-членного гетероциклила, содержащего атомы углерода и 1-3 гетероатома, выбранных из N, NH, и $NC_{1-3}$алкила;

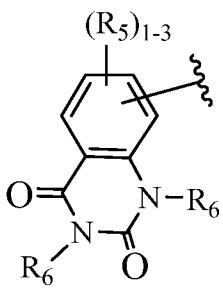
$R_2$ выбран из $CH_3$, $CH_3CH_2$, и $-CH_2$-циклопропила, замещенного 0-3 $R_e$;

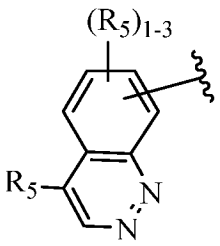
$R_3$ выбран из H, F, Cl, Br, и $–OC_{1-4}$ алкила;

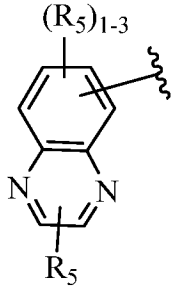
$R_4$ выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

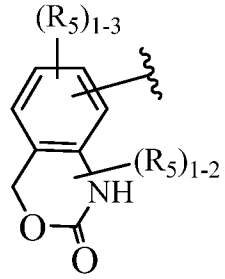


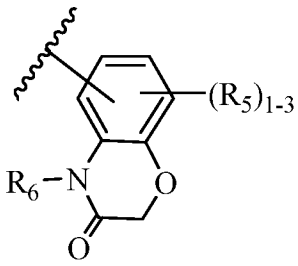


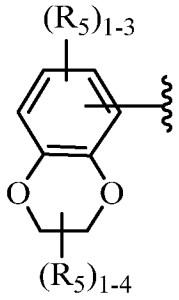


,


,


,


,


и


;

$R_5$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, $C_{1-4}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-4}$алкенила, $C_{2-4}$ алкинила, нитро, --$(CH_2)_rOR_b$, -CN, -$NR_aR_a$, --$(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, -$NR_aC(=O)NR_aR_a$, -$C(=O)OR_b$, -$C(=O)R_b$, -$OC(=O)R_b$, -$C(=O)NR_aR_a$, -$P(=O)(C_{1-4}$алкил$)_2$, -$S(O)_pR_c$, -$S(O)_pNR_aR_a$, -$NR_aS(O)_pR_c$, -$C_{3-6}$ циклоалкила, замещенного 0-4 $R_e$, арила, замещенного 0-4 $R_e$, и гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_{5b}$ в каждом случае независимо выбран из $OR_b$, -$C(=O)OR_b$, -$C(=O)NR_aR_a$, -$NR_aR_a$, -$NR_aC(=O)R_b$, -$NR_aC(=O)OR_b$, -$S(=O)_pR_c$, и -$NR_aS(=O)_pR_c$;

$R_6$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-3}$алкила, замещенного 0-4 $R_e$, -$C(=O)R_b$, -$C(=O)(CH_2)_rOR_b$, -$C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$, -$S(O)_pR_c$, -$S(O)_pNR_aR_a$, -$(CH_2)_r$-арила, замещенного 0-4 $R_e$, и -$(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, -$(CH_2)_r$-$C_{3-10}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и -$(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$; или $R_a$ и $R_a$ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, замещенное 0-5 $R_e$;

$R_b$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, -$(CH_2)_r$-$C_{3-10}$карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и -$(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_c$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, -$(CH_2)_r$-$C_{3-6}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и -$(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

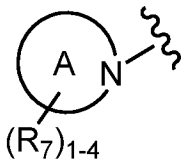
$R_e$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_f$, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, $-(CH_2)_r$-арила, F, Cl, Br, CN, $NO_2$, =O, -C(=O)OH, -C(=O)$OC_{1-4}$алкила, $-(CH_2)_rOH$, $-(CH_2)_rOC_{1-4}$алкила, $-(CH_2)_rOC_{2-4}$алкенила, $-(CH_2)_rOC_{2-4}$алкинила, и $NH_2$;

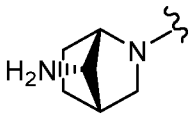
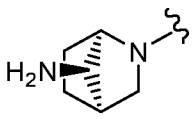
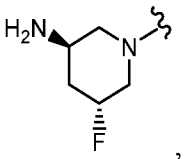
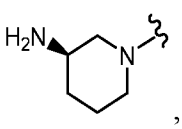
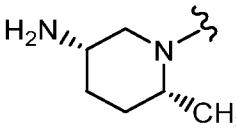
$R_f$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, OH, $C_{1-5}$ алкила, необязательно замещенного OH, $C_{3-6}$ циклоалкила и фенила;

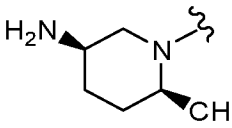
p в каждом случае независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

r в каждом случае независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

В пятнадцатом аспекте настоящее изобретение относится к соединению Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, в пределах объема четырнадцатого аспекта, где:




выбран из  ,  ,  ,  , 

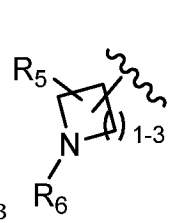
и 

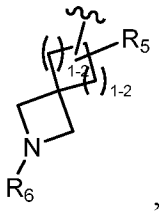
;

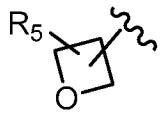
$R_1$ выбран из $-CH_3$ и $-CD_3$;

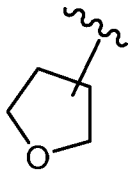
$R_2$ выбран из $-CH_3$ и $-CH_2$-циклопропила, замещенного 0-2 F или Cl;

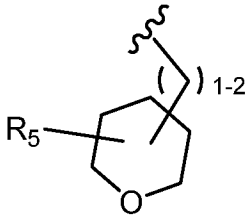
$R_3$ выбран из H, F и $-OC_{1-4}$ алкила;

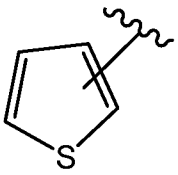
$R_4$ выбран из 

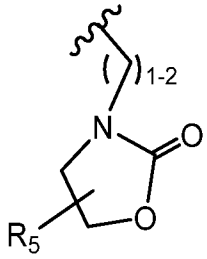
, 

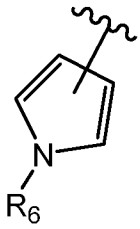
, 

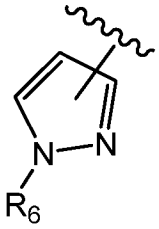
, 

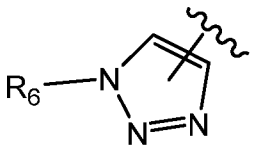
, 

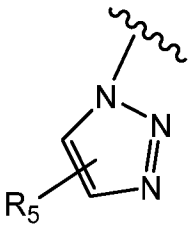
, 

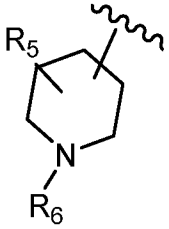
, 

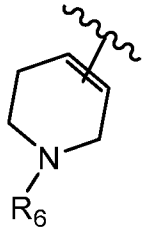
, 

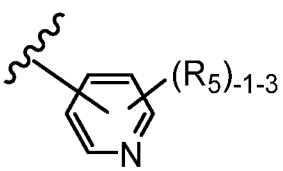
, 

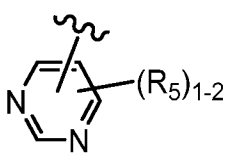
, 

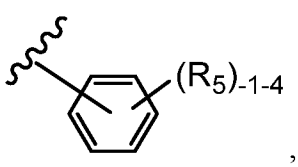
, 

, 

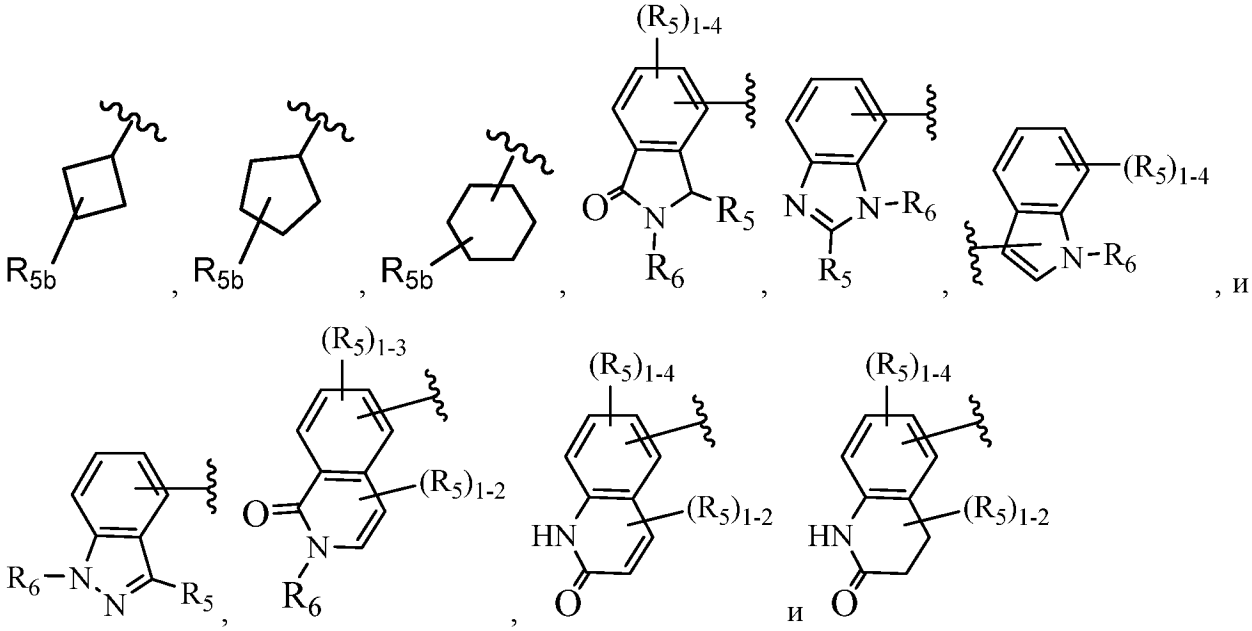
, 

, 

, 

, 

,



$R_5$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, $C_{1-4}$алкила, $-(CH_2)_rOR_b$, -CN, $-NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_b$, $-OC(=O)R_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-NR_aS(O)_pR_c$, $C_{3-6}$циклоалкила, замещенного 0-4 $R_e$, арила, замещенного 0-4 $R_e$, и гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_{5b}$ в каждом случае независимо выбран из OH, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_b$, и $-NR_aC(=O)OR_b$;

$R_6$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-3}$алкила, $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_b$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$, $-S(O)_pNR_aR_a$, арила, замещенного 0-4 $R_e$, и гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$; или $R_a$ и $R_a$ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, замещенное 0-5 $R_e$;

$R_b$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_c$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_e$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_f$, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, $-(CH_2)_r$-арила, F, Cl, Br, CN, $NO_2$, =O, -C(=O)OH, -

$C(=O)OC_{1-4}$ алкила, $-(CH_2)_rOH$, $-(CH_2)_rOC_{1-4}$ алкила, $-(CH_2)_rOC_{2-4}$ алкенила, $-(CH_2)_rOC_{2-4}$алкинила, и $NH_2$;

$R_f$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, OH, $C_{1-5}$ алкила, необязательно замещенного OH, $C_{3-6}$ циклоалкила и фенила;

p в каждом случае независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

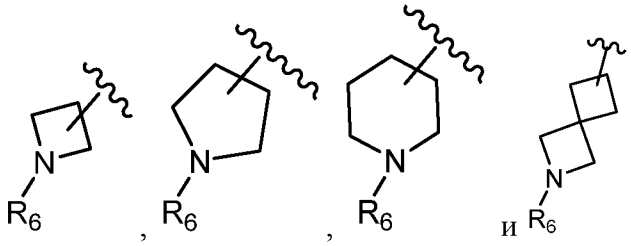
r в каждом случае независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

В шестнадцатом аспекте настоящее изобретение относится к соединению Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, в пределах объема четырнадцатого аспекта, где:

$R_1$ представляет собой $–CH_3$;

$R_2$ выбран из $–CH_3$ и $-CH_2$-циклопропила;

$R_3$ представляет собой $–OC_{1-4}$ алкил;

$R_4$ выбран из  ;

$R_6$ выбран из H, $C_{1-3}$ алкила, $-C(=O)R_b$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)CH_2NR_aR_a$, и $-S(O)_pR_c$;

$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$; или $R_a$ и $R_a$ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, замещенное 0-5 $R_e$;

$R_b$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_c$, в каждом случае, независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

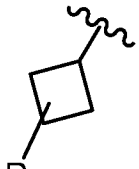
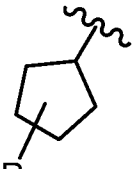
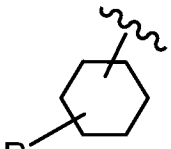
$R_e$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_f$, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, $-(CH_2)_r$-арила, F, Cl, Br, CN, $NO_2$, =O, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$ алкила, $-(CH_2)_rOH$, и $-(CH_2)_rOC_{1-4}$ алкила;

$R_f$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, OH, $C_{1-5}$ алкила, необязательно замещенного OH, $C_{3-6}$ циклоалкила и фенила;

p в каждом случае независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

r в каждом случае независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

В семнадцатом аспекте настоящее изобретение относится к соединению Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, в пределах объема четырнадцатого аспекта, где:

$R_4$ выбран из  ,  и  ;

$R_{5b}$ в каждом случае независимо выбран из OH, $-C(=O)OR_b$, и $-C(=O)NR_aR_a$, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_b$;

$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$; или $R_a$ и $R_a$ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, замещенное 0-5 $R_e$;

$R_b$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

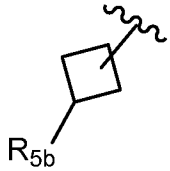
$R_e$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_f$, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, $-(CH_2)_r$-арила, F, Cl, Br, CN, $NO_2$, =O, -C(=O)OH, $-C(=O)OC_{1-4}$алкила, $-(CH_2)_rOH$, и $-(CH_2)_rOC_{1-4}$алкила;

$R_f$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, OH, $C_{1-5}$ алкила, необязательно замещенного OH, $C_{3-6}$ циклоалкила и фенила;

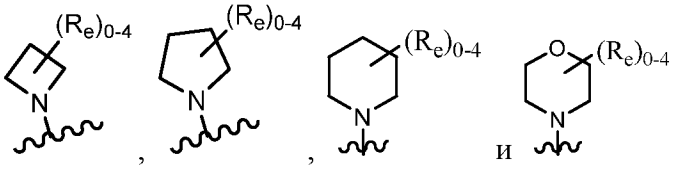
p в каждом случае независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

r в каждом случае независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

В восемнадцатом аспекте настоящее изобретение относится к соединению Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, в пределах объема семнадцатого аспекта, где:

$R_4$ представляет собой  ;

$R_{5b}$ выбран из $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, и $-NHC(=O)R_b$;

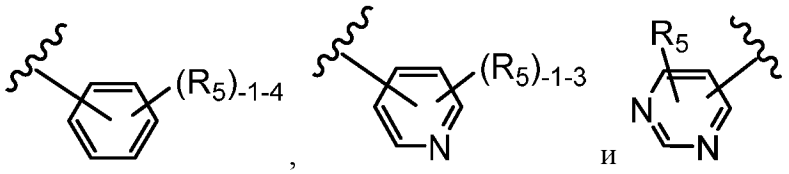
$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H и $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, или $R_a$ и $R_a$ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из  ;

$R_b$ выбран из H и $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_e$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_f$, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, $-(CH_2)_r$-арила, F, Cl, Br, CN, $NO_2$, =O, -C(=O)OH, $-C(=O)OC_{1-4}$ алкила, $-(CH_2)_rOH$, и $-(CH_2)_rOC_{1-4}$ алкила; и

$R_f$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, OH, $C_{1-5}$ алкила, необязательно замещенного OH, $C_{3-6}$ циклоалкила и фенила.

В девятнадцатом аспекте настоящее изобретение относится к соединению Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, в пределах объема четырнадцатого аспекта, где:

$R_4$ выбран из  ;

$R_5$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, $C_{1-4}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-4}$алкенила, $C_{2-4}$ алкинила, $-(CH_2)_{0-1}OR_b$, -CN, $-NR_aR_a$, $-(CH_2)_{0-1}$-NHC(=O)$R_b$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_b$, $-OC(=O)R_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-NR_aS(O)_pR_c$, $C_{3-6}$ циклоалкила, гетероциклила и арила, где указанные алкил, циклоалкил, гетероциклил или арил замещены 0-4 $R_e$;

$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$; или $R_a$ и $R_a$ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, замещенное 0-5 $R_e$;

$R_b$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_c$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_e$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_f$, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, $-(CH_2)_r$-арила, F, Cl, Br, CN, $NO_2$, =O, -C(=O)OH, -C(=O)$OC_{1-4}$ алкила, $-(CH_2)_rOH$, и $-(CH_2)_rOC_{1-4}$ алкила;

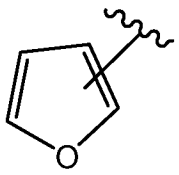
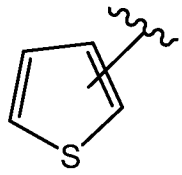
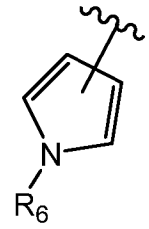
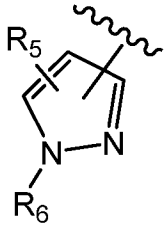
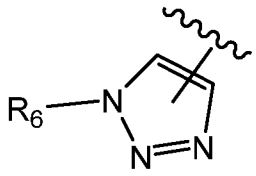
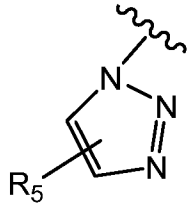
$R_f$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, OH, $C_{1-5}$ алкила, необязательно замещенного OH, $C_{3-6}$ циклоалкила и фенила;

p в каждом случае независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

r в каждом случае независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

В двадцатом аспекте настоящее изобретение относится к соединению Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, в пределах объема четырнадцатого аспекта, где:

$R_2$ выбран из $-CH_3$ и $-CH_2$-циклопропила, замещенного 0-2 F или Cl;

$R_4$ в каждом случае выбран из  ,  ,  ,  ,  и  ;

$R_5$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, $C_{1-4}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-4}$алкенила, $C_{2-4}$алкинила, нитро, $-OR_b$, -CN, $-NR_aR_a$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-NR_aS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_r-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_b$, $-OC(=O)R_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, $P(=O)(OC_{1-4}$ алкил$)_2$, $C_{3-6}$ циклоалкила, замещенного 0-4 $R_e$, арила, замещенного 0-4 $R_e$, гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_6$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-3}$алкила, замещенного 0-5 $R_e$, и гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$; или $R_a$ и $R_a$ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, замещенное 0-5 $R_e$;

$R_b$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_c$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_e$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_f$, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, $-(CH_2)_r$-арила, F, Cl, Br, CN, $NO_2$, =O, -C(=O)OH, -C(=O)O$C_{1-4}$алкила, $-(CH_2)_rOH$, $-(CH_2)_rOC_{1-4}$алкила, $-(CH_2)_rOC_{2-4}$алкенила, $-(CH_2)_rOC_{2-4}$алкинила, и $NH_2$;

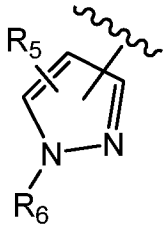
$R_f$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, OH, $C_{1-5}$ алкила, необязательно замещенного OH, $C_{3-6}$ циклоалкила и фенила;

p в каждом случае независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

r в каждом случае независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

В двадцать первом аспекте настоящее изобретение относится к соединению Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, в пределах объема двадцатого аспекта, где:

$R_2$ выбран из $-CH_3$ и $-CH_2$-циклопропила, замещенного 0-2 F и Cl;

$R_4$ представляет собой 

;

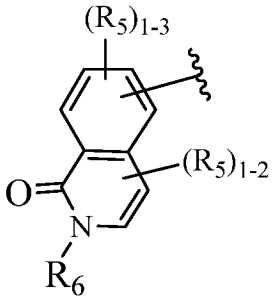
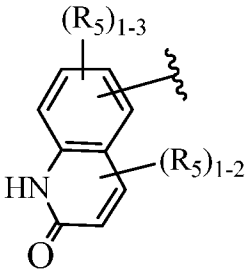
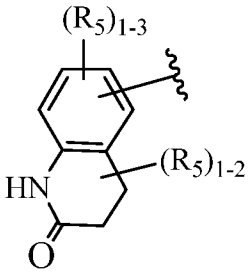
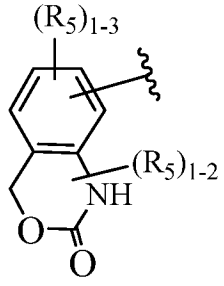
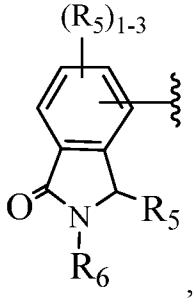
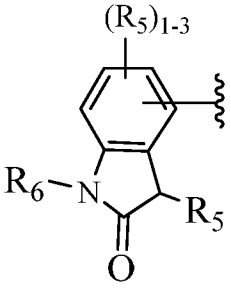
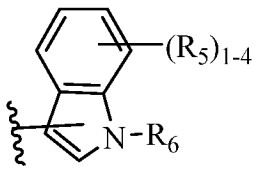
$R_5$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, $C_{1-4}$алкила, арила, замещенного 0-4 $R_e$, и гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_6$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-3}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, и гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_e$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, F, Cl, Br, CN, -OH, и $-(CH_2)_rOC_{2-4}$алкинила; и

r в каждом случае независимо выбран из нуля, 1 и 2.

В двадцать втором аспекте настоящее изобретение относится к соединению Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, в пределах объема четырнадцатого аспекта, где:

$R_4$ выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  и  ;

$R_5$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, и $C_{1-4}$алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $OR_b$, -CN, $-C(=O)R_b$, $-C(=O)OR_b$, $-OC(=O)R_b$, $-C(=O)NR_aR_a$;

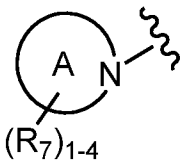
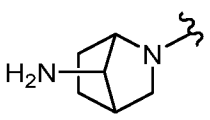
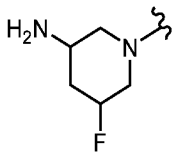
$R_6$ выбран из H и $C_{1-3}$алкила;

$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H и $C_{1-4}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_b$ в каждом случае независимо выбран из H и $C_{1-4}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$; и

$R_e$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, F, Cl, Br, CN, $NO_2$, =O, -C(=O)OH, $-C(=O)OC_{1-4}$ алкила, $-(CH_2)_rOH$, и $-(CH_2)_rOC_{1-4}$ алкила.

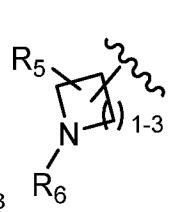
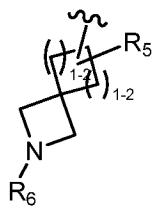
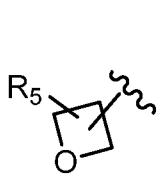
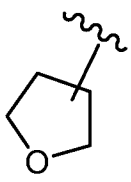
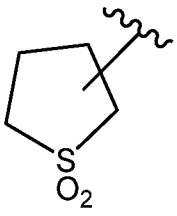
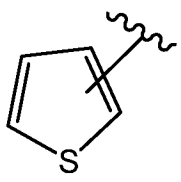
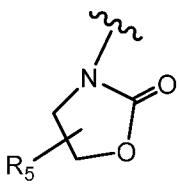
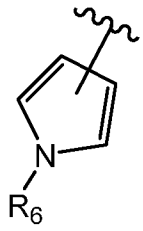
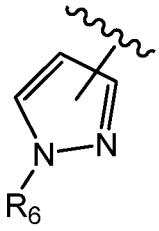
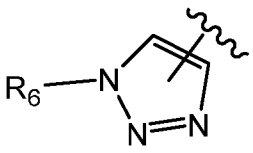
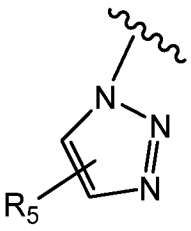
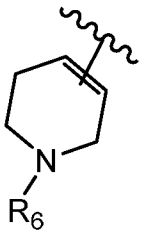
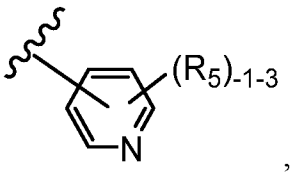
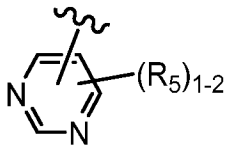
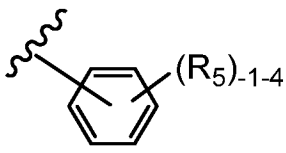
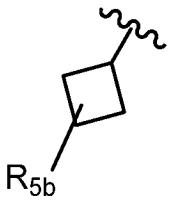
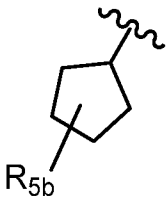
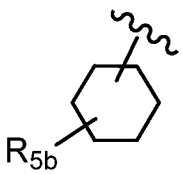
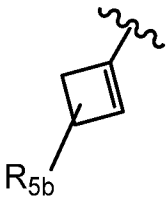
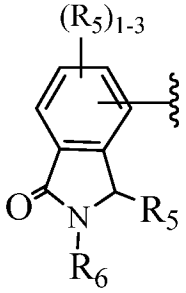
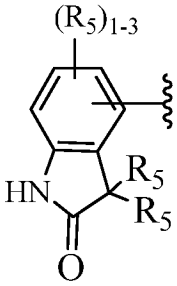
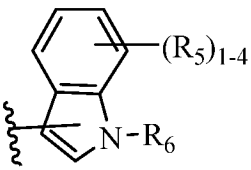
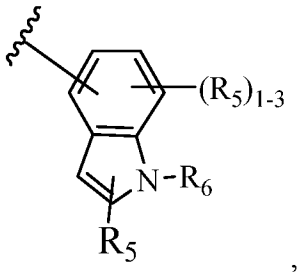
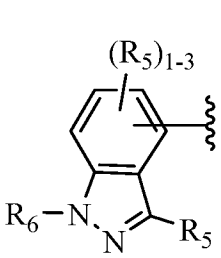
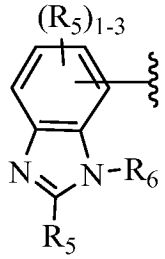
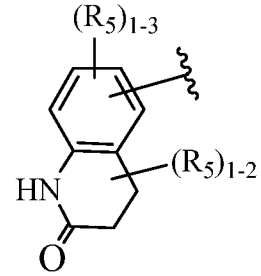
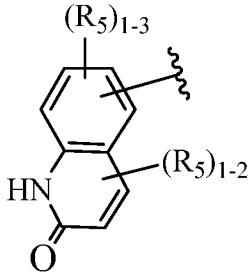
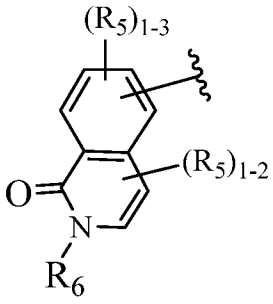
В двадцать третьем аспекте настоящее изобретение относится к соединению Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, в пределах объема четырнадцатого аспекта, где:

 выбран из  и  ;

$R_1$ представляет собой $C_{1-2}$ алкил, замещенный 0-1 5-6-членным гетероциклилом, содержащим атомы углерода и 1-3 гетероатома, выбранных из N, NH, и $NC_{1-3}$алкила;

$R_2$ представляет собой $C_{1-2}$ алкил, замещенный 0-1 $C_{3-6}$ циклоалкилом;

$R_3$ выбран из H, F, Cl, и $–OC_{1-4}$ алкила;

$R_4$ выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , и  ;

$R_5$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, $C_{1-4}$ алкила, замещенного 0-3 $R_e$, $-OR_b$, -CN, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_b$, $-OC(=O)R_b$, -

$C(=O)NR_aR_a$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-NR_aS(O)_pR_c$, $C_{3-6}$ циклоалкила, замещенного 0-4 $R_e$, арила, замещенного 0-4 $R_e$, и гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_{5b}$ в каждом случае независимо выбран из OH, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, и $-NR_aC(=O)R_b$;

$R_6$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-3}$ алкила, $-C(=O)R_b$, $-C(=O)(CH_2)_rOR_b$, $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, арила, замещенного 0-4 $R_e$, и гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$; или $R_a$ и $R_a$ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, замещенное 0-5 $R_e$;

$R_b$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_c$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

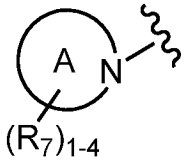
$R_e$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_f$, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, замещенного 0-5 $R_f$, $-(CH_2)_r$-арила, замещенного 0-5 $R_f$, $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_f$, F, Cl, Br, CN, $NO_2$, =O, -C(=O)OH, $-C(=O)OC_{1-4}$алкила, $-(CH_2)_rOH$, $-(CH_2)_rOC_{1-4}$алкила, и $–NHC(=O)OC_{1-3}$ алкила;

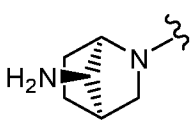
$R_f$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, OH, $C_{1-5}$ алкила, необязательно замещенного OH, $C_{3-6}$ циклоалкила и фенила;

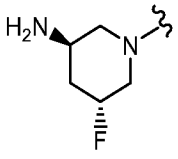
p в каждом случае независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

r в каждом случае независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

В двадцать четвертом аспкте настоящее изобретение относится к соединению Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, в пределах объема четырнадцатого аспекта, где:




выбран из 

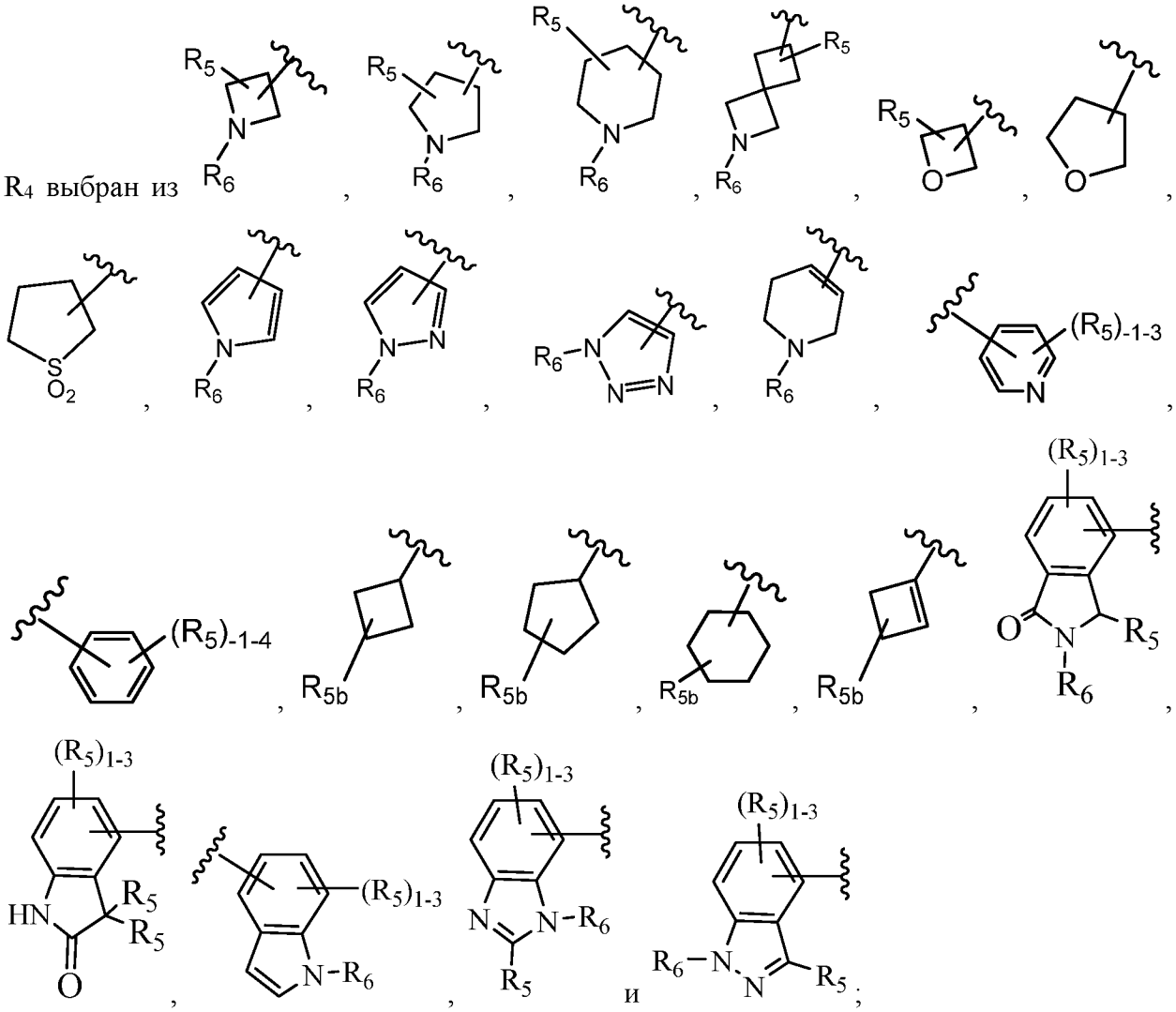

и 


;

$R_1$ выбран из $–CH_3$, $–CD_3$, и $–CH_2$-5-6-членного гетероциклила, содержащего атомы углерода и 1-3 гетероатома, выбранных из N, NH, и $NC_{1-3}$ алкила;

$R_2$ выбран из $–CH_3$ и $-CH_2$-циклопропила;

$R_3$ выбран из H, F, и $–OC_{1-4}$ алкила;

$R_4$ выбран из 

$R_5$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, $C_{1-4}$ алкила, замещенного 0-3 $R_e$, $-OR_b$, -CN, $-NR_aR_a$;

$R_{5b}$ в каждом случае независимо выбран из OH, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, и $-NR_aC(=O)R_b$;

$R_6$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-3}$ алкила, $-C(=O)R_b$, $-C(=O)(CH_2)_rOR_b$, $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, арила, замещенного 0-4 $R_e$, и гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r$-$C_{3-10}$карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$; или $R_a$ и $R_a$ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, замещенное 0-5 $R_e$;

$R_b$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_c$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

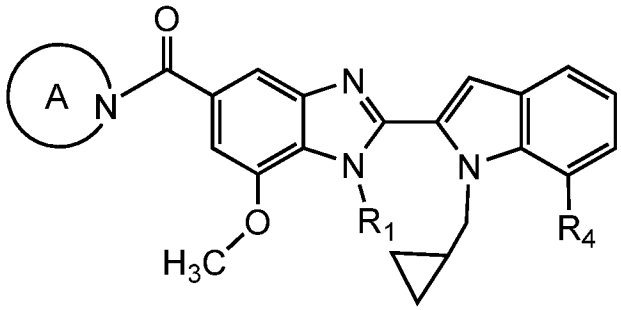
$R_e$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_f$, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-4 $R_f$, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, замещенного 0-4 $R_f$, $-(CH_2)_r$-арила, $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-4 $R_f$, F, Cl, Br, CN, $NO_2$, =O, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$алкила, $-(CH_2)_rOH$, $-(CH_2)_rOC_{1-4}$алкила, и $-NHC(=O)OC_{1-3}$алкила;

$R_f$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, OH, $C_{1-5}$ алкила, необязательно замещенного OH, $C_{3-6}$ циклоалкила и фенила;

p в каждом случае независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

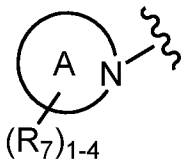
r в каждом случае независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

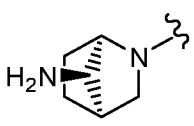
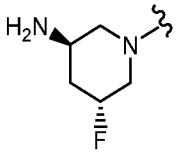
В двадцать пятом аспекте настоящее изобретение относится к соединению Формулы (V):

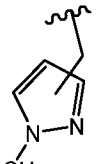


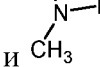
(V)

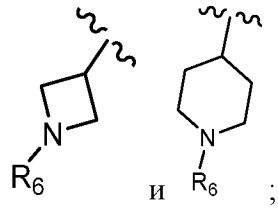
или его фармацевтически приемлемой соли, в пределах объема четырнадцатого аспекта, где:



выбран из  и  ;



$R_1$ выбран из $-CH_3$ и  ;

$R_4$ выбран из  ;

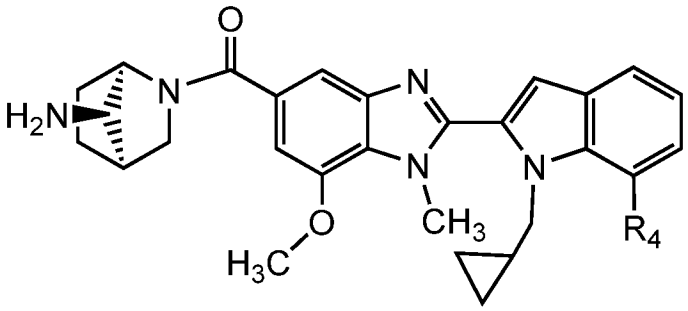
$R_6$ в каждом случае независимо выбран из $-C(=O)R_b$, $-C(=O)(CH_2)_{1-3}OR_b$, и $-C(=O)NR_aR_a$;

$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-3}$ алкила, замещенного 0-3 $R_e$, $C_{3-6}$ циклоалкила, фенила, замещенного 0-3 $R_e$, и пиридила;

$R_b$ выбран из H и $C_{1-3}$ алкила, замещенного 0-3 $R_e$; и

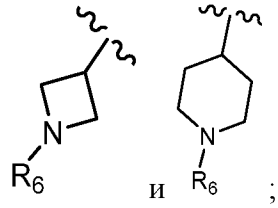
$R_e$ в каждом случае независимо выбран из F, Cl, -OH, $-OC_{1-4}$алкила, фенила и гетероциклила.

В двадцать шестом аспекте настоящее изобретение относится к соединению Формулы (VI):



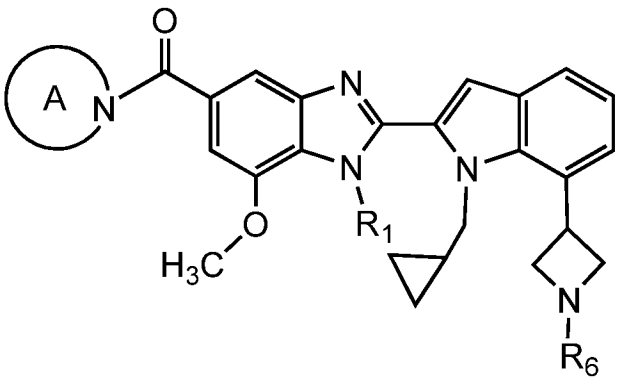
(VI)

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

$R_4$ выбран из  ; и

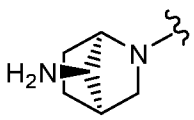
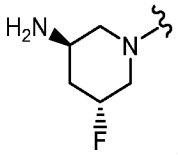
$R_6$ в каждом случае независимо выбран из $-C(=O)CH_3$, $C(=O)(CH_2)_{1-2}OH$, $-C(=O)CH_2OCH_2CF_3$, $-C(=O)(CH_2)_{1-3}OCH_3$, $-C(=O)(CH_2)_{1-3}$-фенила, $-C(=O)(CH_2)_{1-3}$-пиридила, $-C(=O)(CH_2)_{1-3}$-тетразолила, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHC_{1-3}$ алкила, -C(=O)NH-пиридила, -C(=O)NH-циклопропила, и -C(=O)NH-фенила, замещенного 0-1 F, Cl, $C_{1-2}$ алкила, и $OC_{1-2}$ алкила.

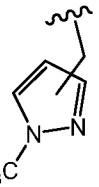
В двадцать седьмом аспекте настоящее изобретение относится к соединению Формулы (VII):



(VII)

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

выбран из  и  ;



$R_1$ выбран из $-CH_3$ и  ;

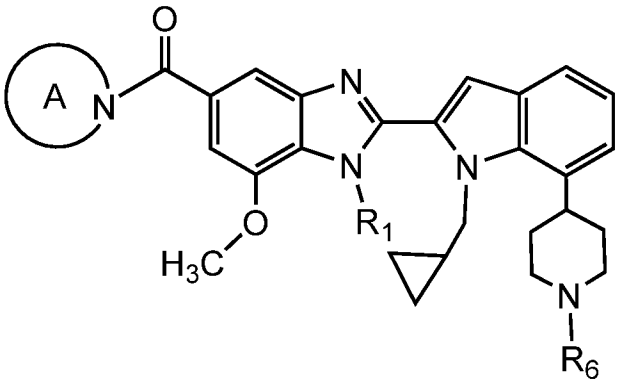
$R_6$ выбран из $-C(=O)R_b$ и $-C(=O)NR_aR_a$;

$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-3}$ алкила, замещенного 0-3 $R_e$, $C_{3-6}$ циклоалкила, фенила, замещенного 0-3 $R_e$, и пиридила;

$R_b$ представляет собой $C_{1-3}$ алкил, замещенный 0-3 $R_e$; и

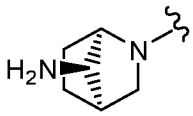
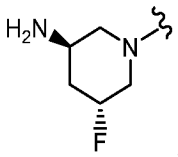
$R_e$ в каждом случае независимо выбран из F, Cl, -OH, $-OC_{1-4}$ алкила, фенила, пиридила и тетразолила.

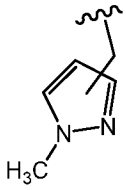
В двадцать восьмом аспекте настоящее изобретение относится к соединению Формулы (VIII):



(VIII)

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

выбран из  и  ;

$R_1$ выбран из $–CH_3$ и  ;

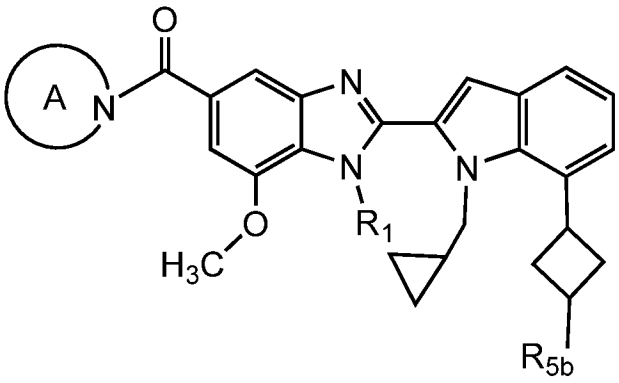
$R_6$ в каждом случае независимо выбран из $-C(=O)R_b$ и $-C(=O)NR_aR_a$;

$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-3}$ алкила, замещенного 0-3 $R_e$, $C_{3-6}$ циклоалкила, фенила, замещенного 0-3 $R_e$, и пиридила;

$R_b$ представляет собой $C_{1-3}$ алкил, замещенный 0-3 $R_e$; и

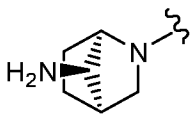
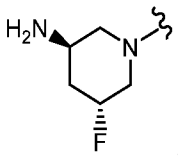
$R_e$ в каждом случае независимо выбран из F, Cl, -OH, $-OC_{1-4}$ алкила, замещенного 0-3 F и Cl, фенила, пиридила, тетразолила и гетероциклила.

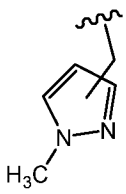
В двадцать девятом аспекте настоящее изобретение относится к соединению Формулы (IX):



(IX)

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

выбран из  и  ;

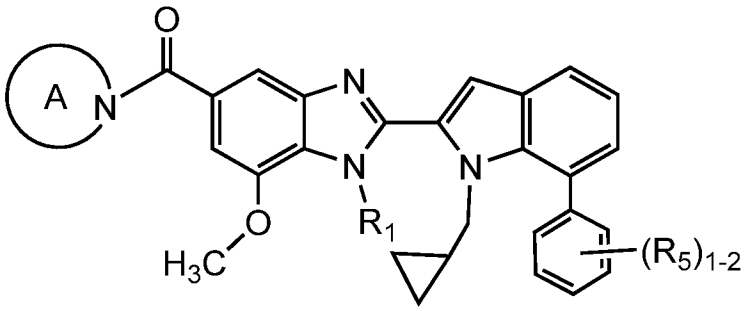
$R_1$ выбран из $–CH_3$ и  ;

$R_{5b}$ выбран из OH, $-C(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $NHC(=O)R_b$, и $NH_2$,

$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H, $CH_3$, и $CD_3$; или $R_a$ и $R_a$ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, замещенное 0-2 OH; и

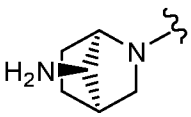
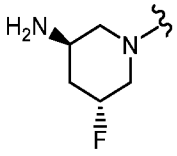
$R_b$ выбран из H, $CH_3$, и $CD_3$.

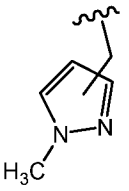
В тридцатом аспекте настоящее изобретение относится к соединению Формулы (X):



(X)

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

выбран из

и

;

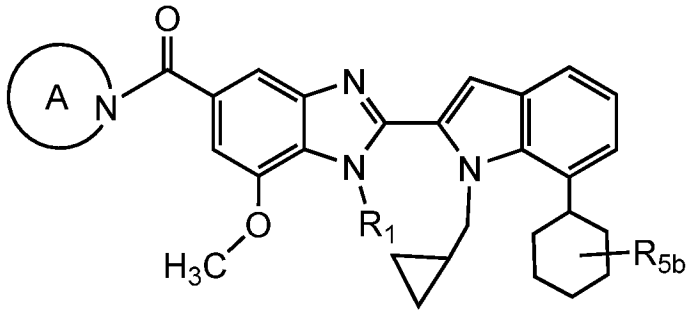

$R_1$ выбран из $-CH_3$ и
;

$R_5$ в каждом случае независимо выбран из H, F, $C_{1-4}$ алкила, замещенного 0-3 $R_e$, и $-OR_b$;

$R_b$ представляет собой H и $C_{1-2}$ алкил; и

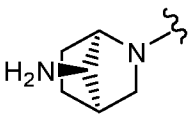
$R_e$ в каждом случае независимо выбран из F, Cl, и -OH.

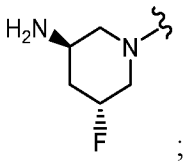
В тридцать первом аспекте настоящее изобретение относится к соединению Формулы (XI):



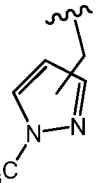
(XI)

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

выбран из 

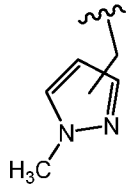
и 

;



$R_1$ выбран из $-CH_3$ и ; и

$R_{5b}$, выбран из –OH, $-NH_2$, и $CONH_2$.

Как определено выше и описано в данном документе, $R_1$ выбран из $-CH_3$ $-CD_3$ и $-CH_2$-5-6-членного гетероциклила, содержащего атомы углерода и 1-3 гетероатома, выбранных из N, NH, и $NC_{1-3}$алкила. В некоторых вариантах осуществления $R_1$ представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления $R_1$ представляет собой $-CD_3$. В некоторых вариантах осуществления $R_1$ представляет собой 

.

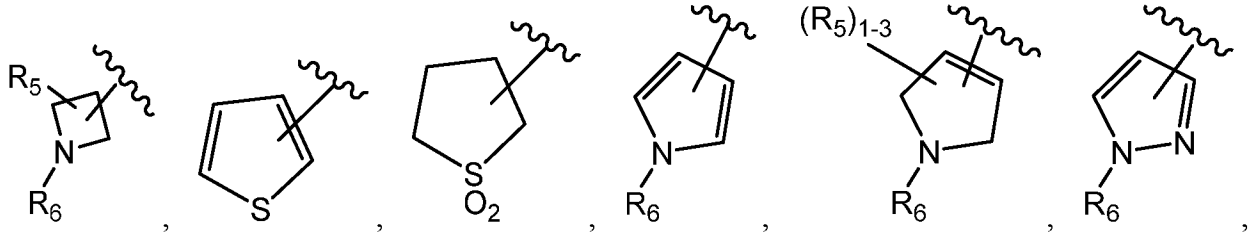
Как определено выше и описано в данном документе, $R_2$ представляет собой водород, $C_{1-3}$ алкил, замещенный 0-5 $R_e$, или $C_{3-6}$ циклоалкил, замещенный 0-5 $R_e$. В некоторых вариантах осуществления $R_2$ представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления $R_2$ представляет собой $C_{1-2}$ алкил, замещенный $C_{3-6}$ циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления $R_2$ представляет собой $C_{3-6}$ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления $R_2$ представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления $R_2$ представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления $R_2$ представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления $R_2$ представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах осуществления $R_2$ представляет собой циклопентил. В некоторых вариантах осуществления $R_2$ представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления $R_2$ представляет собой циклопропилметил. В некоторых вариантах осуществления $R_2$ представляет собой циклобутилметил. В некоторых вариантах осуществления $R_2$ представляет собой циклопентилметил. В некоторых вариантах осуществления $R_2$ представляет собой циклогексилметил. В некоторых вариантах осуществления $R_2$ представляет собой циклопропилэтил. В некоторых вариантах осуществления $R_2$ представляет собой циклобутилэтил. В некоторых вариантах осуществления $R_2$ представляет собой циклопентилэтил. В некоторых вариантах осуществления $R_2$ представляет собой циклогексилэтил. В некоторых вариантах

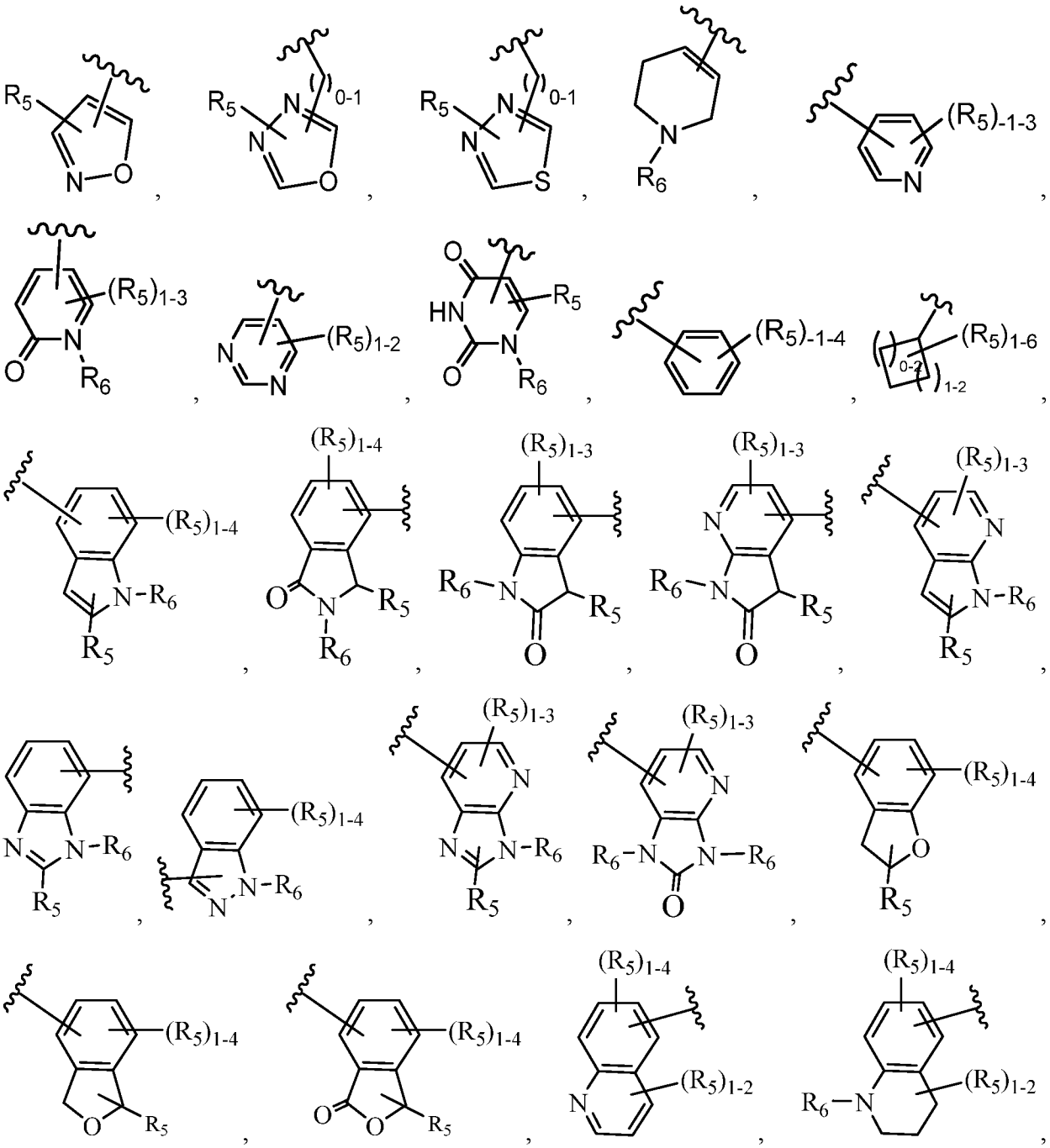
осуществления $R_2$ представляет собой $–CH_2$-циклопропил или $–CH_2$-циклобутил. В некоторых вариантах осуществления $R_2$ представляет собой $–CH_2$-циклобутил, необязательно замещенный метилом и –OH. В определенных вариантах осуществления $R_2$ выбран из тех функциональных групп, которые показаны в примерах ниже.

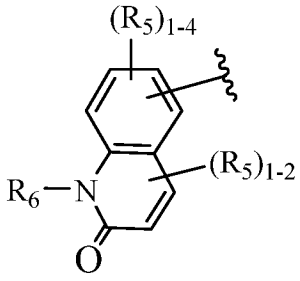
Как определено выше и описано в данном документе, $R_3$ выбран из H, F, Cl, Br, $–OR_b$, и $C_{1-3}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$. В некоторых вариантах осуществления $R_3$ представляет собой H, F, Cl, Br. В некоторых вариантах осуществления $R_3$ представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления $R^3$ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления $R^3$ представляет собой $C_{1-3}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления $R_3$ представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления $R_3$ представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления $R_3$ представляет собой пропил. В некоторых вариантах осуществления $R_3$ представляет собой $OR_b$. В некоторых вариантах осуществления $R_3$ представляет собой $–OCH_3$. В некоторых вариантах осуществления $R_3$ представляет собой $–OCH_2CH_3$. В некоторых вариантах осуществления $R_3$ представляет собой $-OCH_2CH_2CH_3$. В определенных вариантах осуществления $R_3$ представляет собой $-OCH(F)_2$. В определенных вариантах осуществления $R_3$ выбран из тех функциональных групп, которые показаны в примерах ниже.

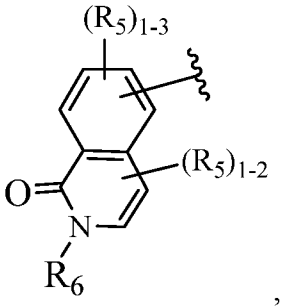
Как определено выше и описано в данном документе, L отсутствует или представляет собой $-NR_a-$, -O-, $-C(=O)NR_d-$ или $-S(O)_p-$. В некоторых вариантах осуществления L отсутствует. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $–NR_a-$, $R_a$ представляет собой H или $C_{1-3}$алкил. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -O-. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -C(=O)NH-. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-S(O)_2-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -S-. В определенных вариантах осуществления L выбран из тех функциональных групп, которые показаны в примерах ниже.

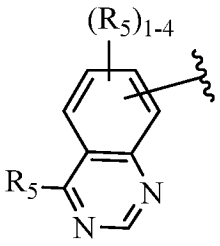
Как определено выше и описано в данном документе, каждый $R_4$ представляет собой

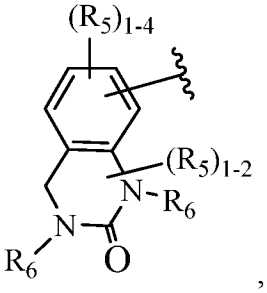


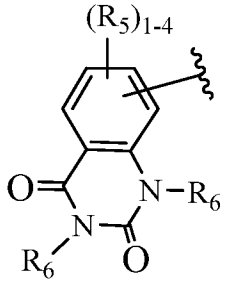


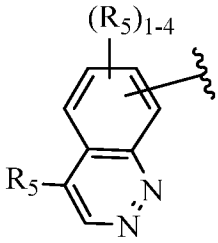


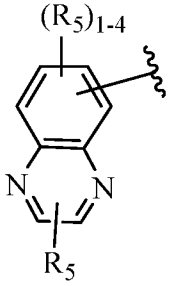
,


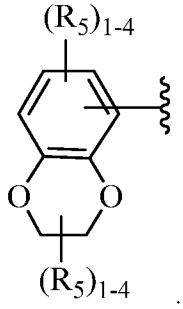
,


,


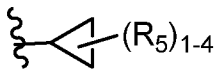
,


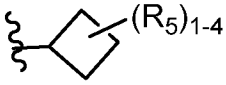
,


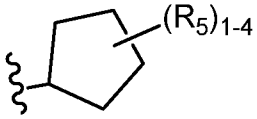
,


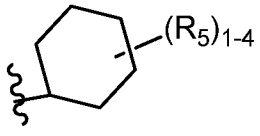
или


.

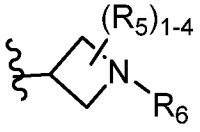
В некоторых вариантах осуществления $R_4$ представляет собой 

. В некоторых вариантах осуществления $R_4$ представляет собой 

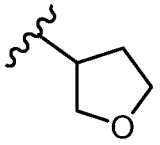
. В некоторых вариантах осуществления $R_4$ представляет собой 

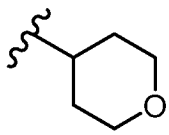
. В некоторых вариантах осуществления $R_4$ представляет собой 

.

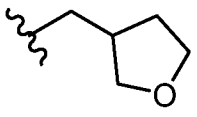
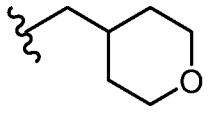
В некоторых вариантах осуществления $R_4$ представляет собой 

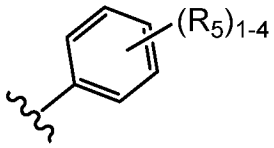
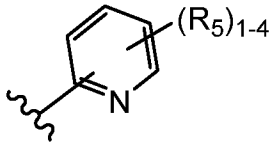
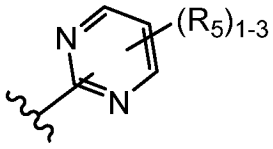
.

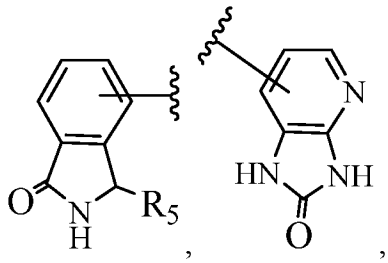
В некоторых вариантах осуществления $R_4$ представляет собой 

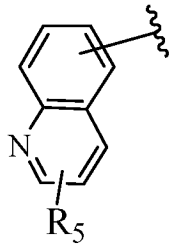
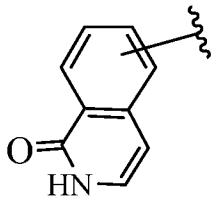
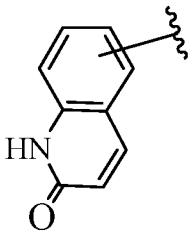
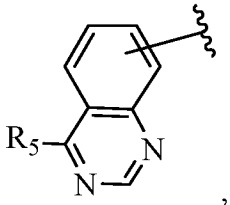
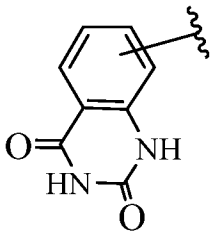
. В некоторых вариантах осуществления $R_4$ представляет собой 

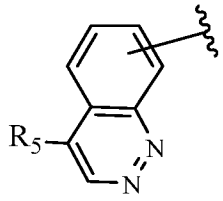
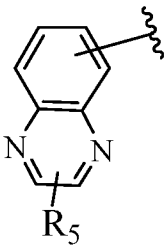
. В некоторых вариантах

осуществления $R_4$ представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления $R_4$ представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления $R_4$ представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления $R_4$ представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления $R_4$ представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления $R_4$ представляет собой  ,

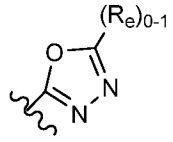
 ,  ,  ,  ,  ,

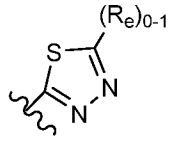
 или  . В определенных вариантах осуществления $R_4$ выбран из тех функциональных групп, которые показаны в примерах ниже.

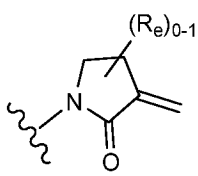
Как определено выше и описано в данном документе, $R_5$ представляет собой H, F, Cl, Br, CN, $C_{1-4}$ алкил, замещенный 0-5 $R_e$, $C_{2-4}$ алкенил, $C_{2-4}$ алкинил, нитро, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-NR_aS(O)_pR_c$, $-(CHR_d)_rOR_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aC(=O)OR_b$, -

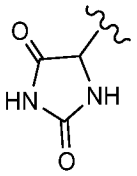
$NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)R_b$, $-C(=O)OR_b$, $C(=O)NR_aR_a$, $-OC(=O)R_b$, $C_{3-6}$ циклоалкил, замещенный 0-4 $R_e$, арил, замещенный 0-4 $R_e$, и гетероциклил, замещенный 0-4 $R_e$.

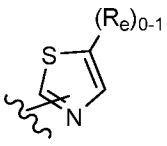
В некоторых вариантах осуществления $R_5$ представляет собой H, F, Cl, CN, $C_{1-4}$алкил, $C_{1-4}$алкил (замещенный OH, $NH_2$, и COOH), $SC_{1-4}$ алкил, $S(O)_2C_{1-4}$ алкил, $S(O)_2NH$-циклопропил, $-(CH_2)_{0-1}NHS(O)_2C_{1-4}$ алкил, $N(R_d)S(O)_2C_{2-4}$ алкенил, $-(CH_2)_{0-1}OH$, $OC_{1-4}$ алкил, $-(CH_2)_{0-1}NH_2$, $-(CH_2)_{0-1}NHC(=O)C_{1-4}$ алкил, $-NR_dC(=O)C_{2-4}$ алкенил, $-NHC(=O)C_{2-4}$ алкинил, $-(CH_2)_{0-1}C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$ алкил, $-NHC(=O)OC_{1-4}$ алкил, $-NHC(=O)O(CH_2)_2OC_{1-4}$ алкил, $-NHC(=O)OCH_2$-циклопропил, $-NHC(=O)NH_2$, $C(=O)NHC_{1-4}$алкил, $CONH(CH_2)_{1-2}C(=O)OH$, $-(CH_2)_{0-1}C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_{0-1}C(=O)NHC_{1-4}$ алкил, C(=O)NH-пиридин, $-C(=O)NH(CH_2)_2N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, $-C(=O)NH(CH_2)_2OH$, $-C(=O)NH(CH_2)_2S(O)_2C_{1-4}$ алкил, и $-OC(=O)C_{1-4}$ алкил.

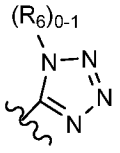
В некоторых вариантах осуществления $R_5$ представляет собой 

, 

, 

, 

, 

или 

.

В некоторых вариантах осуществления $R_5$ представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления $R_5$ представляет собой $C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления $R_5$ представляет собой –OH или $-OC_{1-3}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления $R_5$ представляет собой $-NHS(O)_2C_{2-4}$алкенил. В определенных вариантах осуществления $R_5$ выбран из тех функциональных групп, которые показаны в примерах ниже.

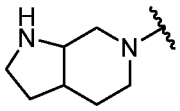
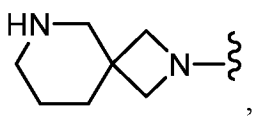
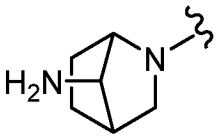
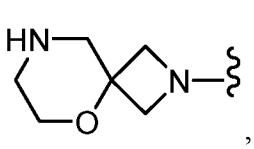
Как определено выше и описано в данном документе, $R_6$ представляет собой H, $C_{1-3}$ алкил, замещенный 0-4 $R_e$, $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_b$, $-(CH_2)_r-C(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-C(=O)OR_b$, $-S(O)_pNR_aR_a$, арил, замещенный 0-4 $R_e$, или гетероциклил, замещенный 0-4 $R_e$.

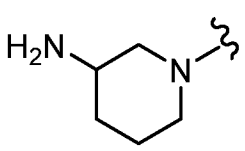
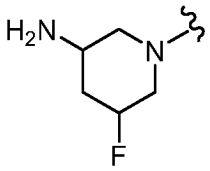
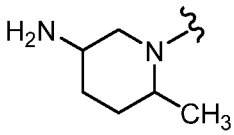
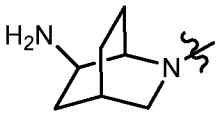
В некоторых вариантах осуществления $R_6$ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления $R_6$ представляет собой метил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления $R_6$ представляет собой $-(CH_2)_2C(=O)NH_2$. В некоторых вариантах осуществления $R_6$ представляет собой $-(CH_2)_2OH$. . В некоторых вариантах осуществления $R_6$ представляет собой $C(=O)C_{1-4}$ алкил. В определенных вариантах осуществления $R_6$ выбран из тех функциональных групп, которые показаны в примерах ниже.

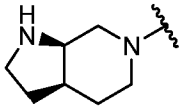
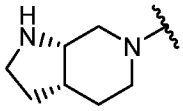
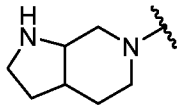
Как определено выше и описано в данном документе, $R_7$ представляет собой H, F, Cl, $C_{1-3}$алкил, $-NR_aR_a$, или $-NR_aC(=O)OR_b$. В некоторых вариантах осуществления $R_7$ представляет собой $NH_2$. В некоторых вариантах осуществления $R_7$ представляет собой F.

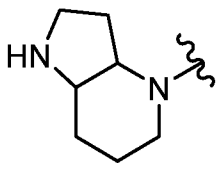
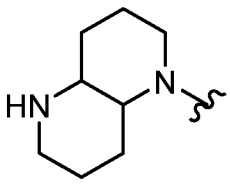
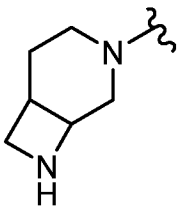
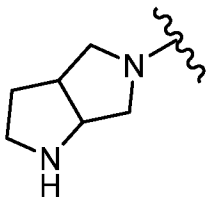
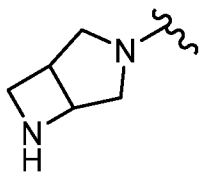
Как определено выше и описано в данном документе, $R_8$ представляет собой H, F, Cl, Br, или $C_{1-4}$ алкил, замещенный 0-5 $R_e$. В некоторых вариантах осуществления $R_8$ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления $R_8$ представляет собой $C_{1-3}$ алкил.

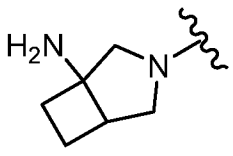
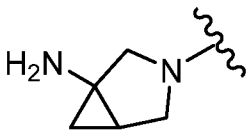
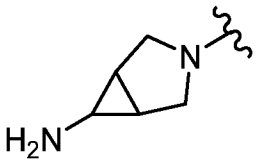
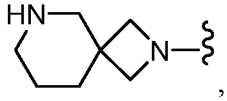
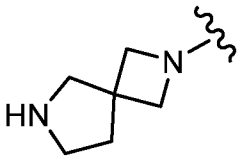
Как определено выше, кольцо A, включая его заместитель $R_7$, представляет собой

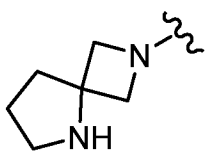
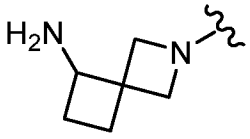
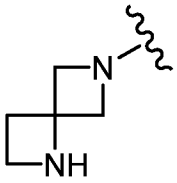
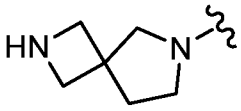
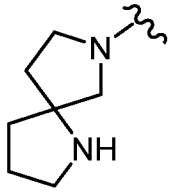
 ,  , ,  ,  ,

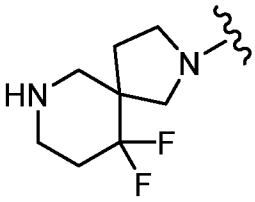
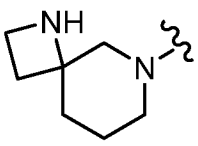
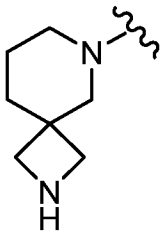
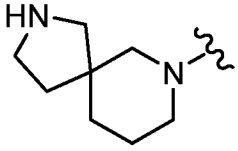
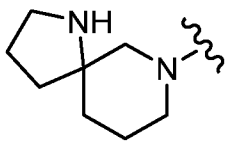
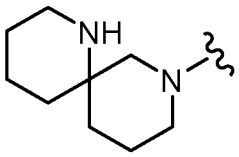
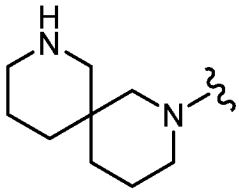
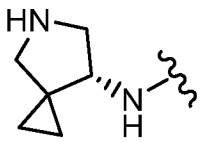
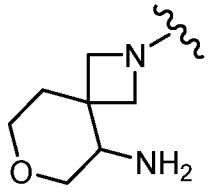
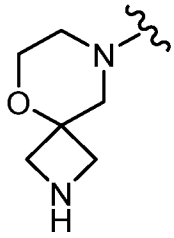
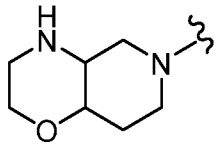
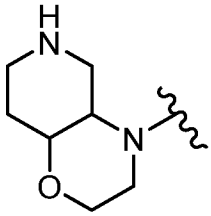
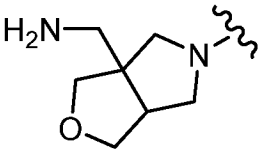
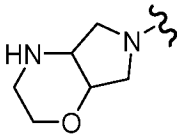
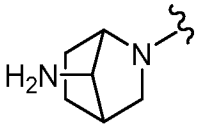
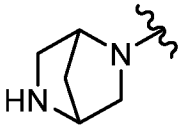
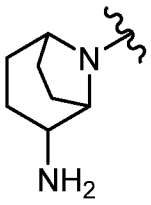
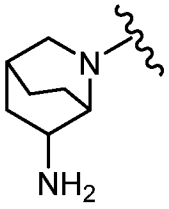
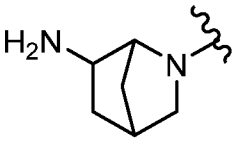
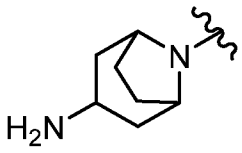
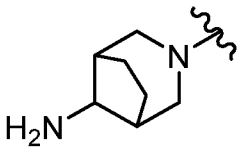
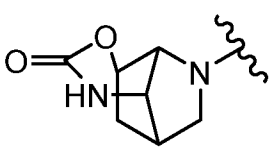
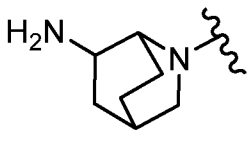
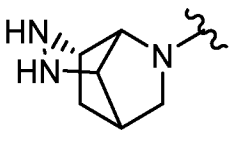
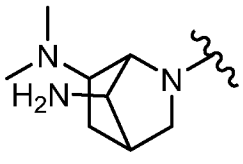
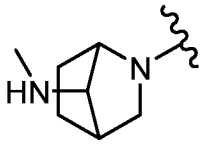
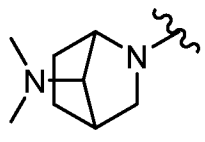
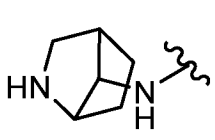
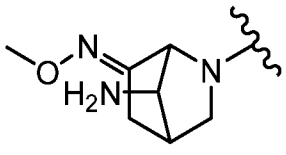
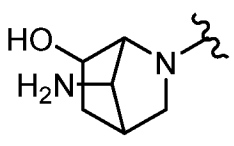
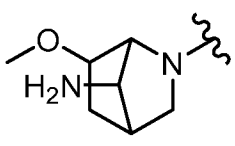
 ,  ,  или  .

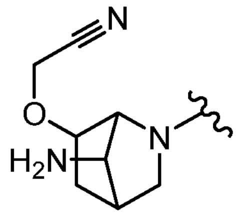
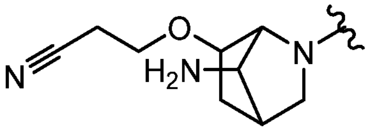
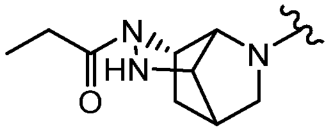
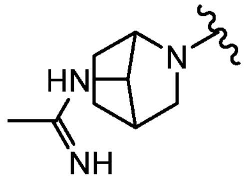
В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  ,

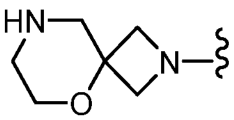
 ,  ,  ,  ,  ,

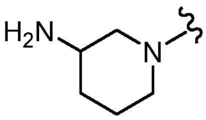
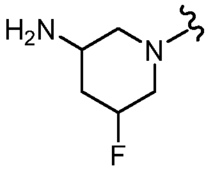
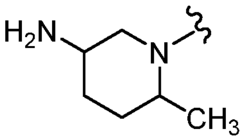
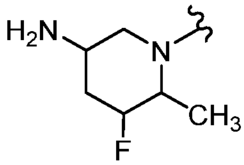
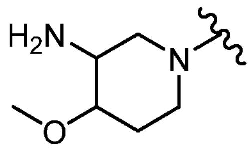
 ,  или  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  ,  ,

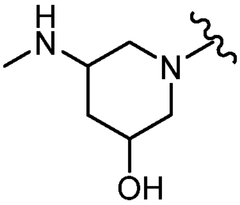
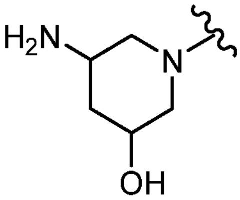
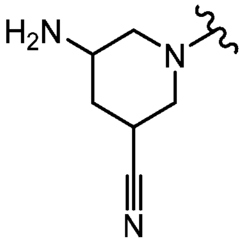
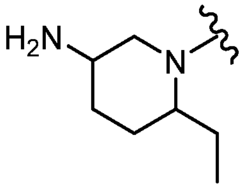
 ,  ,  ,  ,  ,

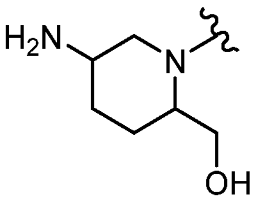
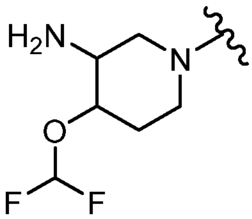
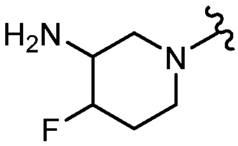
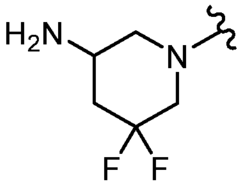
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  , или  . В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой  ,  ,  ,  ,  , или  . В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

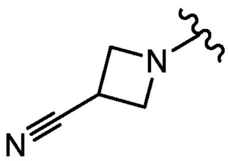
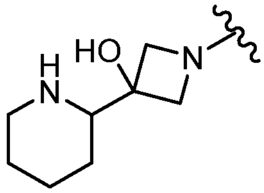
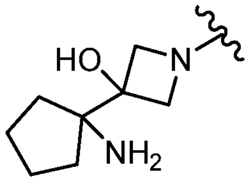
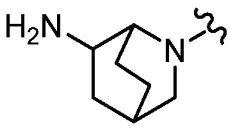
 ,  ,  ,  ,

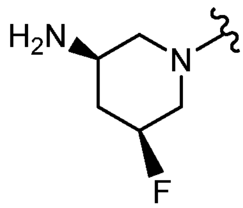
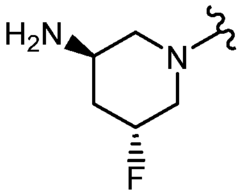
или  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

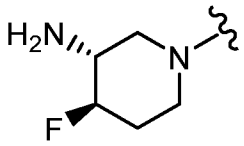
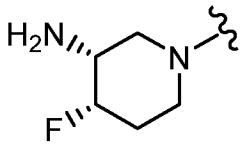
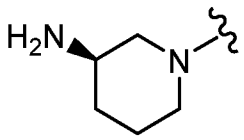
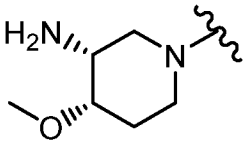
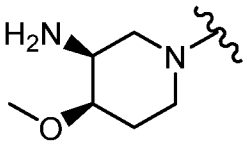
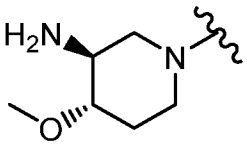
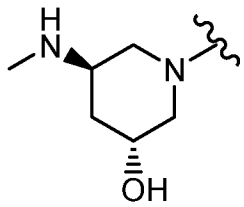
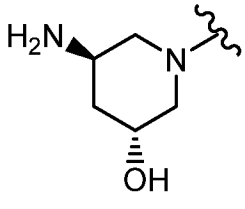
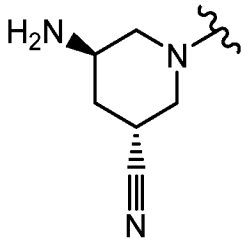
 ,  ,  ,  ,  ,

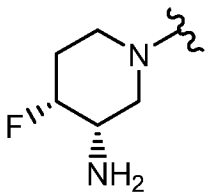
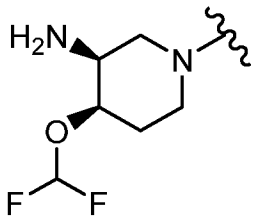
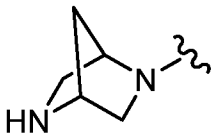
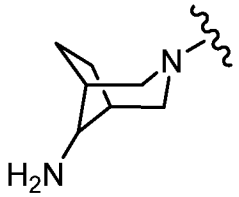
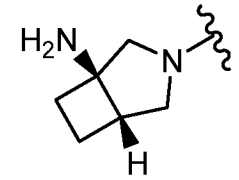
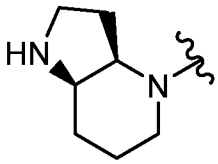
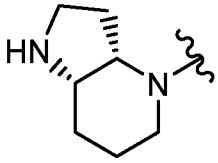
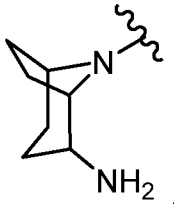
 ,  ,  ,  ,

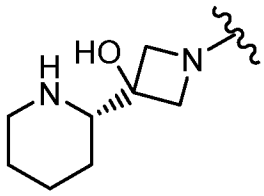
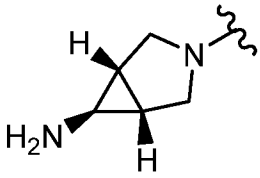
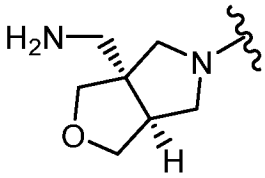
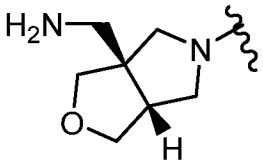
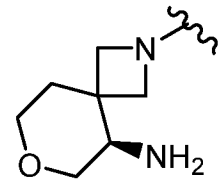
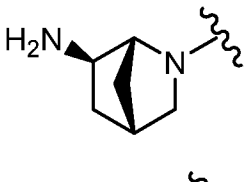
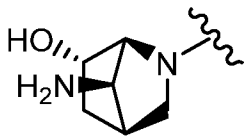
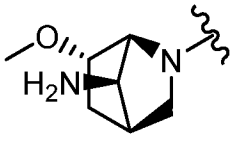
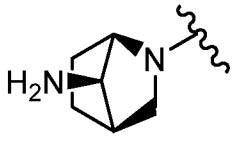
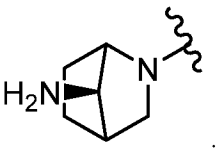
 ,  ,  ,  ,

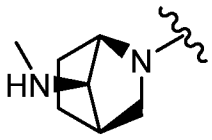
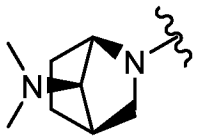
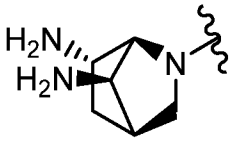
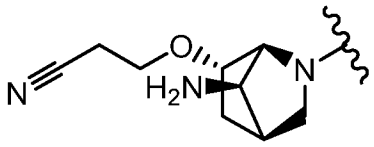
 ,  ,  , или  .

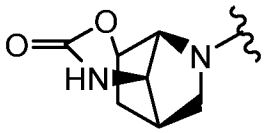
В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В

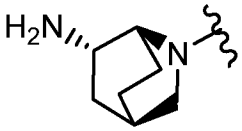
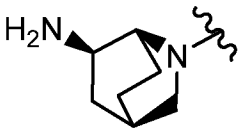
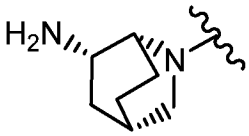
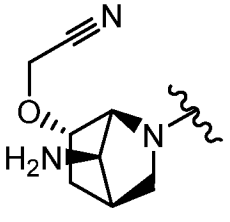
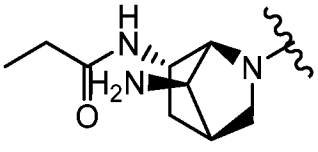
некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой . В

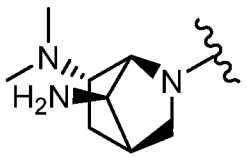
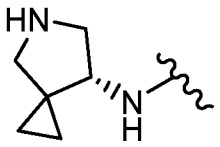
некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В

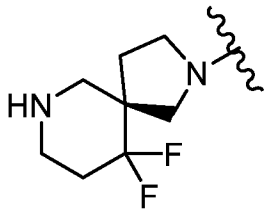
некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  .

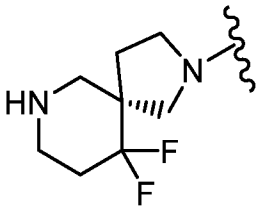
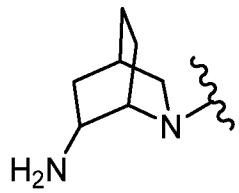
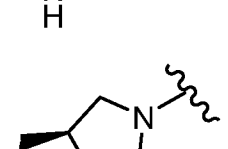
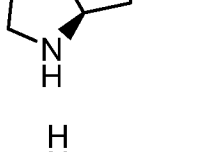
некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  .

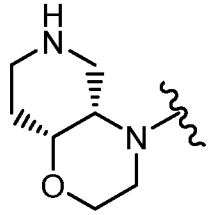
В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  .

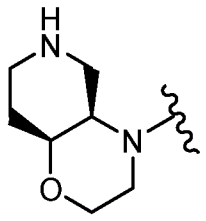
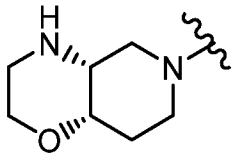
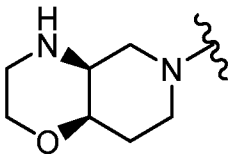
В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  .

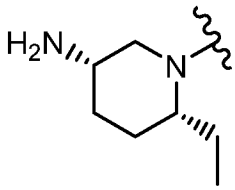
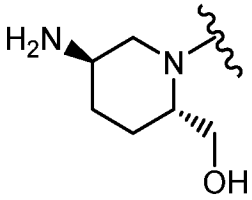
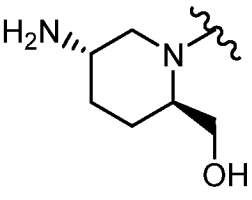
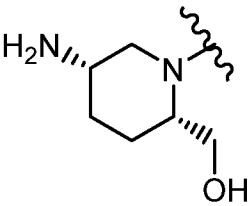
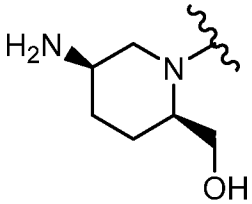
. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой  .

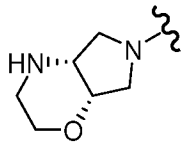
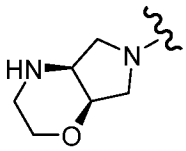
В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой  .

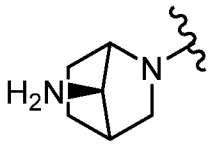
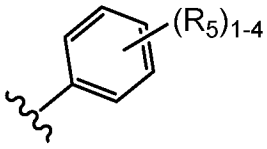
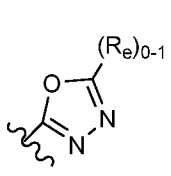
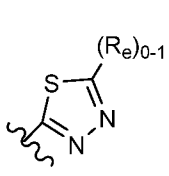
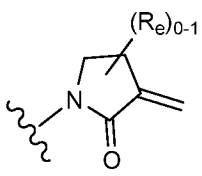
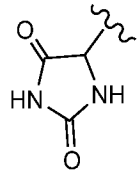
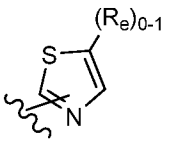
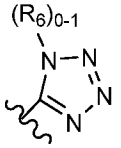
В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой  .

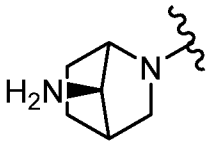
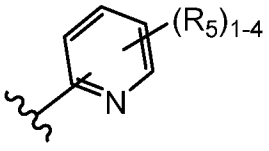
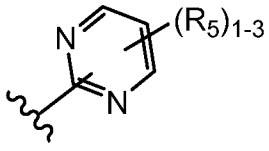
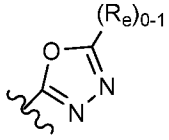
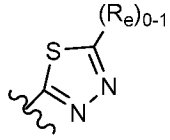
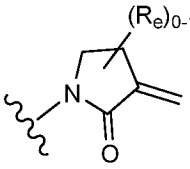
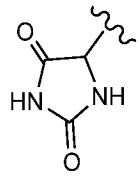
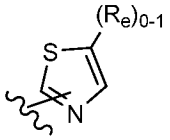
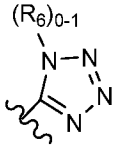
некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  .

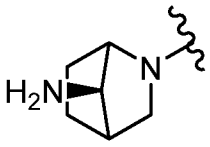
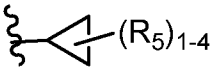
В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В

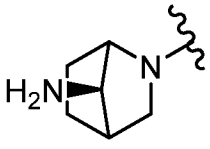
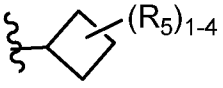
некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В определенных вариантах осуществления $R_4$ выбран из тех функциональных групп, которые показаны в примерах ниже.

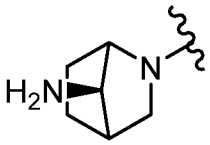
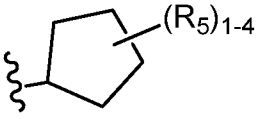
Как определено выше и описано в данном документе, r имеет значения от 0 до 4. В некоторых вариантах осуществления r равен 0. В некоторых вариантах осуществления r равен 1. В некоторых вариантах осуществления r равен 2. В некоторых вариантах осуществления r равен 3. В некоторых вариантах осуществления r равен 4.

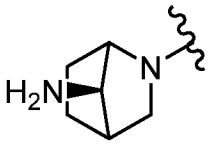
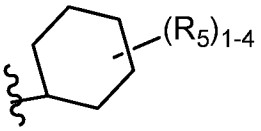
В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  , $R_1$ представляет собой $-CH_3$, $R_2$ представляет собой циклопропилметил, $R_3$ представляет собой H, F, или $–OCH_3$, $R_4$ представляет собой  , и $R_5$ представляет собой H, F, Cl, CN, $C_{1-4}$ алкил, $C_{1-4}$ алкил, замещенный OH, $NH_2$, и COOH, $SC_{1-4}$ алкил, $S(O)_2C_{1-4}$ алкил, $S(O)_2$NH-циклопропил, $-(CH_2)_{0-1}NHS(O)_2C_{1-4}$ алкил, $N(R_d)S(O)_2C_{2-4}$ алкенил, $-(CH_2)_{0-1}OH$, $OC_{1-4}$ алкил, $-(CH_2)_{0-1}NH_2$, $-(CH_2)_{0-1}NHC(=O)C_{1-4}$ алкил, $-NR_dC(=O)C_{2-4}$ алкенил, $-NHC(=O)C_{2-4}$алкинил, $-(CH_2)_{0-1}C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$алкил, $-NHC(=O)OC_{1-4}$алкил, $-NHC(=O)O(CH_2)_2OC_{1-4}$ алкил, $-NHC(=O)OCH_2$-циклопропил, $-NHC(=O)NH_2$, $C(=O)NHC_{1-4}$ алкил, $CONH(CH_2)_{1-2}C(=O)OH$, $-(CH_2)_{0-1}C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_{0-1}C(=O)NHC_{1-4}$ алкил, C(=O)NH-пиридин, $-C(=O)NH(CH_2)_2N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, $-C(=O)NH(CH_2)_2OH$, $-C(=O)NH(CH_2)_2S(O)_2C_{1-4}$ алкил, и $-OC(=O)C_{1-4}$ алкил,  ,  ,  ,  ,  или  .

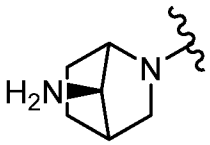
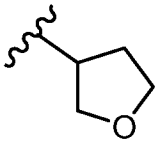
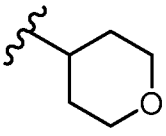
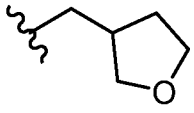
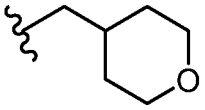
В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  , $R_1$ представляет собой -$CH_3$, $R_2$ представляет собой циклопропилметил, $R_3$ представляет собой H, F, или –$OCH_3$, $R_5$ представляет собой  или  , и $R_5$ представляет собой H, F, Cl, CN, $C_{1-4}$ алкил, $C_{1-4}$ алкил, замещенный OH, $NH_2$, и COOH, $SC_{1-4}$ алкил, $S(O)_2C_{1-4}$ алкил, $S(O)_2$NH-циклопропил, -$(CH_2)_{0-1}NHS(O)_2C_{1-4}$ алкил, $N(R_d)S(O)_2C_{2-4}$ алкенил, -$(CH_2)_{0-1}$OH, $OC_{1-4}$ алкил, -$(CH_2)_{0-1}NH_2$, -$(CH_2)_{0-1}NHC(=O)C_{1-4}$ алкил, -$NR_dC(=O)C_{2-4}$ алкенил, -$NHC(=O)C_{2-4}$ алкинил, -$(CH_2)_{0-1}C(=O)OH$, -$C(=O)OC_{1-4}$ алкил, -$NHC(=O)OC_{1-4}$ алкил, -$NHC(=O)O(CH_2)_2OC_{1-4}$ алкил, -$NHC(=O)OCH_2$-циклопропил, -$NHC(=O)NH_2$, $C(=O)NHC_{1-4}$ алкил, $CONH(CH_2)_{1-2}C(=O)OH$, -$(CH_2)_{0-1}C(=O)NH_2$, -$(CH_2)_{0-1}C(=O)NHC_{1-4}$ алкил, C(=O)NH-пиридин, -$C(=O)NH(CH_2)_2N(C_{1-4}$алкил$)_2$, -$C(=O)NH(CH_2)_2OH$, -$C(=O)NH(CH_2)_2S(O)_2C_{1-4}$алкил, и -$OC(=O)C_{1-4}$алкил,  ,  ,  ,  ,  или  .

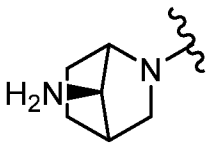
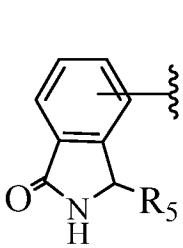
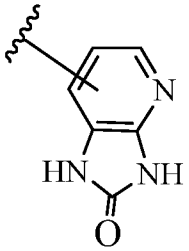
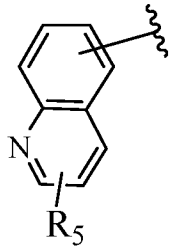
В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  , $R_1$ представляет собой -$CH_3$, $R_2$ представляет собой циклопропилметил, $R_3$ представляет собой H, F или –$OCH_3$, $R_4$ представляет собой  .

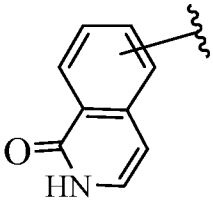
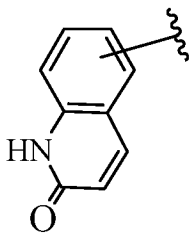
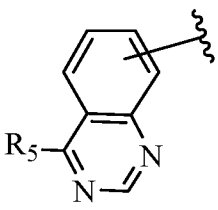
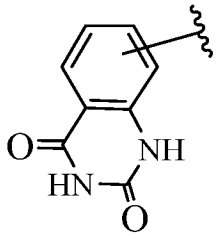
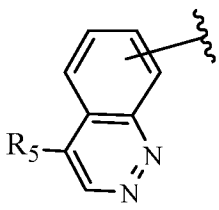
В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  , $R_1$ представляет собой -$CH_3$, $R_2$ представляет собой циклопропилметил, $R_3$ представляет собой H, F или –$OCH_3$, $R_4$ представляет собой  .

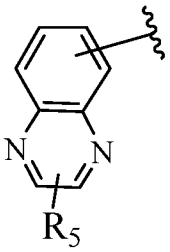
В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  , $R_1$ представляет собой -$CH_3$, $R_2$ представляет собой циклопропилметил, $R_3$ представляет собой H, F или –$OCH_3$, $R_4$ представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  , $R_1$ представляет собой -$CH_3$, $R_2$ представляет собой циклопропилметил, $R_3$ представляет собой H, F или –$OCH_3$, $R_4$ представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  , $R_1$ представляет собой -$CH_3$, $R_2$ представляет собой циклопропилметил, $R_3$ представляет собой H, F или –$OCH_3$, $R_4$ представляет собой  ,  ,  , и  .

В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  , $R_1$ представляет собой -$CH_3$, $R_2$ представляет собой циклопропилметил, $R_3$ представляет собой H, F или –$OCH_3$, $R_4$ представляет собой  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  или

 , и $R_5$ представляет собой H, F, $-C_{1-4}$алкил, –OH, $-OC_{1-3}$алкил и $-NHS(O)_2C_{2-4}$алкенил.

В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (I) выбрано из примеров, показанных ниже. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому соединению, описанному выше и в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому соединению, описанному выше и в данном документе, в изолированной форме.

## *4. <u>Применения, состав и введение</u>*

### *Фармацевтически приемлемые композиции*

Согласно другому варианту осуществления в настоящем изобретении предусматривается композиция, содержащая соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемое производное и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или несущую среду. Количество соединения в композициях по настоящему изобретению является таким, чтобы оно могло измеримо ингибировать PAD4 в биологическом образце или у пациента. В определенных вариантах осуществления количество соединения в композициях по данному изобретению является таким, которое эффективно для измеримого ингибирования PAD4 в биологическом образце или у пациента. В определенных вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению составлена для введения пациенту, нуждающемуся в такой композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению составлена для перорального введения пациенту.

Термин «субъект» в контексте данного документа применяется взаимозаменяемо с термином «пациент» и означает животное, предпочтительно, млекопитающее. В некоторых

вариантах осуществления субъект или пациент является человеком. В других вариантах осуществления субъект (или пациент) является субъектом-животным (или пациентом). В некоторых вариантах осуществления ветеринарный субъект-животное (или пациент) представляет собой собаку, кошку или лошадь.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или несущая среда» относится к нетоксичному носителю, адъюванту или несущей среде, который не нарушает фармакологическую активность соединения, с которым он составлен. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или несущие среды, которые могут применяться в композициях по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки, такие как альбумин сыворотки человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протамина сульфат, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрия карбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропиленовые блок-полимеры, полиэтиленгликоль и ланолин.

Композиции по настоящему изобретению могут быть введены перорально, парентерально, с помощью ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или через имплантированный резервуар. В контексте данного документа термин «парентеральный» включает подкожные, внутривенные, внутримышечные, внутрисуставные, внутрисиновиальные, внутригрудинные, интратекальные, внутрипеченочные, внутриочаговые и внутричерепные инъекции или методы инфузии. Предпочтительно, композиции вводят перорально, внутрибрюшинно или внутривенно. Стерильные формы для инъекций композиций по данному изобретению могут представлять собой водную или масляную суспензию. Эти суспензии могут быть составлены согласно методикам, известным в данной области, с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекций может также представлять собой стерильный раствор для инъекций или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут применяться, находятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно применяются в качестве растворителя или суспендирующей среды.

Для этой цели может применяться любое легкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, полезны при приготовлении препаратов для инъекций, так же как и натуральные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных видах. Эти масляные растворы или суспензии также могут содержать разбавитель или диспергатор на основе длинноцепочечного спирта, такой как карбоксиметилцеллюлоза или аналогичные диспергирующие агенты, которые обычно применяются в составлении фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включая эмульсии и суспензии. Другие обычно применяемые поверхностно-активные вещества, такие как Tween, Span и другие эмульгирующие агенты или усилители биодоступности, которые обычно применяются в производстве фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм, также могут применяться в целях получения лекарственных препаратов.

Фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению могут быть введены перорально в любой перорально приемлемой лекарственной форме, включая, но не ограничиваясь ими, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения обычно применяемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсул подходящие разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Когда для перорального применения требуются водные суспензии, активный ингредиент комбинируют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При желании также могут быть добавлены определенные подсластители, ароматизаторы или красители.

В качестве альтернативы, фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению могут быть введены в форме суппозиториев для ректального введения. Они могут быть приготовлены путем смешивания агента с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и поэтому будет плавиться в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Такие вещества включают масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению также могут быть введены местно, особенно когда цель лечения включает области или органы, легко доступные для местного применения, включая заболевания глаз, кожи или нижнего отдела

кишечного тракта. Подходящие составы для местного применения легко приготовить для каждой из этих областей или органов.

Местное применение для нижнего отдела кишечного тракта может быть осуществлено в форме ректальных суппозиториев (см. выше) или в форме, подходящей для клизмы. Также могут применяться трансдермальные пластыри для местного применения.

Для местного применения предложенные фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или более носителях. Носители для местного введения соединений по данному изобретению включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, жидкое вазелиновое масло, белое вазелиновое масло, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, соединение полиоксипропилена, эмульгирующий воск и воду. Альтернативно, предложенные фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в подходящего лосьона или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, сорбитан моностеарат, полисорбат 60, воск цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

Для офтальмологического применения предложенные фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в виде микронизированных суспензий в изотоническом стерильном физиологическом растворе с отрегулированным pH или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом стерильном физиологическом растворе с отрегулированным pH, либо с консервантом, таким как бензалкония хлорид, либо без него. Альтернативно, для офтальмологического применения фармацевтически приемлемые композиции могут быть приготовлены в виде мази, такой как вазелин.

Фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению также могут быть введены с помощью назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции получают согласно методикам, хорошо известным в области составления фармацевтических композиций, и могут быть получены в виде растворов в физиологическом растворе с применением бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для улучшения биодоступности, фторуглеродов и/или других обычных солюбилизирующих или диспергирующих агентов.

Наиболее предпочтительно, чтобы фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению были составлены для перорального введения. Такие составы могут вводиться с пищей или без нее. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые

композиции по данному изобретению вводятся без пищи. В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению вводятся с пищей.

Фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению могут вводиться людям и другим животным перорально, ректально, парентерально, внутригрудинно, интравагинально, внутрибрюшинно, местно (в виде порошков, мазей или капель), буккально в виде перорального или назального спрея, и тому подобное в зависимости от тяжести инфекции, подлежащей лечению. В определенных вариантах осуществления соединения по изобретению могут вводиться перорально или парентерально при уровнях доз от около 0,01 мг/кг до около 50 мг/кг и предпочтительно от около 1 мг/кг до около 25 мг/кг массы тела субъекта в день, один или более раз в день для получения желаемого терапевтического эффекта.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, но не ограничиваются ими, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активных соединений, жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в этой области, например, воду или другие растворители, солюбилизирующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое масло, арахисовое масло, кукурузное масло, масло проростков, оливковое масло, касторовое масло и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот сорбита, а также их смеси. Кроме инертных разбавителей, композиции для перорального введения могут также включать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки.

Препараты для инъекций, например, стерильные водные или масляные суспензии для инъекций, могут быть составлены в соответствии с известными в данной области способами с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекций также может быть стерильным раствором, суспензией или эмульсией для инъекций в нетоксичном, приемлемом для парентерального введения разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых сред и растворителей, которые могут применяться, находятся вода, раствор Рингера, растворители согласно требованиям фармакопеи США и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве

растворителя или суспендирующей среды обычно применяются стерильные нелетучие масла. Для этой цели может применяться любое легкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, в производстве препаратов для инъекций применяются жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Композиции для инъекций могут быть стерилизованы, например, фильтрацией через фильтр, удерживающий бактерии, или путем введения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекций перед применением.

Для продления действия соединения по настоящему изобретению зачастую целесообразно замедлить абсорбцию этого соединения из подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть осуществлено при помощи жидкой суспензии кристаллического или аморфного вещества со слабой растворимостью в воде. Тогда скорость абсорбции соединения зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Альтернативно, замедленная абсорбция соединения, введенного парентерально, осуществляется путем растворения или суспендирования этого соединения в масляном носителе. Формы депо для инъекций получают созданием микроинкапсулированных матриц соединения в биоразлагающихся полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения соединения и полимера, а также от природы конкретного применяемого полимера, можно контролировать скорость высвобождения соединения. Примеры других биоразлагающихся полимеров включают сложные поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Композиции депо для инъекций также получают включением соединения в липосомы или микроэмульсии, которые являются совместимыми с тканями организма.

Композиции для ректального или вагинального введения, предпочтительно, представляют собой суппозитории, которые могут быть получены путем смешивания соединений по данному изобретению с соответствующими не раздражающими вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиториев, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела, и поэтому плавятся в прямой кишке или полости влагалища и высвобождают активное соединение.

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешивается, по меньшей мере, с одним инертным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или фосфат

дикальция, и/или a) наполнителями или сухими разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота; b) связующими, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и гуммиарабик; c) увлажнителями, такими как глицерин; d) средствами для улучшения распадаемости, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; e) замедлителями растворения, такими как парафин; f) ускорителями абсорбции, такими как четвертичные аммониевые соединения; g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и глицерина моностеарат; h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина; и i) смазывающими агентами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, натрия лаурилсульфат, и их смесями. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма может также включать буферные агенты.

Твердые композиции такого же типа также могут применяться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, где применяются такие вспомогательные вещества как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области составления фармацевтических композиций. Они могут необязательно содержать замутняющие агенты и могут иметь такой состав, что активный компонент(ы) высвобождается только или преимущественно в определенной части кишечного тракта, необязательно замедленным образом. Примеры капсулирующих композиций, которые могут применяться, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции такого же типа могут также применяться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, где применяются такие вспомогательные вещества, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное.

Активные соединения могут также находиться в микроинкапсулированной форме с одним или более из вышеупомянутых вспомогательных веществ. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия, покрытия для контролирования высвобождения и другие покрытия, хорошо известные в области составления фармацевтических композиций. В таких твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано, по меньшей мере, с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы могут также включать, что

является обычной практикой, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например, таблетирующие смазывающие вещества и другие таблетирующие добавки, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы могут также содержать буферные агенты. Они могут необязательно содержать замутняющие агенты и также могут иметь такой состав, что активный компонент(ы) высвобождается только, или предпочтительно, в определенной части кишечного тракта, необязательно замедленным образом. Примеры капсулирующих композиций, которые могут применяться, включают полимерные вещества и воски.

Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения по настоящему изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, средства для ингаляции или пластыри. Активный компонент смешивается в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, при необходимости. Офтальмологический состав, ушные капли и глазные капли также подразумеваются входящими в объем настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение подразумевает применение трансдермальных пластырей, которые имеют дополнительное преимущество обеспечения контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы могут быть получены путем растворения или распределения соединения в соответствующей среде. Могут также применяться усилители абсорбции для увеличения потока соединения через кожу. Скорость может контролироваться либо за счет обеспечения мембраны, контролирующей скорость, либо за счет диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Количество соединений по настоящему изобретению, которое может быть объединено с веществами-носителями для получения композиции в единичной дозированной форме, будет варьироваться в зависимости от пациента, который подлежит лечению, конкретного способа введения. Предпочтительно, предлагаемые композиции должны быть составлены таким образом, чтобы пациенту, получающему эти композиции, можно было вводить дозу ингибитора от 0,01 до 100 мг/кг массы тела/день.

Соединение по настоящему изобретению может быть введено отдельно или в комбинации с одним или более другими терапевтическими соединениями, возможна комбинированная терапия в форме фиксированных комбинаций или в форме введения соединения по настоящему изобретению и одного или более других терапевтических соединений поочередно или введения независимо друг от друга, или в форме комбинированного введения фиксированных комбинаций и одного или более других терапевтических

соединений. Примеры других таких терапевтических агентов включают кортикостероиды, ролипрам, кальфостин, цитокин-подавляющие противовоспалительные лекарственные средства (CSAID), интерлейкин-10, глюкокортикоиды, салицилаты, оксид азота и другие иммунодепрессанты; ингибиторы ядерной транслокации, такие как деоксиспергуалин (DSG); нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID), такие как ибупрофен, целекоксиб и рофекоксиб; стероиды, такие как преднизон или дексаметазон; противовирусные агенты, такие как абакавир; антипролиферативные агенты, такие как метотрексат, лефлуномид, FK506 (такролимус, Програф); цитотоксические лекарственные средства, такие как азатиприн и циклофосфамид; ингибиторы TNF-$\alpha$, такие как тенидап, антитела против TNF или растворимый рецептор TNF, и рапамицин (сиролимус или Рапамун) или их производные. Соединение по настоящему изобретению помимо или в дополнение может вводиться, в частности, для терапии опухолей в комбинации с химиотерапией, лучевой терапией, иммунотерапией, фототерапией, хирургическим вмешательством или их комбинацией. В равной степени возможна длительная терапия, как и адъювантная терапия, в контексте других лечебных стратегий, как описано выше. Другими возможными методиками лечения являются терапия для поддержания состояния пациента после регрессии опухоли или даже химиопрофилактическая терапия, например, у пациентов из группы риска.

Эти дополнительные агенты могут вводиться отдельно от композиции, содержащей соединение по изобретению, как часть режима множественного дозирования. Альтернативно, эти агенты могут быть частью единичной лекарственной формы, смешанной вместе с соединением по данному изобретению в единичной композиции. При введении как части режима множественного дозирования два активных агента могут быть введены одновременно, последовательно или в течение определенного периода времени от одного до другого, обычно в пределах пяти часов относительно друг друга.

В контексте данного документа термины «комбинация», «комбинированный» и родственные термины относятся к одновременному или последовательному введению терапевтических агентов в соответствии с данным изобретением. Например, соединение по настоящему изобретению может быть введено с другим терапевтическим агентом одновременно или последовательно в отдельных единичных дозированных лекарственных формах или вместе в одной единичной дозированной лекарственной форме. Соответственно, настоящее изобретение относится к единичной дозированной лекарственной форме, содержащей соединение по настоящему изобретению,

дополнительный терапевтический агент и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или несущую среду.

Количество как соединения по настоящему изобретению, так и дополнительного терапевтического агента (в тех композициях, которые содержат дополнительный терапевтический агент, как описано выше), которые могут быть объединены с веществами-носителями для получения единичной дозированной лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от хозяина, подлежащего лечению, и конкретного режима введения. Является предпочтительным, чтобы композиции по настоящему изобретению были составлены таким образом, чтобы можно было вводить дозу от 0,01 до 100 мг/кг массы тела/день соединения по настоящему изобретению.

В тех композициях, которые содержат дополнительный терапевтический агент, этот дополнительный терапевтический агент и соединение по настоящему изобретению могут действовать синергетически. Следовательно, количество дополнительного терапевтического агента в таких композициях будет меньше, чем количество, требуемое при монотерапии с применением только этого терапевтического агента.

Количество дополнительного терапевтического агента, присутствующего в композициях по настоящему изобретению, будет не более, чем количество, которое обычно вводится в композиции, содержащей этот терапевтический агент в качестве единственного активного агента. Предпочтительно, количество дополнительного терапевтического агента в раскрытых здесь композициях будет находиться в диапазоне от около 50% до 100% от количества, обычно присутствующего в композиции, содержащей этот агент в качестве единственного терапевтически активного агента.

Также следует понимать, что конкретная дозировка и схема лечения для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственного средства и заключение лечащего врача и тяжесть конкретного заболевания, которое подлежит лечению. Количество соединения по настоящему изобретению в композиции также будет зависеть от конкретного соединения в композиции.

***Применения соединений и фармацевтически приемлемых композиций***

Описанные здесь соединения и композиции полезны, в общем, для ингибирования PAD4.

Активность соединения, применяемого в данном изобретении в качестве ингибитора PAD4, может быть проанализирована *in vitro*, *in vivo* или в клеточной линии. Анализы *in vitro*

включают анализы, которые определяют ингибирование PAD4. Конкретные условия для биологического испытания соединения, применяемого в данном изобретении в качестве ингибитора PAD4, изложены в примерах ниже. В некоторых вариантах осуществления предоставленное соединение избирательно ингибирует PAD4 по сравнению с PAD2.

В контексте данного документа термины «терапия», «лечить» и «лечение» относятся к регрессии, облегчению, отсрочке начала или ингибированию развития заболевания или нарушения или одного или более их симптомов, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления лечение может назначаться после развития одного или более симптомов. В других вариантах осуществления лечение может назначаться при отсутствии симптомов. Например, лечение может быть назначено пациенту, имеющему факторы риска, до появления симптомов (например, в свете симптомов в анамнезе и/или в свете генетических или других факторов восприимчивости). Лечение также может быть продолжено после исчезновения симптомов, например, для предотвращения или отсрочки их повторного проявления.

Предлагаемые соединения являются ингибиторами PAD4 и поэтому являются полезными для лечения одного или более нарушений, связанных с активностью PAD4. Таким образом, в определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения опосредованного PAD4 нарушения, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в этом, соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции.

В одном варианте осуществления опосредованное PAD4 нарушение представляет собой заболевание, состояние или нарушение, опосредованное неадекватной активностью PAD4. В некоторых вариантах осуществления опосредованное PAD4 нарушение выбрано из группы, состоящей из ревматоидного артрита, васкулита, системной красной волчанки, язвенного колита, рака, муковисцидоза, астмы, кожной красной волчанки и псориаза. В дополнительном варианте осуществления нарушение, опосредованное неадекватной активностью PAD4, представляет собой ревматоидный артрит. В дополнительном варианте осуществления нарушение, опосредованное неадекватной активностью PAD4, представляет собой системную волчанку. В дополнительном варианте осуществления нарушение, опосредованное неадекватной активностью PAD4, представляет собой васкулит. В дополнительном варианте осуществления нарушение, опосредованное неадекватной активностью PAD4, представляет собой кожную красную волчанку. В дополнительном варианте осуществления нарушение, опосредованное неадекватной активностью PAD4, представляет собой псориаз.

В одном варианте осуществления предложен способ лечения ревматоидного артрита, васкулита, системной красной волчанки, язвенного колита, рака, муковисцидоза, астмы, кожной красной волчанки или псориаза, который включает введение субъекту-человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективное количество предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления предложен способ лечения ревматоидного артрита, который включает введение субъекту-человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления предложен способ лечения системной волчанки, который включает введение субъекту-человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления предложен способ лечения васкулита, который включает введение субъекту-человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления предложен способ лечения кожной красной волчанки, который включает введение субъекту-человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления предложен способ лечения псориаза, который включает введение субъекту-человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления опосредованное PAD4 нарушение выбрано из группы, состоящей из кислотно-индуцированного повреждения легких, акне (PAPA), острого лимфоцитарного лейкоза, острого респираторного дистресс-синдрома, болезни Аддисона, гиперплазии надпочечников, недостаточности коры надпочечников, старения, СПИДа, алкогольного гепатита, алкогольной болезни печени, аллерген-индуцированной астмы, аллергического бронхолегочного аспергиллеза, аллергического конъюнктивита, алопеции, болезни Альцгеймера, амилоидоза, бокового амиотрофического склероза и потери веса, стенокардии, ангионевротического отека, ангидротической эктодермальной дисплазии-ID, анкилозирующего спондилита, воспаления переднего сегмента, антифосфолипидного синдрома, афтозного стоматита, аппендицита, артрита, астмы, атеросклероза, атопического дерматита, аутоиммунных заболеваний, аутоиммунного гепатита, воспаления, вызванного пчелиным укусом, болезни Бехчета, синдрома Бехчета, паралича Белла, бериллиоза, синдрома Блау, боли в костях, бронхиолита, ожогов, бурсита,

онкологического заболевания, гипертрофии сердца, синдрома запястного канала, катаболических нарушений, катаракт, церебральной аневризмы, воспаления, вызванного химическим раздражителем, хориоретинита, хронической сердечной недостаточности, хронического заболевания легких недоношенных, хронического лимфолейкоза, хронической обструктивной болезни легких, колита, комплексного регионального болевого синдрома, заболевания соединительной ткани, язвы роговицы, болезни Крона, криопирин-ассоциированных периодических синдромов, криптококкоза, муковисцидоза, дефицита антагониста рецептора интерлейкина-1 (DIRA), дерматита, эндотоксемии при дерматите, дерматомиозита, диффузной глиомы ствола головного мозга, эндометриоза, эндотоксемии, эпикондилита, эритробластопении, семейной амилоидной полинейропатии, семейной холодовой крапивницы, семейной средиземноморской лихорадки, задержки развития плода, глаукомы, гломерулярной болезни, гломерулярного нефрита, подагры, подагрического артрита, заболевания «трансплантат против хозяина», заболеваний желудочно-кишечного тракта, черепно-мозговой травмы, головной боли, потери слуха, болезни сердца, гемолитической анемии, пурпуры Геноха-Шенлейна, гепатита, синдрома наследственной периодической лихорадки, опоясывающего герпеса и простого герпеса, ВИЧ-1, болезни Ходжкина, болезни Хантингтона, болезни гиалиновых мембран, гипераммониемии, гиперкальциемии, гиперхолестеринемии, гипериммуноглобулинемии D с рецидивирующей лихорадкой (HIDS), гипопластических и других анемий, гипопластической анемии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, синдрома недержания пигмента, инфекционного мононуклеоза, воспалительного заболевания кишечника, воспалительного заболевания легких, воспалительной нейропатии, воспалительной боли, воспаления, вызванного укусами насекомых, ирита, воспаления, вызванного раздражающим веществом, синдрома ишемии/реперфузии, ювенильного ревматоидного артрита, кератита, заболевания почек, повреждения почек, вызванного паразитарными инфекциями, профилактики отторжения трансплантата почки, лептоспироза, лейкоза, синдрома Лёффлера, повреждения легких, волчанки, волчаночного нефрита, лимфомы, менингита, мезотелиомы, смешанного заболевания соединительной ткани, синдрома Макла-Уэллса (крапивница, глухота, амилоидоз), множественного склероза, мышечной атрофии, мышечной дистрофии, миастении gravis, миокардита, грибовидного микоза, миелодиспластического синдрома, миозита, синусита, некротического энтероколита, мультисистемного воспалительного заболевания неонатального возраста (NOMID), нефротического синдрома, неврита, нейропатологических заболеваний, неаллерген-индуцированной астмы, ожирения, глазной

аллергии, неврита зрительного нерва, трансплантации органов, остеоартрита, среднего отита, болезни Педжета, боли, панкреатита, болезни Паркинсона, пузырчатки, перикардита, периодической лихорадки, периодонтита, перитонеального эндометриоза, коклюша, фарингита и аденита (синдром PFAPA), воспаления, вызванного раздражением растениями, пневмонии, пневмонита, пневмоцистной инфекции, воспаления, вызванного ядовитым сумахом/маслом урушиол, узелкового полиартериита, полихондрита, поликистозного заболевания почек, полимиозита, псориаза, психосоциальных стрессовых заболеваний, болезни легких, легочной гипертензии, фиброза легких, гангренозной пиодермии, гнойного стерильного артрита, почечной недостаточности, заболевания сетчатки, ревматического кардита, ревматического заболевания, ревматоидного артрита, саркоидоза, себореи, сепсиса, острой боли, серповидно-клеточной анемии, заболевания, вызванного кремнеземом, синдрома Шегрена, кожных заболеваний, апноэ во сне, солидных опухолей, травмы спинного мозга, синдрома Стивенса-Джонсона, инсульта, субарахноидального кровоизлияния, солнечного ожога, темпорального артериита, теносиновита, тромбоцитопении, тиреоидита, трансплантации ткани, синдрома периодической лихорадки, связанного с рецептором TNF (TRAPS), токсоплазмоза, трансплантации, черепно-мозговой травмы, туберкулеза, сахарного диабета 1 типа, сахарного диабета 2 типа, язвенного колита, крапивницы, увеита и гранулематоза Вегенера.

В одном варианте осуществления изобретение относится к предложенному соединению или его фармацевтически приемлемой соли для применения в терапии. В другом варианте осуществления изобретение относится к предложенному соединению или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении нарушения, опосредованного неадекватной активностью PAD4. В другом варианте осуществления изобретение относится к предложенному соединению или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении ревматоидного артрита, васкулита, системной красной волчанки, язвенного колита, рака, муковисцидоза, астмы, кожной красной волчанки или псориаза. В другом варианте осуществления изобретение относится к предложенному соединению или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении ревматоидного артрита. В другом варианте осуществления изобретение относится к предложенному соединению или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении системной красной волчанки. В другом варианте осуществления изобретение относится к предложенному соединению или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении васкулита. В другом варианте осуществления изобретение относится к предложенному соединению или его

фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении кожной красной волчанки. В другом варианте осуществления изобретение относится к предложенному соединению или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении псориаза. В другом варианте осуществления изобретение относится к применению предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для применения при лечении нарушения, опосредованного неадекватной активностью PAD4. В другом варианте осуществления изобретение относится к применению предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения ревматоидного артрита, васкулита, системной красной волчанки, язвенного колита, рака, муковисцидоза, астмы, кожной красной волчанки или псориаза. В другом варианте осуществления изобретение относится к применению предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для применения при лечении ревматоидного артрита. В другом варианте осуществления изобретение относится к применению предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для применения при лечении системной красной волчанки. В другом варианте осуществления изобретение относится к применению предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для применения при лечении васкулита. В другом варианте осуществления изобретение относится к применению предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для применения при лечении кожной красной волчанки. В другом варианте осуществления изобретение относится к применению предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для применения при лечении псориаза. В дополнительном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения или профилактики нарушения, опосредованного неадекватной активностью PAD4, содержащей предложенное соединение или его фармацевтически приемлемую соль. В дополнительном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения или профилактики ревматоидного артрита, васкулита, системной красной волчанки, язвенного колита, рака, кистозного фиброза, астмы, кожной красной волчанки или псориаза, содержащей предложенное соединение или его фармацевтически приемлемую соль. В дополнительном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения или профилактики ревматоидного артрита, содержащей предложенное соединение или его фармацевтически

приемлемую соль. В дополнительном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения или профилактики системной красной волчанки, содержащей предложенное соединение или его фармацевтически приемлемую соль. В дополнительном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения или профилактики васкулита, содержащей предложенное соединение или его фармацевтически приемлемую соль. В дополнительном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения или профилактики кожной красной волчанки, содержащей предложенное соединение или его фармацевтически приемлемую соль. В дополнительном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения или профилактики псориаза, содержащей предложенное соединение или его фармацевтически приемлемую соль.

Все отличительные особенности каждого из аспектов данного изобретения применимы ко всем другим аспектам соответствующим образом.

Для более полного понимания описанного здесь изобретения представлены следующие примеры. Следует понимать, что эти примеры предназначены только для иллюстративных целей и не должны рассматриваться как ограничивающие данное изобретение каким-либо образом.

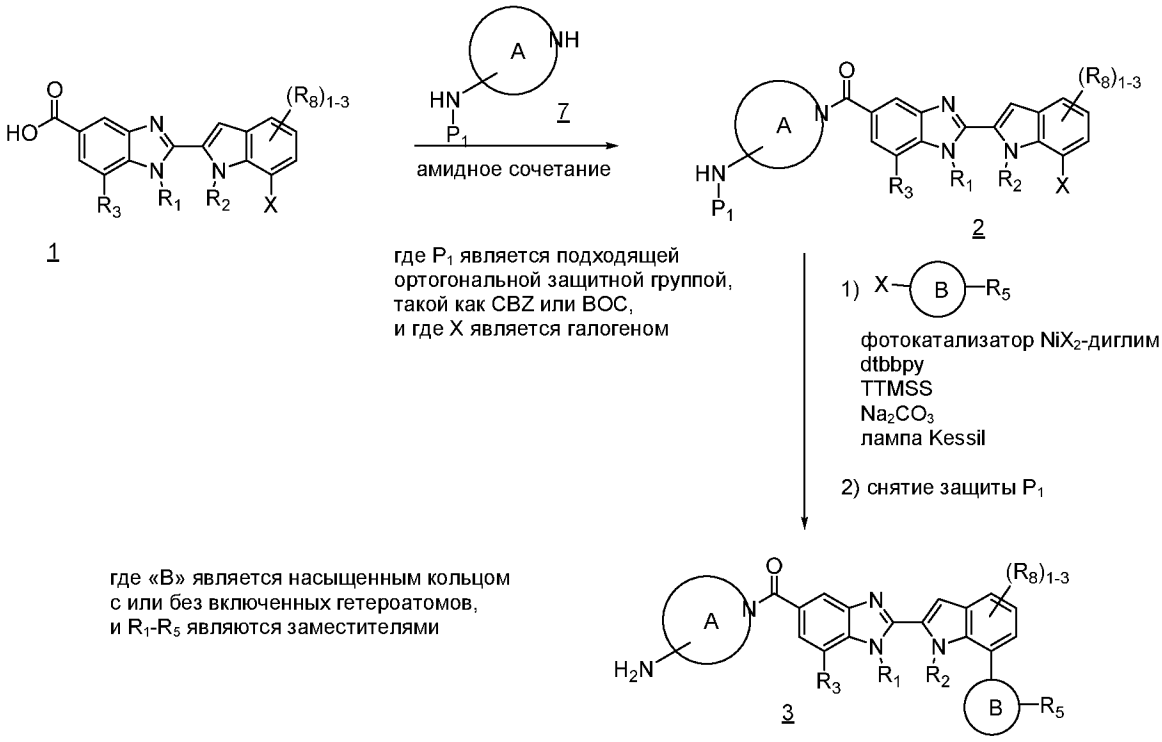
Как показано в примерах ниже, в некоторых примерных вариантах осуществления соединения получены в соответствии со следующими общими способами. Следует принимать во внимание, что, хотя общие способы описывают синтез определенных соединений по настоящему изобретению, следующие общие способы и другие способы, известные специалисту средней квалификации в данной области, могут быть применены ко всем соединениям и подклассам и видам каждого из этих соединений, как описано в настоящем документе.

## Схемы синтеза

Нижеследующие схемы поясняют синтез приведенных в качестве примеров соединений, воплощенных в этой заявке.

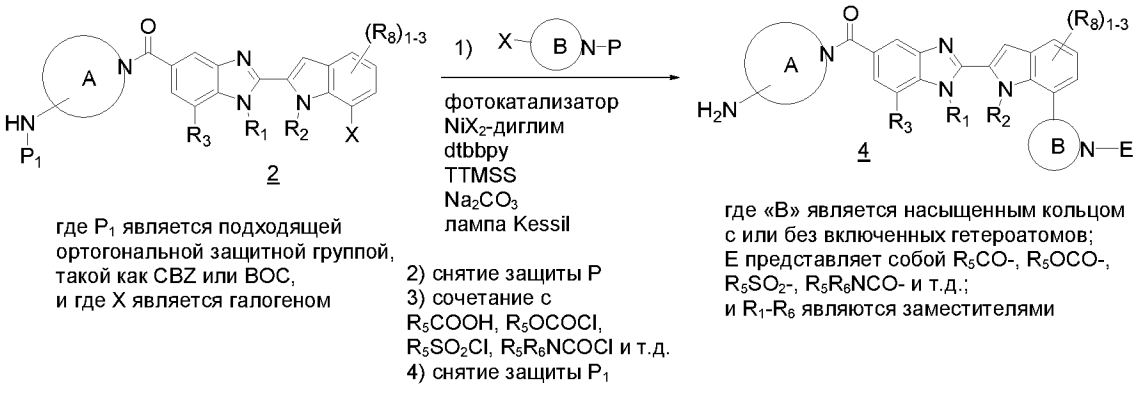
Для синтеза соединений с применением фотохимических окислительно-восстановительных реакций см. Схему 6.

Схема 6




Для синтеза соединений, включающего фотохимические окислительно-восстановительные реакции циклических, бициклических или трициклических защищенных аминов с последующим снятием защиты и последующим сочетанием, см. Схему 7. Следует отметить, что циклический амин, применяемый на стадии фотоокисления, также может быть в полностью обработанной форме, не требующей последующих стадий удаления защиты и сочетания.

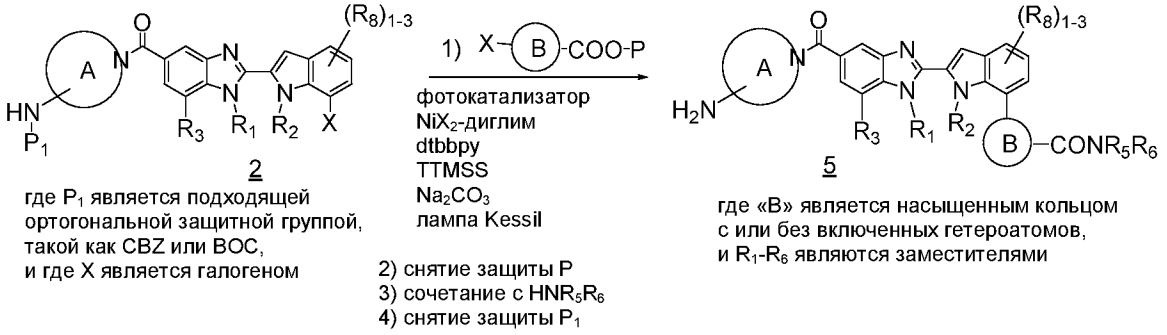
Схема 7




Для синтеза соединений, включающего фотохимические окислительно-восстановительные реакции циклических, бициклических или трициклических защищенных карбоновых

кислот (например, сложных эфиров) с последующим снятием защиты и последующим сочетанием, см. Схему 8. Следует отметить, что циклическая карбоновая кислота, применяемая на стадии фотоокисления, также может быть в полностью дериватизированной форме, не требующей последующих стадий удаления защиты и сочетания.

Схема 8

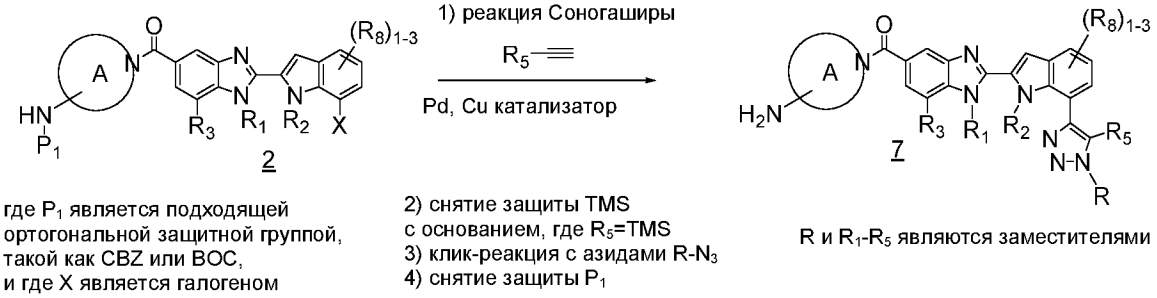



Для синтеза соединений, включающего реакции сочетания Сузуки, Стилла или другие ароматические реакции кросс-сочетания, см. Схему 9.

Схема 9

Для синтеза 1,2,3-триазолов, см. Схему 10.

Схема 10




2

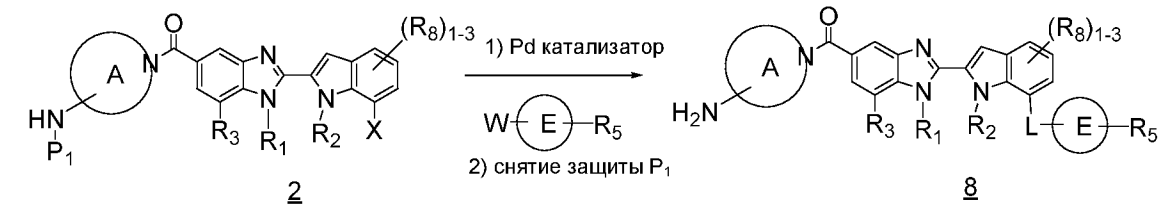
где $P_1$ является подходящей ортогональной защитной группой, такой как CBZ или BOC, и где X является галогеном

7

R и $R_1$-$R_5$ являются заместителями

Для синтеза сопряженных продуктов реакции Бухвальда, см. Схему 11.

Схема 11



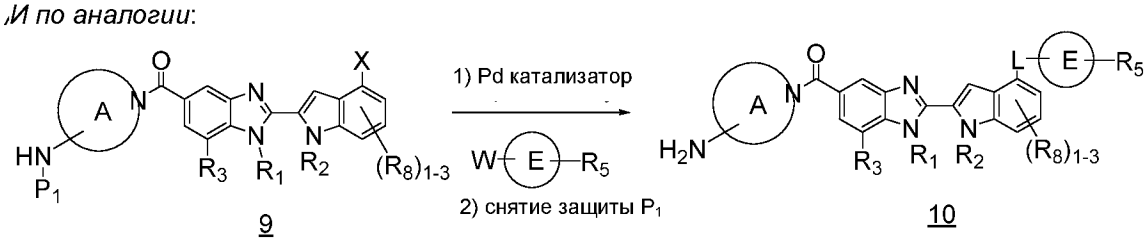

2

где $P_1$ является подходящей ортогональной защитной группой, такой как CBZ или BOC, и где X является галогеном

E является моноциклическим или бициклическим ароматическим или частично гетероароматическим кольцом и W= -NHR или -OH или -SH

8

*И по аналогии*:

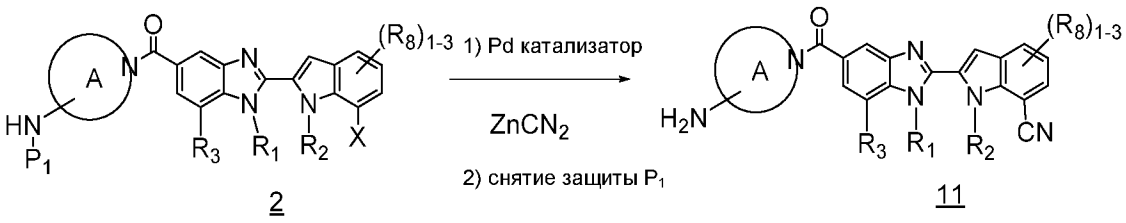



9

10

Для синтеза продуктов, сопряженных с нитрилом, см. Схему 12. Нитрил впоследствии может быть преобразован во многие другие функциональные группы, известные специалисту в данной области.

Схема 12




2 11

где $P_1$ является подходящей ортогональной защитной группой, такой как CBZ или BOC, и где X является галогеном

$R_1$-$R_4$ являются заместителями

## VI. ПРИМЕРЫ

Нижеследующие Примеры предлагаются в качестве иллюстративных, как частичный объем и конкретные варианты осуществления изобретения и не предназначены для ограничения объема изобретения. Сокращения и химические символы имеют свое общепринятое и стандартное значение, если не указано иное. Если не указано иное, описанные здесь соединения были получены, выделены и охарактеризованы с применением схем и других описанных здесь способов или могут быть получены с применением аналогичных.

| | |
|---|---|
| AcOH или HOAc | уксусная кислота |
| ACN | ацетонитрил |
| Alk | алкил |
| $AlMe_3$ | триметилалюминий |
| $BBr_3$ | трибромид бора |
| Bn | бензил |
| Boc | *трет*-бутилоксикарбонил |
| BOP реагент | бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфоний гексафторфосфат |
| Bu | бутил |
| *i*-Bu | изобутил |
| *t*-Bu | *трет*-бутил |
| *t*-BuOH | *трет*-бутанол |

| | |
|---|---|
| Cbz | карбобензилокси |
| $CDCl_3$ | дейтерохлороформ |
| $CD_3OD$ | дейтерометанол |
| $CH_2Cl_2$ | дихлорметан |
| $CH_3CN$ | ацетонитрил |
| $CHCl_3$ | хлороформ |
| DCM | дихлорметан |
| DIEA, DIPEA или основание Хунига | диизопропилэтиламин |
| DMF | диметилформамид |
| DMSO | диметилсульфоксид |
| Et | этил |
| $Et_3N$ или TEA | триэтиламин |
| $Et_2O$ | диэтиловый эфир |
| EtOAc | этилацетат |
| EtOH | этанол |
| HATU | 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат |
| HCl | хлористоводородная кислота |
| HPLC | высокоэффективная жидкостная хроматография |
| $Ir(dF(CF_3)ppy)_2(dtbbpy)PF_6$ | (4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-(5-трифторметил-2-пиридинил-kN)фенил-kC]иридий (III) гексафторфосфат |
| $K_2CO_3$ | карбонат калия |
| $K_2HPO_4$ | гидрофосфат калия |
| $K_3PO_4$ | гидрофосфат калия, трехосновный |
| LCMS | жидкостная хроматомасс-спектрометрия |
| LiHMDS | бис(триметилсилил)амид лития |
| LG | уходящая группа |
| Me | метил |
| MeOH | метанол |
| $MgSO_4$ | сульфат магния |

| | |
|---|---|
| MsOH или MSA | метилсульфоновая кислота |
| NaCl | хлорид натрия |
| $Na_2CO_3$ | карбонат натрия |
| $NaHCO_3$ | бикарбонат натрия |
| NaOH | гидроксид натрия |
| $Na_2SO_4$ | сульфат натрия |
| $NH_3$ | аммиак |
| $NH_4Cl$ | хлорид аммония |
| $NH_4OAc$ | ацетат аммония |
| $Pd(OAc)_2$ | палладия (II) ацетат |
| $Pd(dppf)Cl_2$ | [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) дихлорид |
| $Pd(PPh_3)_4$ | тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) |
| PG | защитная группа |
| Ph | фенил |
| Pr | пропил |
| *i*-Pr | изопропил |
| *i*-PrOH или IPA | изопропанол |
| Rt | время удерживания |
| $SiO_2$ | оксид кремния |
| Si-пиридин | SiliaBond©-пиридин |
| SFC | сверхкритическая жидкостная хроматография |
| TBAI | тетрабутиламмония иодид |
| TEA | триэтиламин |
| TFA | трифторуксусная кислота |
| TFAA | трифторуксусный ангидрид |
| THF | тетрагидрофуран |
| $TiCl_4$ | тетрахлорид титана |
| T3P | 1-пропанфосфоновой кислоты циклический ангидрид |

**Описание аналитических методов ЖХ-МС:**

Метод 1: колонка: Waters XBridge C18, 2.1 мм x 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% B до 100% B за 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% B; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм).

Метод 2: колонка: Waters XBridge C18, 2.1 мм x 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% B до 100% B за 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% B; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм).

Метод A: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN:вода с 10 мМ $NH_4OAc$; подвижная фаза B: 95:5 ACN:вода с 10 мМ $NH_4OAc$; температура: 50°C; градиент: 0-100% B за 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% B; скорость потока: 1.11 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

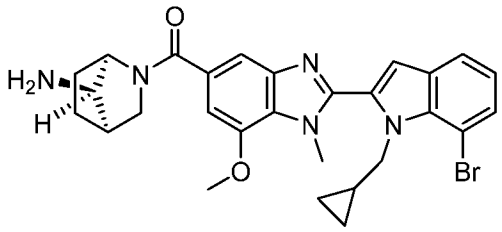
Метод B: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ACN:вода с 0.1% TFA; подвижная фаза B: 95:5 ACN:вода с 0.1% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% B за 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% B; скорость потока: 1.11 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Метод C: колонка: PHENOMENEX® Luna 3 мкм C18 (2.0 x 30 мм); подвижная фаза A: 10:90 MeOH:вода с 0.1% TFA; подвижная фаза B: 90:10 MeOH:вода с 0.1% TFA; градиент: 0-100% B за 2 мин, затем 1 мин удерживание при 100% B; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

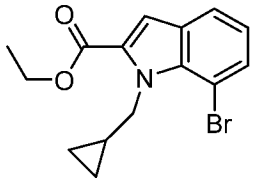
Метод D: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза A: вода с 0.05% TFA; подвижная фаза B: ACN с 0.05% TFA; градиент: 2-98% B за 1 мин, затем 0.5 мин удерживание при 98% B; скорость потока: 0.8 мл/мин; детектирование: УФ при 220 или 254 нм.

Пример 1

((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон

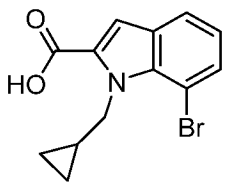


Промежуточное соединение 1A: этил 7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-карбоксилат



Перемешанную смесь этил 7-бром-1H-индол-2-карбоксилата (2.8 г, 10.44 ммоль) и карбоната калия (4.33 г, 31.3 ммоль) в DMF (20 мл) обрабатывали (бромметил)циклопропаном (2.026 мл, 20.89 ммоль). Реакцию нагревали до 60°C и перемешивали в атмосфере азота в течение 4 часов, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Реакционную смесь выливали в этилацетат (200 мл), и мутный раствор промывали 3x 10% хлоридом лития и однократно рассолом, затем высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток высушивали под высоким вакуумом с получением этил 7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-карбоксилата (3.36 г, 10.43 ммоль, 100% выход). Это вещество применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. $^1$H ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 7.65 (dd, *J*=7.9, 1.0 Гц, 1H), 7.54 (dd, *J*=7.6, 1.0 Гц, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.00 (t, *J*=7.7 Гц, 1H), 5.12 (d, *J*=6.9 Гц, 2H), 4.39 (q, *J*=7.2 Гц, 2H), 1.43 (t, *J*=7.2 Гц, 3H), 1.38 - 1.26 (m, 1H), 0.42 (d, *J*=6.6 Гц, 4H). МС ЭРИ m/z =322 (M+H).

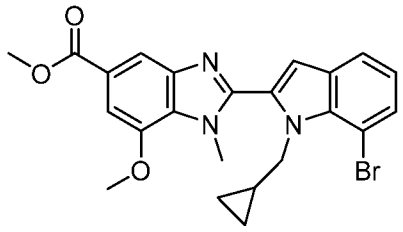
Промежуточное соединение 1B: 7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-карбоновая кислота



Перемешанный раствор этил 7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-карбоксилата (5.2 г, 16.14 ммоль) в метаноле/THF (2:1) (75 мл) обрабатывали 1 М гидроксида натрия (48.4 мл, 48.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 часов, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Органические растворители выпаривали, и оставшийся водный раствор дважды промывали диэтиловым эфиром, затем обрабатывали

1 M HCl (50 мл). Мутную смесь экстрагировали 4х этилацетатом, затем объединенные органические фазы промывали однократно рассолом, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты (4.64 г, 15.77 ммоль, 98% выход) в виде бесцветного твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. $^1$H ЯМР (499 МГц, DMSO-$d_6$) δ 13.17 (br s, 1H), 7.74 (dd, *J*=7.9, 1.0 Гц, 1H), 7.57 (dd, *J*=7.5, 1.0 Гц, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.05 (t, *J*=7.7 Гц, 1H), 5.03 (d, *J*=7.0 Гц, 2H), 1.29 - 1.11 (m, 1H), 0.45 - 0.35 (m, 2H), 0.34 - 0.30 (m, 2H). МС ЭРИ m/z =294 (M+H).

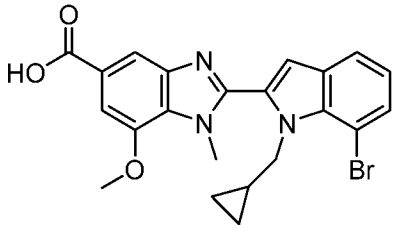
Промежуточное соединение 1C: метил 2-(7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат



Перемешанный раствор метил 3-амино-5-метокси-4-(метиламино)бензоата гидрохлорида (4.0 г, 16.21 ммоль), 7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты (4.64 г, 15.77 ммоль) и основания Хунига (6.89 мл, 39.4 ммоль) в DMF (20 мл) обрабатывали HATU (7.20 г, 18.93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 18 часов, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена, так как исходный материал не обнаруживался, и образовался пик единственного продукта с m/z = 487 (M+H для промежуточного соединения карбоксимид). Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток переносили в этилацетат (350 мл) и воду (100 мл). Мутную смесь перемешивали в течение 15 минут, и полученные в результате твердые вещества собирали фильтрованием, тщательно промывали этилацетатом и водой и высушивали под вакуумом с получением 2.7 г бесцветного твердого вещества. ЖХ-МС этого вещества показала один пик с m/z = 487. Объединенный фильтрат и промывочную жидкость переносили в делительную воронку, слои разделяли, и фазу этилацетата дважды промывали 10% хлоридом лития и однократно рассолом, затем высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток и твердые вещества после фильтрования суспендировали в уксусной кислоте (30 мл). Смесь нагревали до 75°C, в результате чего получался гомогенный раствор, и реакционную смесь перемешивали в течение 90 минут, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток переносили в этилацетат (200 мл) и воду (50 мл). К колбе присоединяли

магнитную мешалку, и перемешиваемую смесь осторожно обрабатывали полунасыщенным карбонатом натрия, пока не прекратилось выделение газа. Смесь перемешивали в течение еще 10 минут, за это время бесцветное твердое вещество выпадало в осадок. Твердые вещества собирали фильтрованием, тщательно промывали водой, этилацетатом и метанолом, и затем высушивали под вакуумом с получением 4.42 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. Объединенный фильтрат и промывочную жидкость переносили в делительную воронку, и слои разделяли. Водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (75 мл), затем органические фазы объединяли, однократно промывали насыщенным карбонатом натрия, однократно водой и однократно рассолом, затем высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток переносили в кипящий метанол (100 мл), и смесь перемешивали в течение 10 минут, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученные в результате твердые вещества собирали фильтрованием, промывали 3x метанолом и высушивали под вакуумом с получением 1.50 г указанного в заголовке соединения в виде светло-янтарного твердого вещества. В совокупности получали две порции метил 2-(7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (5.9 г, 12.60 ммоль, 80% выход). $^1$H ЯМР (499 МГц, DMSO-$d_6$) δ 7.98 (d, *J*=1.2 Гц, 1H), 7.75 (dd, *J*=7.9, 0.8 Гц, 1H), 7.55 (dd, *J*=7.5, 1.0 Гц, 1H), 7.41 (d, *J*=1.2 Гц, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (t, *J*=7.7 Гц, 1H), 4.76 (d, *J*=7.0 Гц, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 1.09 - 0.99 (m, 1H), 0.30 - 0.22 (m, 2H), -0.14 - -0.21 (m, 2H). МС ЭРИ m/z = 468 (M+H).

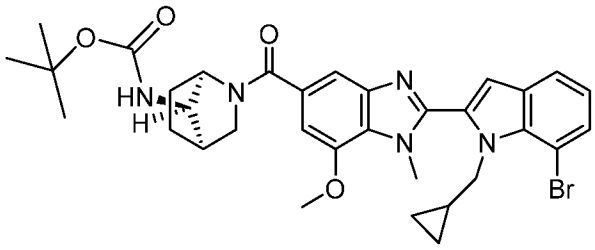
Промежуточное соединение 1D: 2-(7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота




Перемешанный раствор метил 2-(7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (1.47 г, 3.14 ммоль) в 1:1 метаноле/THF (10 мл) обрабатывали 1 М гидроксида натрия (9.42 мл, 9.42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Органические растворители удаляли на роторном испарителе, и оставшуюся водную суспензию доводили до pH 5 с помощью 1 М HCl. Гетерогенную смесь энергично перемешивали в течение 20 минут, затем экстрагировали 3x

этилацетатом (100 мл). Объединенные органические фазы промывали однократно рассолом, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 2-(7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (1.34 г, 2.95 ммоль, 94% выход) в виде не совсем белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. $^1$H ЯМР (499 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7.94 (d, *J*=1.2 Гц, 1H), 7.74 (dd, *J*=7.9, 0.8 Гц, 1H), 7.54 (dd, *J*=7.6, 0.9 Гц, 1H), 7.40 (d, *J*=1.1 Гц, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (t, *J*=7.7 Гц, 1H), 4.75 (d, *J*=6.9 Гц, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 1.07 - 0.98 (m, 1H), 0.29 - 0.21 (m, 2H), -0.16 - -0.22 (m, 2H). МС ЭРИ m/z = 454 (M+H).

Промежуточное соединение 1E: *трет*-бутил ((1R,4R,7R)-2-(2-(7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



Перемешанный раствор *трет*-бутил ((1R,4R,7R)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата (0.689 г, 3.24 ммоль), 2-(7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (1.34 г, 2.95 ммоль) и триэтиламина (1.233 мл, 8.85 ммоль) в DMF (20 мл) обрабатывали BOP (1.370 г, 3.10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток переносили в этилацетат (150 мл). Мутный раствор промывали 3x водой, 3x 1 М гидроксида натрия и однократно рассолом, затем высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток хроматографировали с помощью ЖХСД на 120 г колонке с силикагелем, элюируя со скоростью 85 мл/мин градиентом от 0% до 10% смесью метанол/дихлорметан 15 объемами колонки, удерживание при 4% метанола по мере того, как элюировался продукт. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и концентрировали под вакуумом с получением *трет*-бутил ((1R,4R,7R)-2-(2-(7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата (1.86 г, 2.87 ммоль, 97% выход) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.08 - 6.99 (m, 2H), 6.88 - 6.80 (m, 1H), 4.87 - 4.70 (m, 2H), 4.68 - 4.46 (m, 1H), 4.36

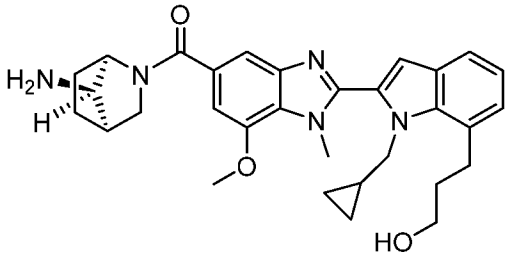
(br s, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.90 - 3.72 (m, 2H), 3.31 - 3.20 (m, 1H), 2.54 (br s, 1H), 2.11 - 1.83 (m, 3H), 1.77 - 1.68 (m, 1H), 1.52 - 1.35 (m, 9H), 1.20 - 1.07 (m, 1H), 0.37 - 0.23 (m, 2H), -0.02 - -0.25 (m, 2H). МС ЭРИ m/z = 648 (M+H).

Пример 1: ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон

Перемешанный раствор *трет*-бутил ((1R,4R,7R)-2-(2-(7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата (1.6 г, 2.467 ммоль) в дихлорметане (10 мл) обрабатывали 4 M HCl в диоксане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток переносили в воду (15 мл). Раствор осторожно обрабатывали насыщенным карбонатом натрия, пока дальнейшее добавление не привело к выделению газа. Мутный раствор экстрагировали 3x этилацетатом, затем объединенные органические фазы промывали однократно рассолом, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона (1.23 г, 2.243 ммоль, 91% выход) в виде бесцветного твердого вещества. $^1$H ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.08 - 7.00 (m, 2H), 6.88 - 6.80 (m, 1H), 4.87 - 4.71 (m, 2H), 4.17 - 4.10 (m, 3H), 4.08 - 4.00 (m, 4H), 3.81 - 3.67 (m, 1H), 3.52 - 3.34 (m, 1H), 3.33 - 3.17 (m, 1H), 2.39 - 2.24 (m, 1H), 2.16 - 1.90 (m, 3H), 1.69 - 1.59 (m, 1H), 1.20 - 1.09 (m, 1H), 0.35 - 0.24 (m, 2H), -0.08 - -0.21 (m, 2H). МС ЭРИ m/z 548 (M+H). Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания: 0.82 минуты, метод D.

Пример 2

((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(3-гидроксипропил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон

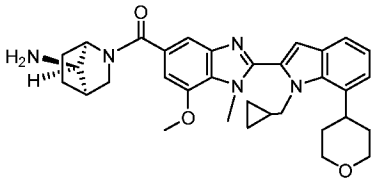
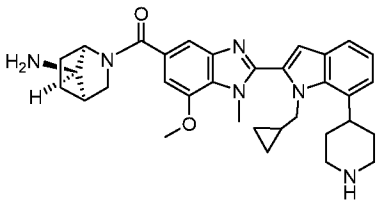
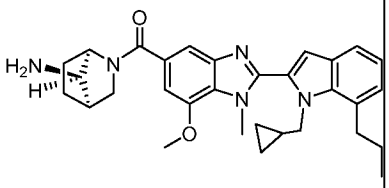
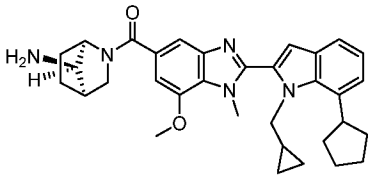


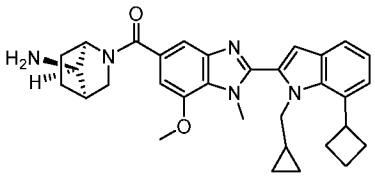
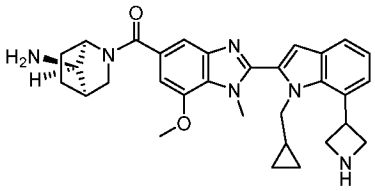
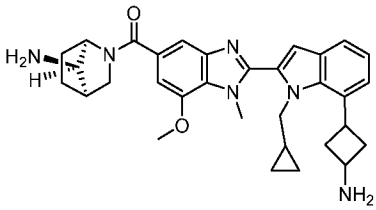
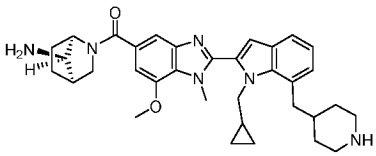
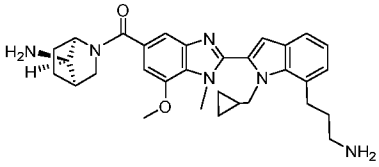
В виале 2 драм перемешанную смесь 3-бром-1-пропанола (10.05 мкл, 0.116 ммоль), *трет*-бутил (2-(2-(7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата (50 мг, 0.077 ммоль), трис(триметилсилил)силана (0.036 мл, 0.116 ммоль), Ir(dF(CF3)ppy)2(dtbbpy)PF6 (4.32 мг, 3.85 мкмоль) и карбоната натрия (32.7 мг, 0.308 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) дегазировали барботированием азота в течение 10 минут. Во второй виале перемешанную смесь комплекса никель (II) хлорид диметиловый эфир этиленгликоля (4.23 мг, 0.019 ммоль) и 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина (6.21 мг, 0.023 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) дегазировали азотом в течение 20 минут. Комплекс никеля переносили с помощью шприца в первую виалу, и смесь дегазировали барботированием азота в течение дополнительных 5 минут. Виалу герметично закрывали, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под двумя синими лампами Kessil в течение 18 часов, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена, так как исходный материал не обнаруживался. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (3 мл). Твердые вещества удаляли фильтрованием и промывали дихлорметаном, и объединенные фильтраты и промывочную жидкость обрабатывали 4 М HCl в диоксане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Смесь концентрировали под вакуумом. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 минут удерживание при 20% B, 20-60% B за 20 минут, затем 4 минуты удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Очищенное вещество затем разбавляли DMF, обрабатывали Si-пиридином и встряхивали в течение минимум 2 ч. Полученную в результате смесь фильтровали и высушивали путем центробежного испарения с получением ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(3-гидроксипропил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона (19.9 мг, 0.036 ммоль, 47.0% выход). $^1$H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7.34 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 7.26 - 7.12 (m, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.77 - 6.68 (m, 1H), 4.26 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 3.92 - 3.84 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.59 - 3.45 (m, 3H), 3.34 (br t, J=6.0 Гц, 2H), 2.94 - 2.82 (m, 3H), 2.15 - 1.97 (m, 1H), 1.87 - 1.44 (m, 6H), 1.39 - 1.14

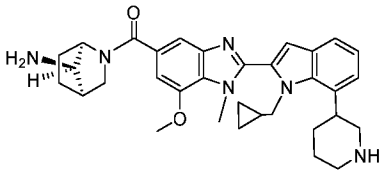
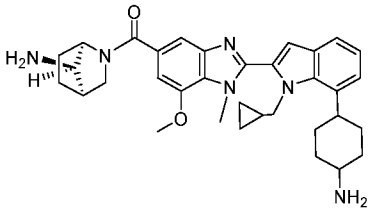
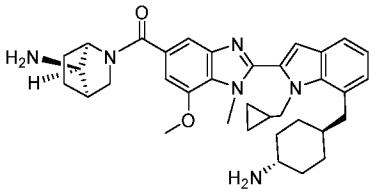
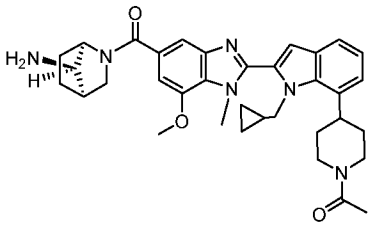
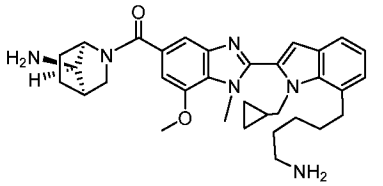
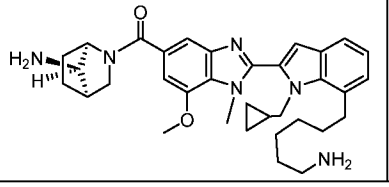
(m, 1H), 0.71 - 0.52 (m, 1H), 0.01 (br d, J=7.6 Гц, 2H), -0.43 - -0.69 (m, 2H). МС ЭРИ m/z 528 (M+H). Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания: 1.56 минуты, Метод 1.

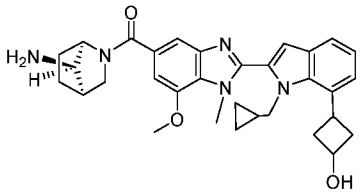
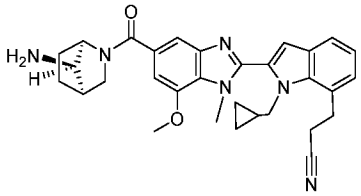
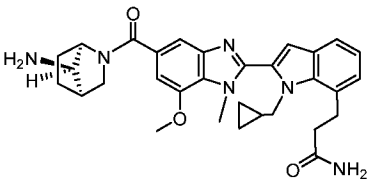
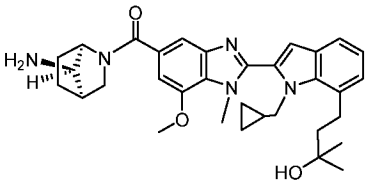
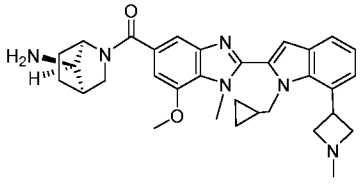
Нижеследующие соединения в Таблице 1 могут быть получены с помощью способов, описанных в Примере 2, путем замены 3-бром-1-пропанола соответствующим алкилгалогенидом. Для примеров, где заместитель в положении 7 индола содержит основной амин, применяли соответствующий Boc-защищенный аминоалкилгалогенид, и Boc-группа была отщеплена на последней стадии снятия защиты.

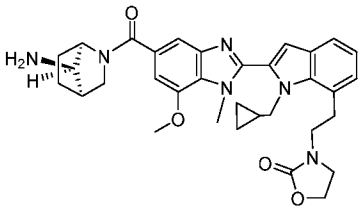
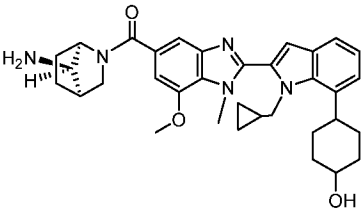
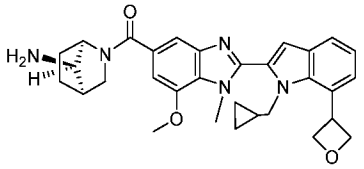
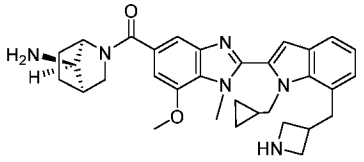
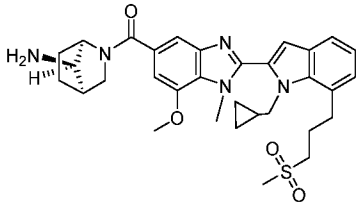
Таблица 1

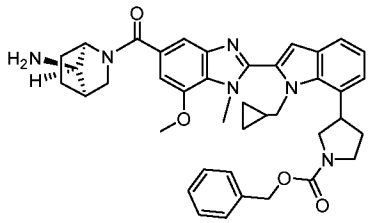
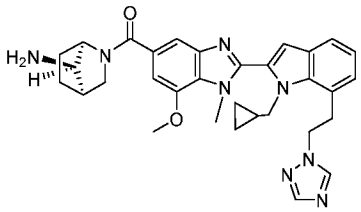
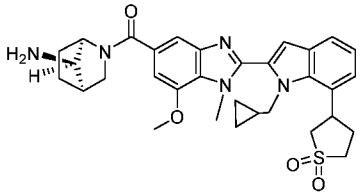
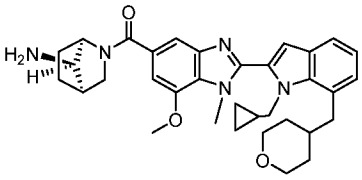
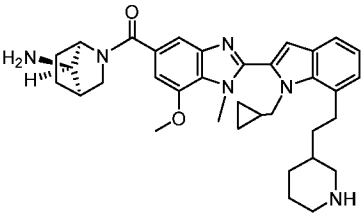
| Пример № | Структура | Наименование | ЖХ-МС Rt (мин) | Метод ЖХ-МС | M+H (набл. ион) |
|---|---|---|---|---|---|
| 3 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.49 | 2 | 554.5 |
| 4 |  | (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-7-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин | 1.03 | 2 | 553.2 |
| 5 |  | (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-7-пропил-1H-индол-2-ил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин | 1.80 | 2 | 512.5 |
| 6 |  | (1R,4R,7R)-2-{2-[7-циклопентил-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5- | 2.11 | 1 | 538.5 |

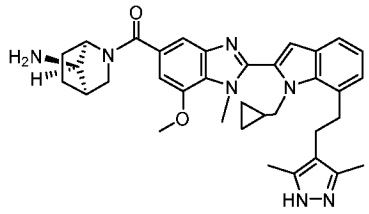
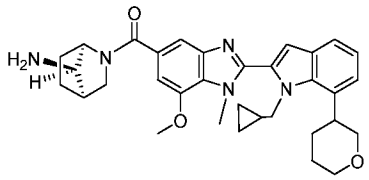
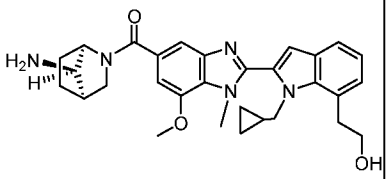
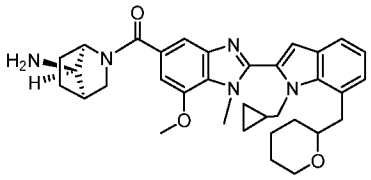
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин | | | |
| 7 |  | (1R,4R,7R)-2-{2-[7-циклобутил-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин | 1.96 | 1 | 524.5 |
| 8 |  | (1R,4R,7R)-2-{2-[7-(азетидин-3-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин | 1.25 | 1 | 525.0 |
| 9 |  | (1R,4R,7R)-2-{2-[7-(3-аминоциклобутил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин | 1.13 | 1 | 539.4 |
| 10 |  | (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-7-[(пиперидин-4-ил)метил]-1H-индол-2-ил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин | 1.32 | 1 | 567.4 |
| 11 |  | (1R,4R,7R)-2-{2-[7-(3-аминопропил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин | 1.24 | 1 | 527.1 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 12 |  | (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-7-(пиперидин-3-ил)-1H-индол-2-ил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин | 1.07 | 2 | 553.4 |
| 13 |  | (1R,4R,7R)-2-{2-[7-(4-аминоциклогексил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин | 1.09 | 2 | 567.4 |
| 14 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(7-(((*транс*)-4-аминоциклогексил)метил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.46 | 1 | 581.5 |
| 15 |  | 1-[4-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил]этан-1-он | 1.32 | 2 | 594.9 |
| 16 |  | (1R,4R,7R)-2-{2-[7-(5-аминопентил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин | 1.41 | 1 | 555.5 |
| 17 |  | (1R,4R,7R)-2-{2-[7-(6-аминогексил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3- | 1.24 | 2 | 569.6 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | бензодиазол-5-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин | | | |
| 18 |  | *цис*- и *транс*-3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)циклобутан-1-ол | 1.59/1.63 | 1 | 539.9 |
| 19 |  | 3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пропаннитрил | 1.42 | 2 | 523.2 |
| 20 |  | 3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пропанамид | 1.36 | 1 | 541.4 |
| 21 |  | 4-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-2-метилбутан-2-ол | 1.35 | 2 | 556.5 |
| 22 |  | (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-7-(1-метилазетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин | 1.17 | 1 | 539.5 |

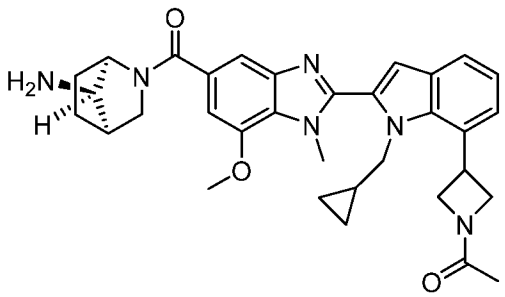
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 23 |  | 3-[2-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)этил]-1,3-оксазолидин-2-он | 1.41 | 1 | 583.5 |
| 24 |  | 4-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)циклогексан-1-ол | 1.67 | 1 | 568.4 |
| 25 |  | (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-7-(оксетан-3-ил)-1H-индол-2-ил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин | 1.68 | 1 | 526.1 |
| 26 |  | (1R,4R,7R)-2-(2-{7-[(азетидин-3-ил)метил]-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил}-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин | 1.44 | 1 | 538.9 |
| 27 |  | (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-7-(3-метансульфонилпропил)-1H-индол-2-ил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин | 1.63 | 1 | 590.3 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 28 |  | бензил 3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пирролидин-1-карбоксилат | 1.85 | 2 | 673.0 |
| 29 |  | (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-7-[2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этил]-1H-индол-2-ил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин | 1.48 | 1 | 565.0 |
| 30 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.47 | 1 | 588.4 |
| 31 |  | (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-7-[(оксан-4-ил)метил]-1H-индол-2-ил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин | 1.55 | 2 | 568.2 |
| 32 |  | (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-7-[2-(пиперидин-3-ил)этил]-1H-индол-2-ил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин | 1.38 | 1 | 581.3 |

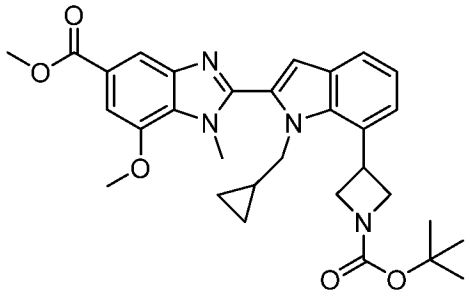
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 33 |  | (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-7-[2-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)этил]-1H-индол-2-ил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин | 1.66 | 1 | 592.5 |
| 34 |  | (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-7-(оксан-3-ил)-1H-индол-2-ил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин | 1.62 | 2 | 554.0 |
| 35 |  | 2-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)этан-1-ол | 1.46 | 1 | 514.3 |
| 36 |  | (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-7-[(оксан-2-ил)метил]-1H-индол-2-ил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин | 2.05 | 1 | 568.3 |

Пример 37

1-(3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил)этан-1-он



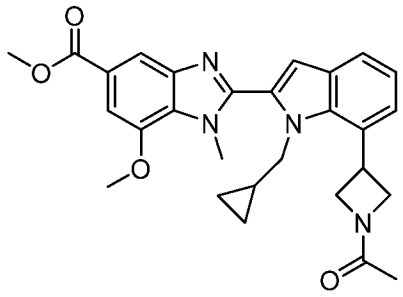
Промежуточное соединение 37A: метил 2-(7-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат



В виале 1 драм перемешанную смесь комплекса никель (II) хлорид диметиловый эфир этиленгликоля (10.31 мг, 0.047 ммоль) и 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина (15.11 мг, 0.056 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) дегазировали барботированием азота в течение 20 минут. В отдельной сцинтилляционной виале объемом 20 мл перемешанную смесь метил 2-(7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (293 мг, 0.626 ммоль), *трет*-бутил 3-иодазетидин-1-карбоксилата (354 мг, 1.251 ммоль), $Ir(dF(CF_3)ppy)_2(dtbbpy)PF_6$ (10.53 мг, 9.38 мкмоль), трис(триметилсилил)силана (0.290 мл, 0.938 ммоль) и карбоната натрия (265 мг, 2.502 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. Комплекс никеля переносили в виалу, содержащую реакционную смесь, виалу герметично закрывали, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под синей лампой Kessil в течение 60 часов, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена, так как исходный материал не обнаруживался. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл). Твердые вещества удаляли фильтрованием и промывали дихлорметаном, и объединенные фильтраты и промывочную жидкость концентрировали под вакуумом. Остаток хроматографировали с помощью ЖХСД на 40 г колонке с силикагелем, элюируя со скоростью 40 мл/мин градиентом от 0% до 5% смеси метанол/дихлорметан 20 объемами колонки. Фракции, содержащие основной пик, объединяли и концентрировали под вакуумом с получением метил 2-(7-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-1-

(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (278 мг, 0.510 ммоль, 82% выход) в виде бесцветного твердого вещества. $^1$H ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 8.18 (d, *J*=1.2 Гц, 1H), 7.65 (dd, *J*=7.8, 0.8 Гц, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.27 (t, *J*=7.7 Гц, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.68 - 4.56 (m, 1H), 4.50 - 4.41 (m, 4H), 4.27 (br s, 2H), 4.17 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.47 - 1.43 (m, 2H), 0.88 - 0.79 (m, 1H), 0.30 - 0.24 (m, 2H), -0.26 (br s, 2H). МС ЭРИ m/z = 545 (M+H).

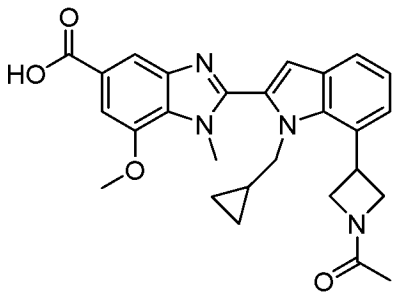
Промежуточное соединение 37B: метил 2-(7-(1-ацетилазетидин-3-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат



Перемешанный раствор метил 2-(7-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (0.39 г, 0.716 ммоль) в дихлорметане (4 мл) обрабатывали TFA (0.4 мл, 5.19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток переносили в дихлорметан. Смесь обрабатывали триэтиламином (0.399 мл, 2.86 ммоль) и перемешивали в течение 5 минут, затем обрабатывали уксусным ангидридом (0.068 мл, 0.716 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Смесь обрабатывали метанолом и концентрировали под вакуумом, и остаток хроматографировали с помощью ЖХСД на 40 г колонке с силикагелем, элюируя со скоростью 40 мл/мин градиентом от 0% до 2% смеси метанол/дихлорметан 5 объемами колонки, затем 2% смесью метанол/дихлорметан 7 объемами колонки по мере элюирования примесей, затем градиентом 2 - 3.5% смеси метанол/дихлорметан 3 объемами колонки, затем 3.5% смесью метанол/дихлорметан для полного элюирования целевого продукта. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и концентрировали под вакуумом с получением метил 2-(7-(1-ацетилазетидин-3-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (270 мг, 0.555 ммоль, 77% выход) в виде бесцветного твердого вещества. $^1$H ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 8.18 (d, *J*=1.2 Гц,

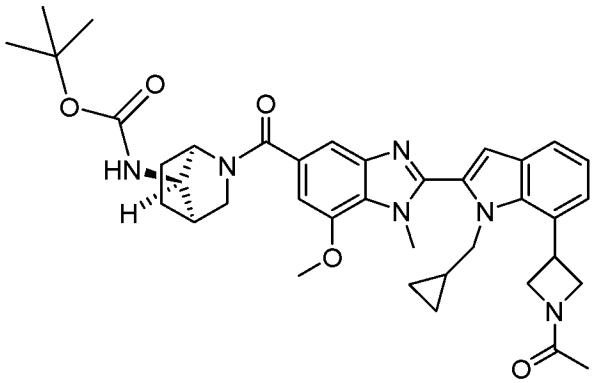
1H), 7.67 (dd, *J*=7.8, 0.8 Гц, 1H), 7.48 (d, *J*=1.2 Гц, 1H), 7.44 (d, *J*=7.3 Гц, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.74 - 4.63 (m, 2H), 4.61 - 4.31 (m, 5H), 4.18 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 0.88 - 0.79 (m, 1H), 0.36 - 0.21 (m, 2H), -0.16 (dq, *J*=9.7, 4.9 Гц, 1H), -0.35 (dq, *J*=9.7, 4.9 Гц, 1H). МС ЭРИ m/z = 487 (M+H).

Промежуточное соединение 37C: 2-(7-(1-ацетилазетидин-3-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота



Перемешанный раствор метил 2-(7-(1-ацетилазетидин-3-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (105 мг, 0.216 ммоль) в метаноле (2 мл) обрабатывали 1 М гидроксида натрия (0.259 мл, 0.259 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Метанол выпаривали, и оставшуюся водную смесь разбавляли водой (4 мл) и обрабатывали 1 М HCl (0.26 мл). Гетерогенную смесь экстрагировали 5x дихлорметаном, и объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 2-(7-(1-ацетилазетидин-3-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (70 мг, 0.148 ммоль, 68.6% выход) в виде бесцветного твердого вещества. $^1$H ЯМР (499 МГц, DMSO-$d_6$) δ 13.12 - 12.21 (m, 1H), 7.95 - 7.92 (m, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.48 (d, *J*=7.0 Гц, 1H), 7.41 (d, *J*=1.2 Гц, 1H), 7.22 (t, *J*=7.6 Гц, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.72 - 4.60 (m, 2H), 4.50 - 4.33 (m, 4H), 4.15 - 4.06 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 0.86 - 0.73 (m, 1H), 0.28 - 0.16 (m, 2H), -0.24 - -0.41 (m, 2H). МС ЭРИ m/z = 473 (M+H).

Промежуточное соединение 37D: *трет*-бутил ((1R,4R,7R)-2-(2-(7-(1-ацетилазетидин-3-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



Перемешанный раствор *трет*-бутил ((1R,4R,7R)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата (47.2 мг, 0.222 ммоль), 2-(7-(1-ацетилазетидин-3-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (70 мг, 0.148 ммоль) и триэтиламина (0.062 мл, 0.444 ммоль) в дихлорметане (2 мл) обрабатывали BOP (79 мг, 0.178 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл), и раствор дважды промывали 1 M HCl, дважды 1 M NaOH и однократно рассолом, затем высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток хроматографировали с помощью ЖХСД на 24 г колонке с силикагелем, элюируя со скоростью 40 мл/мин градиентом от 0% до 7% смеси метанол/дихлорметан 13 объемами колонки. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и концентрировали под вакуумом с получением *трет*-бутил ((1R,4R,7R)-2-(2-(7-(1-ацетилазетидин-3-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата. $^1$H ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 7.67 (d, *J*=7.7 Гц, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.44 (d, *J*=7.4 Гц, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 1H), 4.75 - 4.62 (m, 2H), 4.59 - 4.29 (m, 7H), 4.16 (s, 3H), 4.04 (d, *J*=1.0 Гц, 3H), 3.92 - 3.72 (m, 2H), 3.28 (dd, *J*=11.3, 1.9 Гц, 1H), 2.54 (br s, 1H), 1.97 (d, *J*=2.6 Гц, 5H), 1.61 - 1.35 (m, 10H), 0.96 - 0.76 (m, 2H), 0.38 - 0.18 (m, 2H), -0.06 - -0.46 (m, 2H). МС ЭРИ m/z = 667 (M+H).

Пример 37: 1-(3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил)этан-1-он

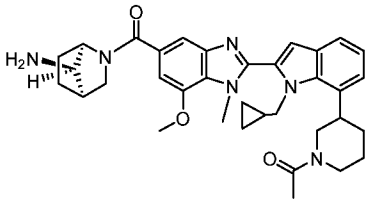
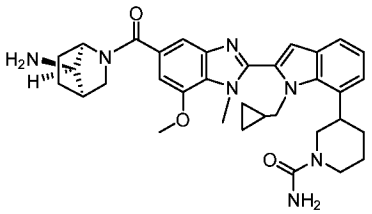
Перемешанный раствор *трет*-бутил ((1R,4R,7R)-2-(2-(7-(1-ацетилазетидин-3-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата (79 мг, 0.118 ммоль) в дихлорметане (2 мл) обрабатывали TFA (0.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 3 часов, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток переносили в воду (3 мл). Раствор обрабатывали насыщенным бикарбонатом натрия (5 мл), и гомогенный раствор перемешивали в течение 10 минут. Смесь экстрагировали 4х этилацетатом (5 мл) (полностью извлечь продукт не удалось), затем 3х смесью 9:1 дихлорметан/метанол (продукт экстрагировали полностью). Все органические фазы объединяли и высушивали над сульфатом натрия, затем концентрировали под вакуумом. Остаток хроматографировали с помощью ЖХСД на 24 г колонке с силикагелем, элюируя со скоростью 40 мл/мин градиентом от 3% до 10% смеси метанол/дихлорметан 10 объемами колонки, затем 10% смесью метанол/дихлорметан для полного элюирования продукта. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток переносили в смесь 5:1 дихлорметан/метанол, и обрабатывали смолой Si-пиридин. Смесь встряхивали в течение 4 часов, чтобы смола могла удалить любые следы примесей металла, затем смолу удаляли фильтрованием и промывали смесью 5:1 дихлорметан/метанол. Объединенный фильтрат и промывочную жидкость концентрировали под вакуумом, и остаток переносили в смесь 2:1 ацетонитрил/вода. Раствор высушивали замораживанием с получением 1-(3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил)этан-1-она (51 мг, 0.088 ммоль, 74.4% выход) в виде бесцветного твердого вещества. $^1$H ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 7.67 (d, *J*=7.7 Гц, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.44 (d, *J*=7.4 Гц, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 7.04 - 7.00 (m, 1H), 6.92 - 6.87 (m, 1H), 4.74 - 4.62 (m, 2H), 4.54 (br t, *J*=8.8 Гц, 1H), 4.50 - 4.33 (m, 4H), 4.19 - 4.15 (m, 3H), 4.04 (s, 4H), 3.79 - 3.66 (m, 1H), 3.52 - 3.34 (m, 1H), 3.31 - 3.16 (m, 1H), 2.41 - 2.25 (m, 1H), 2.14 - 1.89 (m, 6H), 1.76 - 1.62 (m, 2H), 1.31 - 0.76 (m, 2H), 0.37 - 0.20 (m, 2H), -0.11 - -0.24 (m, 1H), -0.28 - -0.44 (m, 1H). МС ЭРИ m/z = 567.2 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 0.66 минуты, Метод D.

Нижеследующие соединения в Таблице 2 могут быть получены с помощью способов, описанных в Примере 37, применяя *трет*-бутил 3-иодпиперидин-1-карбоксилат вместо *трет*-бутил 3-иодазетидин-1-карбоксилата на стадии 1, и соответствующий ангидрид или изоцианат вместо уксусного ангидрида на стадии 2.

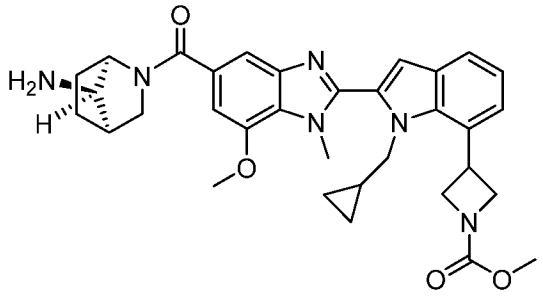
Таблица 2

| Пример № | Структура | Наименование | ЖХ-МС Rt (мин) | Метод ЖХ-МС | M+H (набл. ион) |
|---|---|---|---|---|---|

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 38 |  | 1-[3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил]этан-1-он | 1.71 | 1 | 595.2 |
| 39 |  | 3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-карбоксамид | 1.49 | 1 | 596.3 |

Пример 40

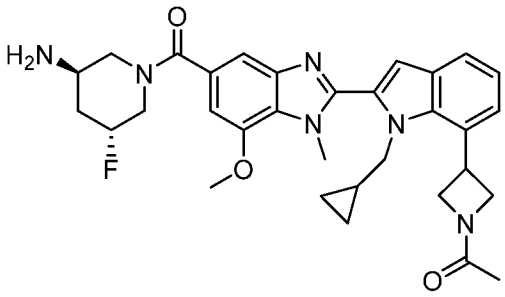
Метил 3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали с помощью тех же способов, которые применялись для получения Примера 37, применяя метилхлорформиат вместо уксусного ангидрида на стадии 2. $^1$H ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 7.65 (d, *J*=7.7 Гц, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.46 (d, *J*=7.4 Гц, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 1H), 6.90 - 6.85 (m, 1H), 4.68 (quin, *J*=7.4 Гц, 1H), 4.52 (t, *J*=8.5 Гц, 2H), 4.46 - 4.40 (m, 2H), 4.32 (br d, *J*=4.4 Гц, 2H), 4.18 - 4.13 (m, 3H), 4.06 - 3.98 (m, 4H), 3.79 - 3.65 (m, 4H), 3.50 - 3.34 (m, 1H), 3.31 - 3.16 (m, 1H), 2.40 - 2.23 (m, 1H), 2.14 - 1.88 (m, 3H), 1.70 - 1.60 (m, 2H), 0.92 - 0.77 (m, 1H), 0.33 - 0.22 (m, 2H), -0.17 - -0.37 (m, 2H). МС ЭРИ m/z = 583.6 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 0.80 минуты, Метод D.

Пример 41

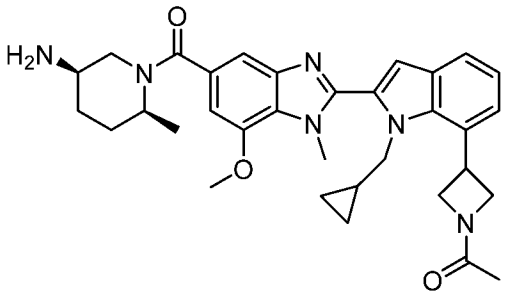
1-[3-(2-{5-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил]этан-1-он



Указанное в заголовке соединение получали с помощью тех же способов, которые применялись для получения Примера 37, применяя *трет*-бутил ((3R,5R)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат вместо ((1R,4R,7R)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата на стадии 4. $^1$H ЯМР (500 МГц, DMSO-$d_6$) δ 7.39 (d, *J*=7.7 Гц, 1H), 7.21 (d, *J*=7.3 Гц, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.98 (t, *J*=7.6 Гц, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.77 - 4.57 (m, 1H), 4.49 - 4.35 (m, 2H), 4.23 - 4.06 (m, 4H), 3.84 (s, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.17 (br s, 6H), 2.80 (br t, *J*=10.8 Гц, 1H), 1.95 (br t, *J*=11.1 Гц, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.42 - 1.21 (m, 1H), 0.62 - 0.50 (m, 1H), -0.01 (br d, *J*=8.1 Гц, 2H), -0.51 (br dd, *J*=8.8, 4.7 Гц, 2H). МС ЭРИ m/z = 572.9 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 1.48 минуты, Метод 1.

Пример 42

1-(3-(2-(5-((2S,5R)-5-амино-2-метилпиперидин-1-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил)этан-1-он

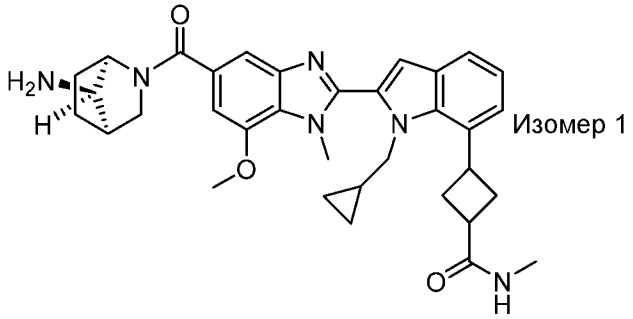


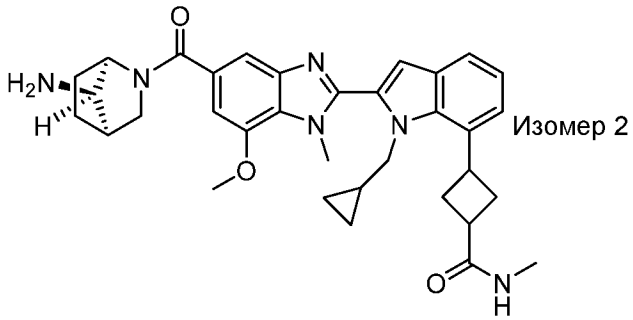
Указанное в заголовке соединение получали с помощью тех же способов, которые применялись для получения Примера 37, применяя *трет*-бутил ((3R,6S)-6-метилпиперидин-3-ил)карбамат вместо ((1R,4R,7R)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата на стадии 4. $^1$H ЯМР (500 МГц, DMSO-$d_6$) δ 7.43 (d, *J*=7.6 Гц, 1H), 7.25 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01 (t, *J*=7.6 Гц, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.50 - 4.38 (m, 2H), 4.25 - 4.10 (m, 4H), 3.87 (s, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.37 - 3.21 (m, 1H), 2.63 - 2.43 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.58 - 1.41 (m, 2H), 1.32 (br d, *J*=8.2 Гц, 2H), 1.00 (br d, *J*=6.7 Гц, 3H), 0.57

(br d, *J*=5.8 Гц, 1H), 0.01 (br d, *J*=7.9 Гц, 2H), -0.44 - -0.59 (m, 2H). МС ЭРИ m/z = 569.1 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 1.49 минуты, Метод 1.

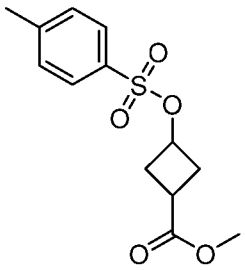
Примеры 43 и 44

3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-N-метилциклобутан-1-карбоксамид, ИЗОМЕР 1, и 3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-N-метилциклобутан-1-карбоксамид, ИЗОМЕР 2



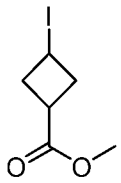

Промежуточное соединение 43/44A: метил 3-(тозилокси)циклобутан-1-карбоксилат



В сцинтилляционной виале объемом 40 мл перемешанный раствор метил 3-гидроксициклобутан-1-карбоксилата (834 мг, 6.41 ммоль), Ts-Cl (1833 мг, 9.61 ммоль) и триэтиламина (1.786 мл, 12.82 ммоль) в дихлорметане (10 мл) обрабатывали DMAP (78 мг, 0.641 ммоль). Виалу герметично закрывали, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. TLC (50% EtOAc/гексан, УФ, $KMnO_4$) показала, что реакция завершена. Реакционную смесь концентрировали на целите и

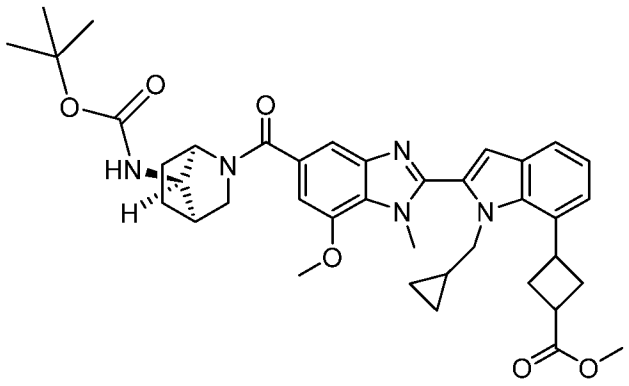
хроматографировали с помощью ЖХСД на 80 г колонке с силикагелем, элюируя со скоростью 60 мл/мин градиентом от 0% до 50% смеси ацетон/гексаны 15 объемами колонки. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и концентрировали под вакуумом с получением метил 3-(тозилокси)циклобутан-1-карбоксилата (1.55 г, 5.45 ммоль, 85% выход) в виде бесцветного масла. $^1$H ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.36 (d, *J*=8.0 Гц, 2H), 4.81 - 4.72 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.56 - 2.39 (m, 7H).

Промежуточное соединение 43/44B: метил 3-иодциклобутан-1-карбоксилат



Смесь метил 3-(тозилокси)циклобутан-1-карбоксилата (1.1 г, 3.87 ммоль) и иодида натрия (2.320 г, 15.48 ммоль) в 2-бутаноне (4 мл) перемешивали при 100°C в течение 18 часов. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и разбавляли дихлорметаном (25 мл), и полученные в результате твердые вещества удаляли фильтрованием. Остаток хроматографировали с помощью ЖХСД на 24 г колонке с силикагелем, элюируя со скоростью 40 мл/мин градиентом от 0% до 70% смеси этилацетат/гексаны 15 объемами колонки. *Цис*- и *транс*- изомеры частично разделяли на колонке, и все фракции объединяли с получением метил 3-иодциклобутан-1-карбоксилата (805 мг, 3.35 ммоль, 87% выход) в виде бесцветного масла. $^1$H ЯМР (499 МГц, хлороформ -d) δ 4.73 - 4.34 (m, 1H), 3.76 - 3.65 (m, 3H), 3.49 - 3.10 (m, 1H), 3.02 - 2.89 (m, 3H), 2.89 - 2.73 (m, 1H).

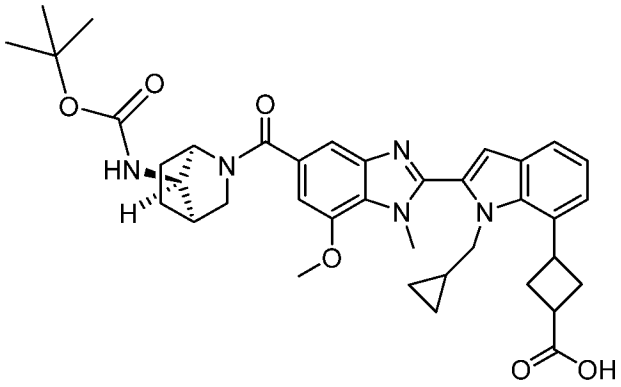
Промежуточное соединение 43/44C: метил 3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)циклобутан-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали из метил 3-иодциклобутан-1-карбоксилата и *трет*-бутил ((1R,4R,7R)-2-(2-(7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-

метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата, применяя способ, описанный в Примере 37, стадия 1. МС ЭРИ m/z = 682.3 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 0.94 и 0.95 минуты, Метод D.

Промежуточное соединение 43/44D: 3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)циклобутан-1-карбоновая кислота



В виале 2 драм раствор метил 3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)циклобутан-1-карбоксилата (213 мг, 0.312 ммоль) обрабатывали 1 М гидроксида натрия (0.937 мл, 0.937 ммоль). Виалу герметично закрывали, и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 часов, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Смесь разбавляли водой (3 мл), и метанол выпаривали. Оставшийся мутный раствор промывали 3x этилацетатом (слои разделялись очень медленно, таким образом это заняло два дня). ЖХ-МС объединенных промывочных жидкостей обнаружила некоторую часть целевого продукта. Промывочные жидкости экстрагировали 3x 1 М NaOH (2 мл) (желтое аморфное вещество осело на дно виалы во время первой экстракции - оно было удалено и соединено с объединенными водными фазами из начальной обработки и этими объединенными экстракциями гидроксидом натрия). Все водные фазы объединяли, и смесь подкисляли до pH 3 с помощью 1 М HCl. Смесь обрабатывали буфером с pH 7 (5 мл), и экстрагировали 5x этилацетатом. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)циклобутан-1-карбоновой кислоты (103 мг, 0.154 ммоль, 49.4% выход) в виде янтарного твердого вещества, которое применяли на

следующей стадии без дополнительной очистки. МС ЭРИ m/z = 668.3 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 0.86 и 0.87 минуты, Метод D.

Примеры 43 и 44: 3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-N-метилциклобутан-1-карбоксамид, ИЗОМЕР 1, и 3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-N-метилциклобутан-1-карбоксамид, ИЗОМЕР 2.

Перемешанную смесь 3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)циклобутан-1-карбоновой кислоты (30 мг, 0.045 ммоль), метанамина гидрохлорида (6.07 мг, 0.090 ммоль) и триэтиламина (0.025 мл, 0.180 ммоль) в DMF (2 мл) обрабатывали BOP (23.84 мг, 0.054 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток переносили в дихлорметан (2 мл). Смесь обрабатывали 4 M HCl в диоксане (2 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Смесь концентрировали под вакуумом, и сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 минут удерживание при 19% B, 19-45% B за 35 минут, затем 4 минуты удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Два изомера разделяли, и каждый из них обрабатывался отдельно до конца способа. Фракции высушивали путем центробежного испарения. Очищенное вещество затем разбавляли DMF, обрабатывали Si-пиридином и встряхивали в течение минимум 2 ч. Полученную в результате смесь фильтровали и высушивали путем центробежного испарения с получением:

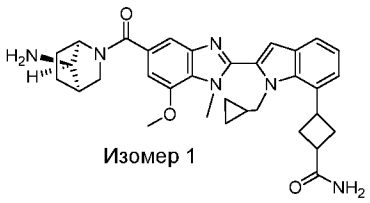
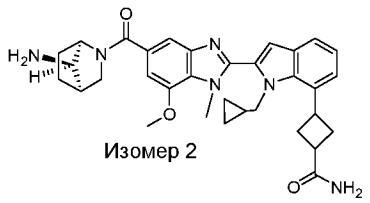
Первое элюирование: 3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-N-метилциклобутан-1-карбоксамид, ИЗОМЕР 1 (8.2 мг, 0.014 ммоль, 31.4% выход). $^1$H ЯМР (500 МГц, DMSO-$d_6$) δ 7.60 (br d, *J*=4.3 Гц, 1H), 7.37 (d, *J*=7.6 Гц, 1H), 7.29 - 7.13 (m, 1H), 7.07 (d, *J*=7.3 Гц, 1H), 7.02 - 6.94 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.79 - 6.71 (m, 1H), 4.29 (br d, *J*=6.4 Гц, 2H), 3.97 - 3.55 (m, 7H), 3.31 - 2.95 (m, 1H), 2.93 - 2.79 (m, 2H), 2.41 (d, *J*=4.3 Гц, 3H),

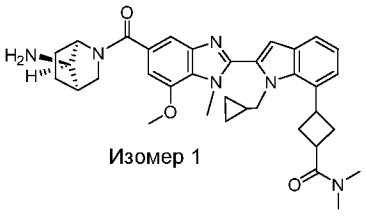
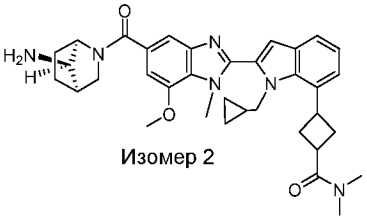
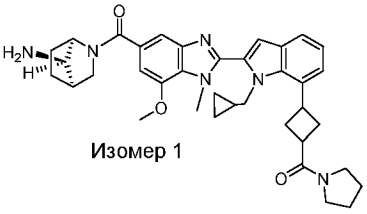
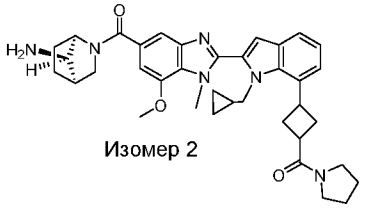
2.36 (s, 4H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 2.06 - 1.92 (m, 1H), 1.86 - 1.72 (m, 2H), 1.60 - 1.44 (m, 1H), 1.30 - 1.11 (m, 1H), 0.65 - 0.50 (m, 1H), 0.01 (br d, *J*=7.6 Гц, 2H), -0.48 - -0.63 (m, 2H). МС ЭРИ m/z = 581.1 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 1.31 минуты, Метод 2.

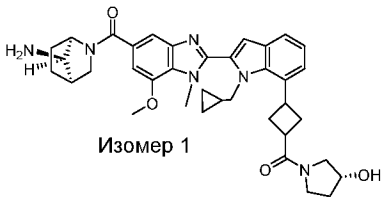
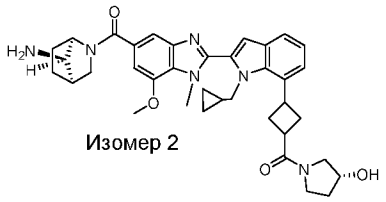
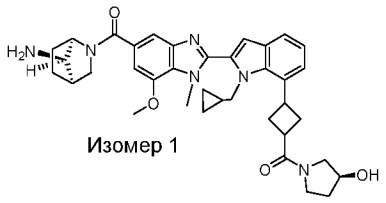
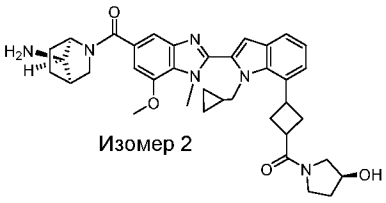
Второе элюирование: 3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-N-метилциклобутан-1-карбоксамид, ИЗОМЕР 2 (5.9 мг, 9.84 мкмоль, 21.91% выход). $^1$H ЯМР (500 МГц, DMSO-$d_6$) δ 7.63 - 7.53 (m, 1H), 7.39 (d, *J*=7.6 Гц, 1H), 7.30 - 7.14 (m, 2H), 6.99 (t, *J*=7.6 Гц, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.81 - 6.72 (m, 1H), 4.23 (br d, *J*=6.7 Гц, 2H), 4.16 - 4.06 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 3H), 3.83 - 3.69 (m, 3H), 3.62 - 3.31 (m, 1H), 3.04 - 2.82 (m, 2H), 2.51 - 2.41 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 2H), 2.08 - 1.93 (m, 1H), 1.87 - 1.73 (m, 2H), 1.65 - 1.51 (m, 1H), 1.33 - 1.14 (m, 1H), 0.64 - 0.47 (m, 1H), 0.01 (br d, *J*=7.6 Гц, 2H), -0.45 - -0.59 (m, 2H). МС ЭРИ m/z = 581.0 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 1.34 минуты, Метод 2.

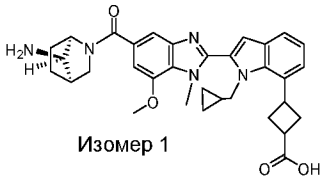
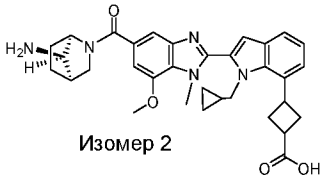
Нижеследующие соединения в Таблице 3 могут быть получены с помощью способов, описанных в Примере 43, применяя соответствующий амин вместо метанамина гидрохлорида на стадии 2. Примеры 55 и 56 были получены из непрореагировавшего исходного материала со стадии 5 в реакции, в результате которой были получены Примеры 45 и 46, соответственно, перенесенные на последующую стадию снятия защиты.

Таблица 3

| Пример № | Структура | Наименование | ЖХ-МС Rt (мин) | Метод ЖХ-МС | M+H (набл. ион) |
|---|---|---|---|---|---|
| 45 |  Изомер 1 | 3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)циклобутан-1-карбоксамид, ИЗОМЕР 1 | 1.28 | 1 | 567.4 |
| 46 |  Изомер 2 | 3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)циклобутан-1-карбоксамид, ИЗОМЕР 2 | 1.39 | 1 | 567.2 |

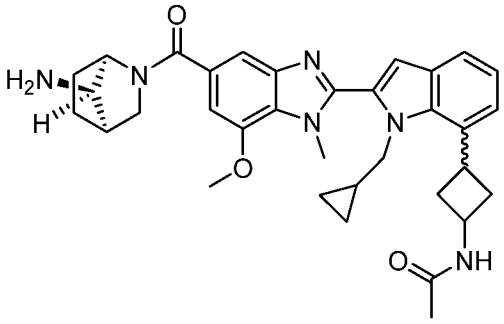
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 47 |  Изомер 1 | 3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-N,N-диметилциклобутан-1-карбоксамид, ИЗОМЕР 1 | 1.40 | 2 | 595.0 |
| 48 |  Изомер 2 | 3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-N,N-диметилциклобутан-1-карбоксамид, ИЗОМЕР 2 | 2.55 | 1 | 595.4 |
| 49 |  Изомер 1 | (3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)циклобутил)(пирролидин-1-ил)метанон, ИЗОМЕР 1 | 1.40 | 2 | 621.3 |
| 50 |  Изомер 2 | (3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)циклобутил)(пирролидин-1-ил)метанон, ИЗОМЕР 2 | 1.47 | 2 | 621.3 |

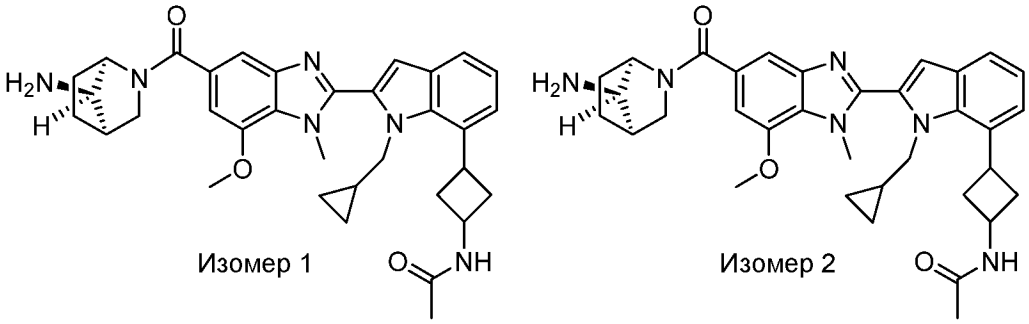
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 51 |  Изомер 1 | (3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)циклобутил)((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метанон, ИЗОМЕР 1 | 1.18 | 2 | 637.1 |
| 52 |  Изомер 2 | (3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)циклобутил)((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метанон, ИЗОМЕР 2 | 1.25 | 2 | 637.1 |
| 53 |  Изомер 1 | (3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)циклобутил)((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метанон, ИЗОМЕР 2 | 1.19 | 2 | 637.3 |
| 54 |  Изомер 2 | (3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)циклобутил)((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метанон, ИЗОМЕР 2 | 1.25 | 2 | 637.1 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 55 |  Изомер 1 | 3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)циклобутан-1-карбоновая кислота, ИЗОМЕР 1 | 1.18 | 1 | 568.3 |
| 56 |  Изомер 2 | 3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)циклобутан-1-карбоновая кислота, ИЗОМЕР 2 | 1.25 | 1 | 568.3 |

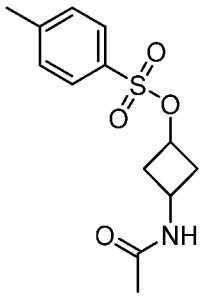
Примеры 57, 58 и 59

N-[3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)циклобутил]ацетамид (смесь *цис/транс*, ИЗОМЕР 1, ИЗОМЕР 2)



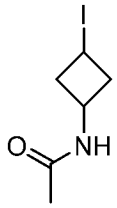



Стадия 1: 3-ацетамидоциклобутил 4-метилбензолсульфонат



Перемешанную смесь 3-аминоциклобутан-1-ола (170 мг, 1.951 ммоль) и триэтиламина (0.816 мл, 5.85 ммоль) в дихлорметане (5 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали уксусным ангидридом (0.184 мл, 1.951 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 7 дней. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток переносили в дихлорметан (5 мл). Мутный раствор обрабатывали тозил-Cl (409 мг, 2.145 ммоль) и триэтиламином (0.544 мл, 3.90 ммоль) с последующим DMAP (11.91 мг, 0.098 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь вводили в 24 г колонку с силикагелем, и хроматографировали с помощью ЖХСД, элюируя со скоростью 40 мл/мин градиентом от 0% до 10% смеси метанол/дихлорметан 14 объемами колонки. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и концентрировали под вакуумом с получением 3-ацетамидоциклобутил 4-метилбензолсульфоната (226 мг, 0.798 ммоль, 40.9% выход) в виде бесцветного твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. $^1$H ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 7.83 - 7.76 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 5.71 (br d, *J*=4.9 Гц, 1H), 4.51 (quin, *J*=7.2 Гц, 1H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 2.81 - 2.69 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.95 (s, 3H). МС ЭРИ m/z = 284.0 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 0.74 минуты, Метод D.

Стадия 2: N-(3-иодциклобутил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение получали с помощью способа, который применяли в Примере 43, стадия 2, применяя 3-ацетамидоциклобутил 4-метилбензолсульфонат вместо метил 3-(тозилокси)циклобутан-1-карбоксилата. $^1$H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) (ЯМР показал смесь изомеров) δ 6.00 - 5.77 (m, 0.6H), 5.76 - 5.59 (m, 0.4H), 4.87 - 4.76 (m, 0.3H), 4.56 - 4.32 (m, 1H), 4.11 (tt, *J*=9.2, 7.3 Гц, 0.7H), 3.27 - 3.07 (m, 1.3H), 2.94 - 2.75 (m, 0.7H), 2.71 - 2.58 (m, 0.7H), 2.56 - 2.40 (m, 1.3H), 1.99 - 1.97 (m, 3H).

Пример 57: N-[3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)циклобутил]ацетамид, смесь *цис/транс*

Указанное в заголовке соединение получали из N-(3-иодциклобутил)ацетамида и ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона с помощью способа, описанного в Примере 2. $^1$H ЯМР (500 МГц, DMSO-$d_6$) (количество протонов низкое из-за алгоритма подавления воды, используемого во время обработки данных) δ 8.11 - 7.86 (m, 1H), 7.35 (t, *J*=8.0 Гц, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 7.08 - 6.92 (m, 1H), 6.81 (d, *J*=5.0 Гц, 1H), 6.71 (br s, 1H), 4.26 (br d, *J*=6.3 Гц, 1H), 4.18 (br d, *J*=6.1 Гц, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.96 (br dd, *J*=8.8, 4.1 Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.63 - 3.51 (m, 1H), 3.44 - 3.27 (m, 2H), 2.77 (br d, *J*=6.3 Гц, 1H), 2.54 (br d, *J*=7.9 Гц, 1H), 2.36 (br d, *J*=6.1 Гц, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 2H), 1.85 - 1.71 (m, 2H), 1.65 - 1.48 (m, 4H), 1.30 - 1.10 (m, 1H), 0.62 - 0.44 (m, 1H), 0.06 - -0.09 (m, 2H), -0.46 - -0.62 (m, 2H). МС ЭРИ m/z = 581.2 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 1.42 минуты, Метод 2.

Примеры 58 и 59: два изомера Примера 57 разделяли, применяя следующие условия:

| **Условия препаративной хроматографии:** Прибор: | Waters 100 Prep SFC |
|---|---|
| Колонка: | Chiral OD, 30 x 250 мм, 5 мкм |
| Подвижная фаза: | 75% $CO_2$/25% MeOH/0.1% DEA |
| Скорость потока: | 100 мл/мин |
| Длина волны детектора: | 220 нм |
| Данные пробы: | 1300 мкл 13.5 мг растворено в 2 мл MeOH |

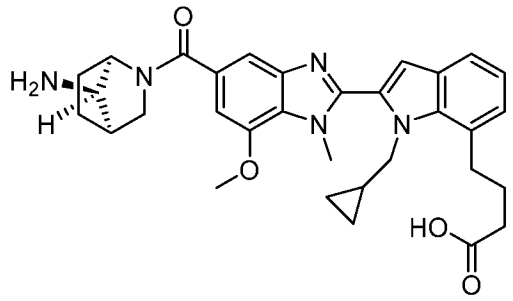
Изомер 1 (элюируемый превым): $^1$H ЯМР (500 МГц, DMSO-$d_6$) δ 8.00 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 7.37 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 7.30 - 7.15 (m, 1H), 7.06 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 6.98 (br t, *J*=7.3 Гц, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.80 - 6.72 (m, 1H), 4.31 (br d, *J*=6.1 Гц, 2H), 4.23 - 4.10 (m, 1H), 3.90 (br s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.67 - 3.57 (m, 1H), 3.53 - 3.15 (m, 1H), 3.04 - 2.85 (m, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.55 (br d, *J*=6.7 Гц, 2H), 2.12 - 1.92 (m, 3H), 1.87 - 1.74 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.28 (br s, 1H), 1.05 (br s, 3H), 0.72 - 0.51 (m, 2H), 0.01 (br d, *J*=7.6 Гц, 2H), -0.42 - -0.70 (m, 2H). МС ЭРИ m/z = 581.2 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 1.41 минуты, Метод 2.

Изомер 2 (элюируемый вторым): $^1$H ЯМР (500 МГц, DMSO-$d_6$) δ 8.15 (br d, *J*=7.0 Гц, 1H), 7.40 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 7.30 - 7.15 (m, 2H), 6.99 (br t, *J*=7.5 Гц, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.81 - 6.72

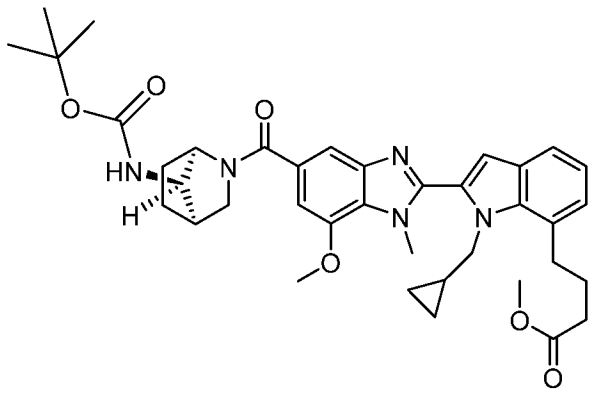
(m, 1H), 4.22 (br d, *J*=6.1 Гц, 2H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 4.07 - 3.95 (m, 1H), 3.91 (br s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.69 - 3.48 (m, 1H), 3.42 - 3.31 (m, 1H), 2.90 (br d, *J*=10.7 Гц, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.89 - 1.74 (m, 2H), 1.68 - 1.54 (m, 4H), 1.29 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 1.06 (br s, 4H), 0.73 - 0.52 (m, 2H), 0.01 (br d, *J*=7.6 Гц, 2H), -0.56 (br d, *J*=4.0 Гц, 2H). МС ЭРИ m/z = 581.2 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 1.41 минуты, Метод 2.

Пример 60

4-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)бутановая кислота



Промежуточное соединение 60A: метил 4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)бутаноат



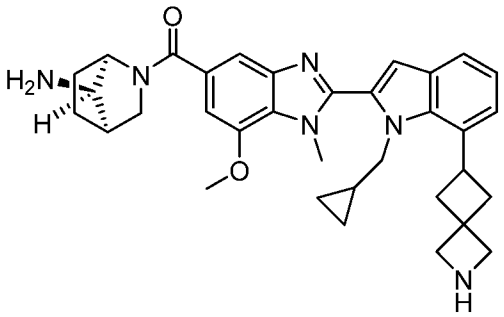
Указанное в заголовке соединение получали из *трет*-бутил ((1R,4R,7R)-2-(2-(7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата и метил 4-бромбутаноата, применяя способ, описанный в Примере 37, стадия 1. МС ЭРИ m/z = 670.4 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 0.95 минуты, Метод D.

Пример 60: 4-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)бутановая кислота

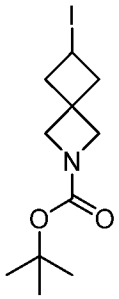
Перемешанный раствор метил 4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)бутаноата (100 мг, 0.15 ммоль) в метаноле (2 мл) обрабатывали 1 М гидроксида натрия (0.750 мл, 0.750 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Метанол оставляли испаряться, и оставшуюся водную смесь дважды промывали диэтиловым эфиром. Водную фазу доводили до pH 4 с помощью 1 М HCl, и экстрагировали 5x этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали однократно рассолом, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток переносили в дихлорметан, и раствор обрабатывали 4 М HCl в диоксане (2 мл, 8.00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Смесь концентрировали под вакуумом, и сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 минут удерживание при 9% B, 9-49% B за 20 минут, затем 4 минуты удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Очищенное вещество затем разбавляли DMF, обрабатывали Si-пиридином и встряхивали в течение минимум 2 ч. Полученную в результате смесь фильтровали и высушивали путем центробежного испарения с получением указанного в заголовке соединения (26.4 мг, 0.048 ммоль, 31.7% выход). $^1$H ЯМР (500 МГц, DMSO-$d_6$) δ 7.33 (br t, *J*=4.5 Гц, 1H), 7.23 - 7.10 (m, 1H), 6.86 (br d, *J*=4.5 Гц, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (br s, 1H), 4.26 (br d, *J*=5.7 Гц, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.31 - 3.22 (m, 5H), 2.93 - 2.80 (m, 3H), 2.14 (br t, *J*=6.7 Гц, 2H), 2.09 - 1.94 (m, 1H), 1.84 - 1.65 (m, 5H), 1.61 - 1.47 (m, 1H), 1.29 - 1.08 (m, 1H), 0.60 (br s, 1H), -0.01 (br d, *J*=7.8 Гц, 2H), -0.52 (br s, 2H). МС ЭРИ m/z = 556.4 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 1.30 минуты, Метод 1.

Пример 61

(1R,4R,7R)-2-[2-(7-{2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил]-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин

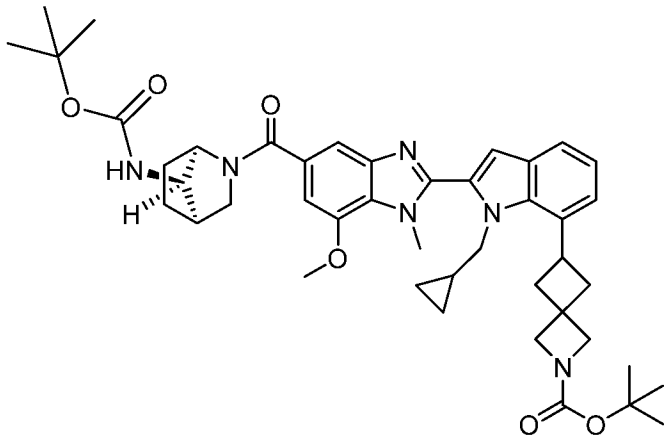


Промежуточное соединение 61A: *трет*-бутил 6-иод-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали из *трет*-бутил 6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата, применяя способы, описанные в Примере 43, стадии 1 и 2. $^1$H ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 4.31 (quin, *J*=7.8 Гц, 1H), 3.96 (d, *J*=15.1 Гц, 4H), 2.99 - 2.89 (m, 2H), 2.77 - 2.68 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

Промежуточное соединение 61B: *трет*-бутил 6-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



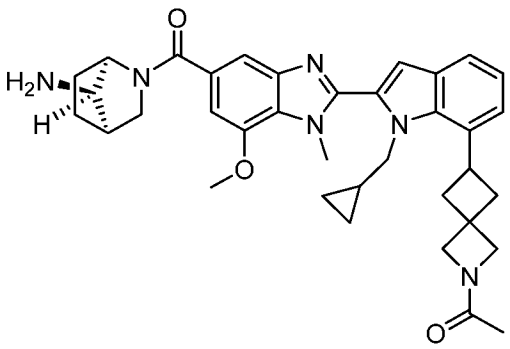
Указанное в заголовке соединение получали из *трет*-бутил 6-иод-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата и *трет*-бутил ((1R,4R,7R)-2-(2-(7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата, применяя способ, описанный в Примере 37, стадия 1.

Пример 61: (1R,4R,7R)-2-[2-(7-{2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил]-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин

*трет*-Бутил 6-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (27 мг, 0.035 ммоль) растворяли в 10% TFA/дихлорметане (1 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток концентрировали 3x из дихлорметана для удаления остаточной TFA. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0 минут удерживание при 7% B, 7-47% B за 20 минут, затем 4 минуты удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Очищенное вещество затем разбавляли DMF, обрабатывали Si-пиридином и встряхивали в течение минимум 2 ч. Полученную в результате смесь фильтровали и высушивали путем центробежного испарения с получением указанного в заголовке соединения (19.3 мг, 0.034 ммоль, 97% выход). $^1$H ЯМР (500 МГц, DMSO-$d_6$) δ 7.35 (d, *J*=7.7 Гц, 1H), 7.31 - 7.15 (m, 1H), 7.04 (d, *J*=7.3 Гц, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.76 (br s, 1H), 4.23 (br d, *J*=6.4 Гц, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.87 - 3.82 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.54 - 3.23 (m, 2H), 2.59 (br t, *J*=10.4 Гц, 2H), 2.53 - 2.38 (m, 1H), 1.74 (br s, 3H), 1.45 (br s, 1H), 1.15 - 0.68 (m, 1H), 0.61 - 0.46 (m, 1H), -0.01 (br d, *J*=7.9 Гц, 2H), -0.52 (br s, 2H). (Количество протонов низкое из-за алгоритма подавления воды, используемого во время обработки данных). МС ЭРИ m/z = 565.4 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 1.02 минуты, Метод 2.

Пример 62

1-[6-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил]этан-1-он

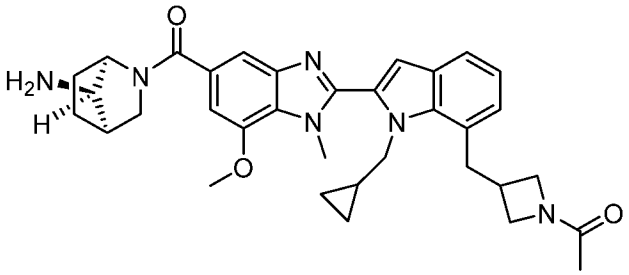


*трет*-Бутил 6-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (54 мг, 0.071 ммоль) растворяли в 10% TFA/дихлорметане (1 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и концентрировали под вакуумом, и остаток переносили в дихлорметан (3 мл). Смесь обрабатывали 1.5 М фосфата калия (двухосновный) (3 мл), и энергично встряхивали в течение 10 минут. Слои разделяли, и водную фазу экстрагировали 3x дихлорметаном (2 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом, и остаток переносили в дихлорметан (2 мл). Триэтиламин (0.013 мл, 0.096 ммоль) добавляли, и раствор охлаждали до 0°C и обрабатывали уксусным ангидридом (3.38 мкл, 0.036 ммоль). Реакцию оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Смесь разбавляли метанолом, чтобы погасить весь оставшийся уксусный ангидрид, затем концентрировали под вакуумом. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 минут удерживание при 18% B, 18-58% B за 20 минут, затем 4 минуты удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Очищенное вещество затем разбавляли DMF, обрабатывали Si-пиридином и встряхивали в течение минимум 2 ч. Полученную в результате смесь фильтровали и высушивали путем центробежного испарения с получением указанного в заголовке соединения, (22.9 мг, 0.038 ммоль, 79% выход). $^1$H ЯМР (500 МГц, DMSO-$d_6$) δ 7.38 (br d, *J*=7.9 Гц, 1H), 7.28 - 7.14 (m, 1H), 7.07 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 6.96 (br t, *J*=7.5 Гц, 1H), 6.87 (br s, 1H), 6.79 - 6.71 (m, 1H), 4.27

(br d, *J*=4.9 Гц, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.95 - 3.77 (m, 9H), 3.69 - 3.52 (m, 2H), 3.52 - 3.30 (m, 1H), 3.02 - 2.80 (m, 1H), 2.53 (br d, *J*=8.9 Гц, 2H), 2.05 - 1.91 (m, 1H), 1.87 - 1.51 (m, 6H), 1.30 - 1.12 (m, 1H), 0.56 (br s, 1H), 0.01 (br d, *J*=7.9 Гц, 2H), -0.54 (br d, *J*=3.7 Гц, 2H). (Количество протонов низкое из-за алгоритма подавления воды, используемого во время обработки данных). МС ЭРИ m/z = 607.0 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 1.69 минуты, Метод 1.

Пример 63

1-{3-[(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)метил]азетидин-1-ил}этан-1-он

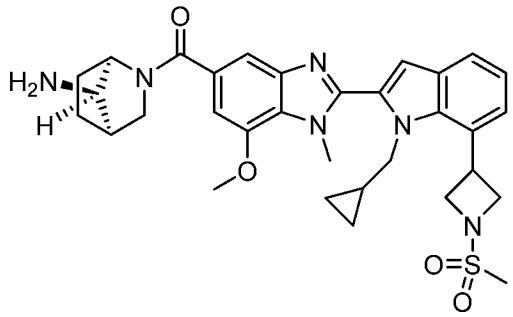


Перемешанный раствор ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(7-(азетидин-3-илметил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона (Пример 26) (68 мг, 0.126 ммоль) и триэтиламина (0.070 мл, 0.505 ммоль) в дихлорметане (2 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали уксусным ангидридом (9.53 мкл, 0.101 ммоль). Реакцию оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Смесь разбавляли метанолом, чтобы погасить весь остаточный уксусный ангидрид, затем концентрировали под вакуумом. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0 минут удерживание при 12% B, 12-52% B за 20 минут, затем 4 минуты удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Очищенное вещество затем разбавляли DMF, обрабатывали Si-пиридином и встряхивали в течение минимум 2 ч. Полученную в результате смесь фильтровали и высушивали путем центробежного испарения с получением указанного в заголовке соединения (43 мг, 0.072

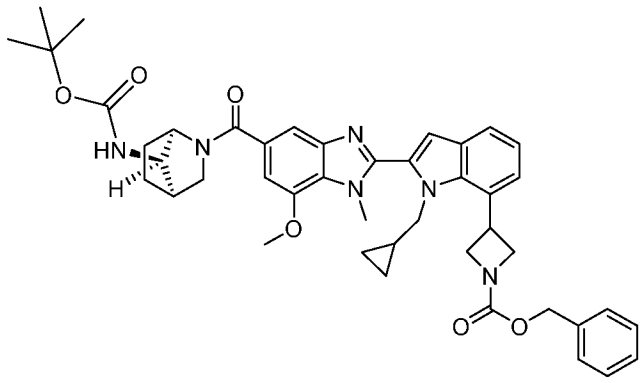
ммоль, 57.3% выход). $^1$H ЯМР (500 МГц, DMSO-$d_6$) δ 7.34 (br d, *J*=7.8 Гц, 1H), 7.26 - 7.11 (m, 1H), 6.85 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 6.81 (br d, *J*=7.0 Гц, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.73 (br s, 1H), 4.23 (br d, *J*=6.3 Гц, 2H), 4.00 (br t, *J*=7.6 Гц, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.81 - 3.61 (m, 5H), 3.40 (br dd, *J*=9.0, 5.8 Гц, 1H), 3.27 - 3.07 (m, 2H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 2.89 - 2.76 (m, 1H), 2.52 - 2.38 (m, 1H), 1.70 (br s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.46 - 1.37 (m, 1H), 0.63 (br d, *J*=5.0 Гц, 1H), -0.01 (br d, *J*=7.9 Гц, 2H), -0.53 (br s, 2H). (Количество протонов низкое из-за алгоритма подавления воды, используемого во время обработки данных). МС ЭРИ m/z = 581.0 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 1.29 минуты, Метод 2.

Пример 64

(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-7-(1-метансульфонилазетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин



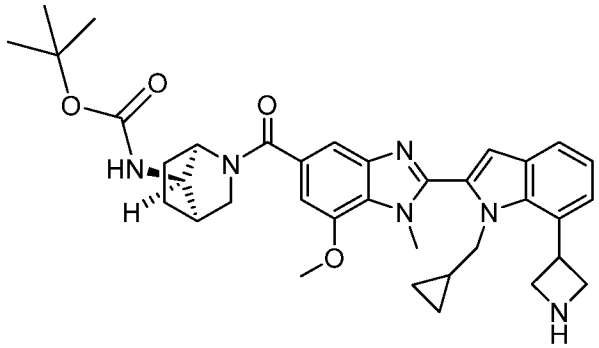
Промежуточное соединение 64A: бензил 3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-карбоксилат



В сцинтилляционной виале объемом 40 мл перемешанную смесь бензил 3-иодазетидин-1-карбоксилата (0.782 г, 2.467 ммоль), *трет*-бутил ((1R,4R,7R)-2-(2-(7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата (0.8 г, 1.233 ммоль), трис(триметилсилил)силана (0.571 мл, 1.850 ммоль), Ir(dF($CF_3$)ppy)$_2$(dtbbpy)$PF_6$ (0.042 г,

0.037 ммоль) и карбоната натрия (0.523 г, 4.93 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) дегазировали барботированием азота в течение 10 минут. В отдельной виале 2 драм перемешанную смесь комплекса никель (II) хлорид диметиловый эфир этиленгликоля (0.041 г, 0.185 ммоль) и 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина (0.056 г, 0.210 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) дегазировали азотом в течение 20 минут. Комплекс никеля переносили в виалу, содержащую другую смесь, виалу герметично закрывали, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под синей лампой Kessil в течение 18 часов, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Смесь разбавляли этилацетатом (15 мл), и твердые вещества удаляли фильтрованием и тщательно промывали этилацетатом. Объединенный фильтрат и промывочную жидкость концентрировали под вакуумом, и остаток концентрировали 3х из метанола для полного удаления других растворителей. Сырое вещество применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. МС ЭРИ m/z = 759.5 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 0.98 минуты, Метод D.

Промежуточное соединение 64B: *трет*-бутил ((1R,4R,7R)-2-(2-(7-(азетидин-3-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



Перемешанную смесь бензил 3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-карбоксилата (0.936 г, 1.233 ммоль) и 10% Pd-C, тип Degussa (1 г, 0.940 ммоль) в метаноле (15 мл) дегазировали 3х азотом/вакуумом. Реакцию гидрировали при атмосферном давлении в течение 48 часов, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Катализатор удаляли фильтрованием через 3 слоя фильтровальной бумаги Whatman GF/A и тщательно промывали метанолом и этилацетатом, и объединенный фильтрат и промывочную жидкость концентрировали под вакуумом. Остаток хроматографировали с помощью ЖХСД на 40 г колонке с силикагелем, элюируя со скоростью 40 мл/мин градиентом от 0% до 10% смеси (7 М аммиака в метаноле)/дихлорметан 15 объемами колонки. Фракции, содержащие целевой продукт,

объединяли и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (407 мг, 0.651 ммоль, 52.8% выход) в виде желтого твердого вещества. $^1$H ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 7.62 (d, *J*=7.7 Гц, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.35 (d, *J*=7.4 Гц, 1H), 7.23 (t, *J*=7.6 Гц, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 1H), 4.77 (quin, *J*=8.0 Гц, 1H), 4.60 - 4.42 (m, 3H), 4.35 (br s, 1H), 4.19 - 4.05 (m, 5H), 4.05 - 3.97 (m, 5H), 3.90 - 3.72 (m, 2H), 3.32 - 3.19 (m, 1H), 2.54 (br s, 1H), 2.12 - 1.85 (m, 3H), 1.75 - 1.67 (m, 1H), 1.60 - 1.31 (m, 10H), 0.89 - 0.78 (m, 1H), 0.32 - 0.18 (m, 2H), -0.17 - -0.41 (m, 2H). МС ЭРИ m/z = 625.3 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 0.75 минуты, Метод D.

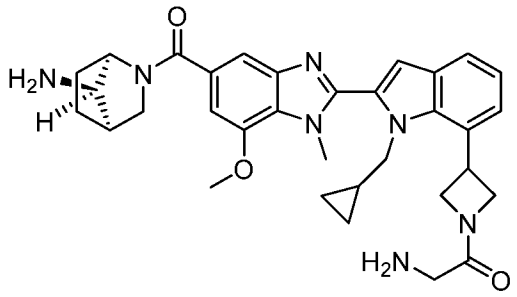
Пример 64: (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-7-(1-метансульфонилазетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин

В виале 2 драм перемешанный раствор *трет*-бутил ((1R,4R,7R)-2-(2-(7-(азетидин-3-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата (15 мг, 0.024 ммоль) и триэтиламина (5.02 мкл, 0.036 ммоль) в дихлорметане (1 мл) обрабатывали метансульфонилхлоридом (1.777 мкл, 0.023 ммоль). Виалу герметично закрывали, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Смесь обрабатывали TFA (100 мкл, 1.298 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и концентрировали под вакуумом, и остаток концентрировали дважды из DCM для удаления остаточной TFA. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 минут удерживание при 17% B, 17-57% B за 20 минут, затем 4 минуты удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Очищенное вещество затем разбавляли DMF, обрабатывали Si-пиридином и встряхивали в течение минимум 2 ч. Полученную в результате смесь фильтровали и высушивали путем центробежного испарения с получением указанного в заголовке соединения (7.2 мг, 0.011 ммоль, 47.3% выход). $^1$H ЯМР (500 МГц, DMSO-$d_6$) δ 7.45 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 7.28 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 1H), 7.03 (br t, *J*=7.5 Гц, 1H), 6.87 (br s, 1H), 6.77 - 6.68 (m, 1H), 4.48 - 4.37 (m, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 4H), 3.94 (br s, 2H), 3.87 (br s,

3H), 3.78 (br s, 3H), 3.61 - 3.40 (m, 2H), 3.00 - 2.83 (m, 5H), 2.72 - 2.48 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 1H), 1.87 - 1.67 (m, 2H), 1.61 - 1.47 (m, 1H), 1.33 - 1.16 (m, 1H), 1.02 (br s, 1H), 0.57 (br s, 1H), 0.01 (br d, *J*=7.6 Гц, 2H), -0.56 (br d, *J*=4.0 Гц, 2H). МС ЭРИ m/z = 603.1 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 1.44 минуты, Метод 2.

Пример 65

2-амино-1-[3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил]этан-1-он

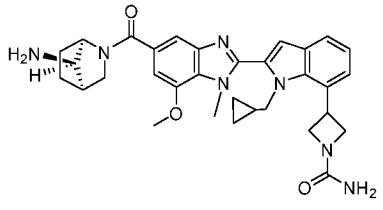


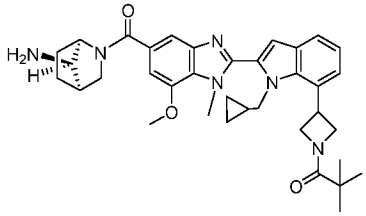
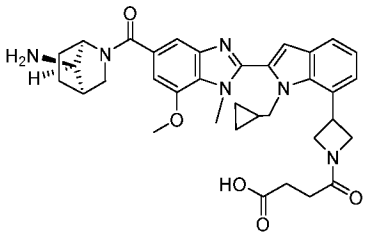
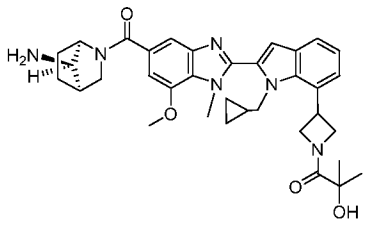
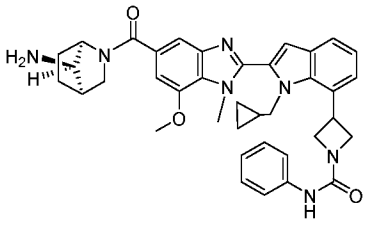
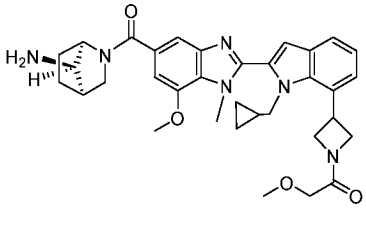
В виале 2 драм перемешанный раствор *трет*-бутил ((1R,4R,7R)-2-(2-(7-(азетидин-3-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата (15 мг, 0.024 ммоль), (*трет*-бутоксикарбонил)глицина (4.63 мг, 0.026 ммоль) и триэтиламина (8.37 мкл, 0.060 ммоль) в дихлорметане (1 мл) обрабатывали BOP (13 мг, 0.030 ммоль). Виалу герметично закрывали, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Смесь обрабатывали TFA (100 мкл, 1.298 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и концентрировали под вакуумом, и остаток концентрировали дважды из DCM для удаления остаточной TFA. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 минут удерживание при 7% B, 7-47% B за 20 минут, затем 4 минуты удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Это вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 150 мм x 30 мм,

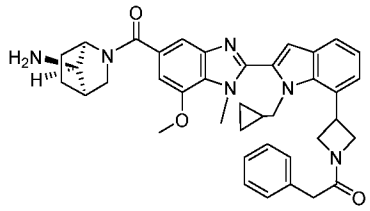
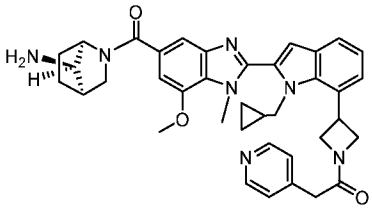
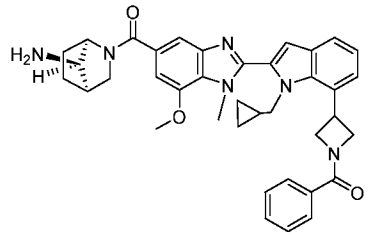
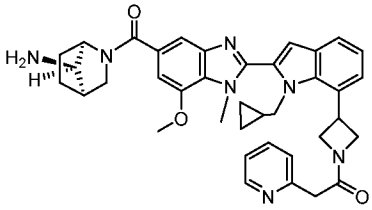
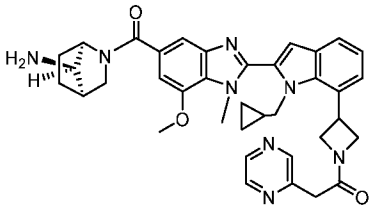
частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 минут удерживание при 8% B, 8-48% B за 20 минут, затем 2 минуты удерживание при 100% B; скорость потока: 40 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Очищенное вещество затем разбавляли DMF, обрабатывали Si-пиридином и встряхивали в течение минимум 2 ч. Полученную в результате смесь фильтровали и высушивали путем центробежного испарения с получением указанного в заголовке соединения (3.8 мг, 5.25 мкмоль, 21.85% выход). $^1$H ЯМР (500 МГц, DMSO-$d_6$) δ 7.40 (br d, *J*=7.8 Гц, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 7.12 (br s, 1H), 6.98 (br t, *J*=7.6 Гц, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.70 (br s, 1H), 4.45 (br s, 2H), 4.30 - 4.07 (m, 3H), 3.95 - 3.81 (m, 3H), 3.78 - 3.48 (m, 3H), 3.36 - 2.91 (m, 1H), 2.09 - 1.87 (m, 1H), 1.83 - 1.58 (m, 5H), 1.56 - 1.39 (m, 1H), 1.30 - 1.15 (m, 1H), 1.10 - 0.95 (m, 2H), 0.89 - 0.69 (m, 1H), 0.56 (br s, 1H), -0.01 (br d, *J*=7.6 Гц, 2H), -0.12 - -0.35 (m, 1H), -0.51 (br s, 2H). (Количество протонов низкое из-за алгоритма подавления воды, используемого во время обработки данных). МС ЭРИ m/z = 582.6 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 1.10 минуты, Метод 1.

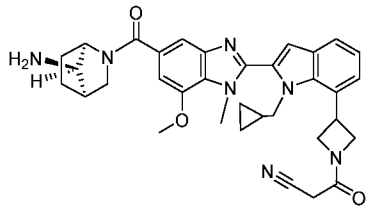
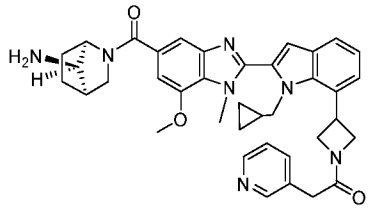
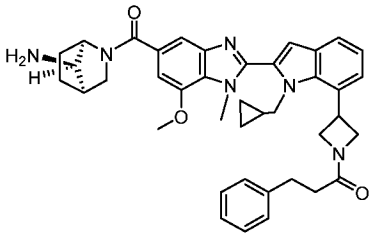
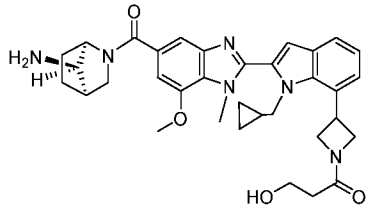
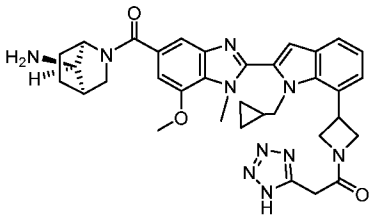
Нижеследующие соединения в Таблице 4 могут быть получены способами, описанными в Примерах 64 и 65, применяя соответствующие хлорангидрид, изоцианат, ангидрид или сульфонилхлорид вместо метансульфонилхлорида в Примере 64, стадия 2, или соответствующую карбоновую кислоту вместо (*трет*-бутоксикарбонил)глицина в Примере 65.

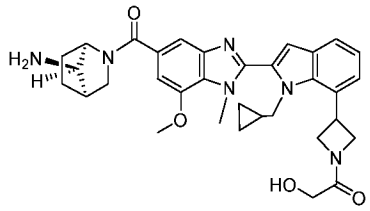
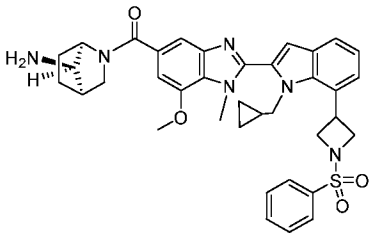
Таблица 4

| Пример № | Структура | Наименование | ЖХ-МС Rt (мин) | Метод ЖХ-МС | M+H (набл. ион) |
|---|---|---|---|---|---|
| 66 |  | 3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-карбоксамид | 1.27 | 1 | 568.4 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 67 |  | 1-[3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил]-2,2-диметилпропан-1-он | 1.86 | 1 | 609.3 |
| 68 |  | 4-[3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил]-4-оксобутановая кислота | 1.29 | 2 | 625.2 |
| 69 |  | 1-[3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил]-2-гидрокси-2-метилпропан-1-он | 1.34 | 1 | 611.5 |
| 70 |  | 3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-N-фенилазетидин-1-карбоксамид | 1.48 | 2 | 644.1 |
| 71 |  | 1-[3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил]-2-метоксиэтан-1-он | 1.49 | 1 | 597.4 |

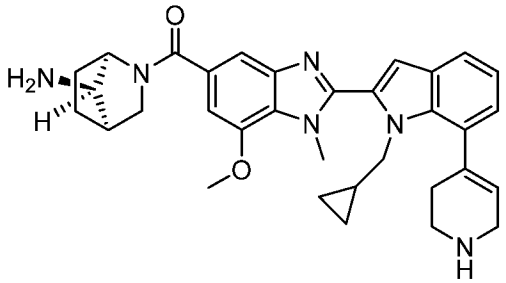
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 72 |  | 1-[3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил]-2-фенилэтан-1-он | 1.56 | 2 | 643.2 |
| 73 |  | 1-[3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил]-2-(пиридин-4-ил)этан-1-он | 1.43 | 1 | 644.6 |
| 74 |  | (1R,4R,7R)-2-{2-[7-(1-бензоилазетидин-3-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин | 1.38 | 2 | 629.3 |
| 75 |  | 1-[3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил]-2-(пиридин-2-ил)этан-1-он | 1.23 | 2 | 644.4 |
| 76 |  | 1-[3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил]-2-(пиразин-2-ил)этан-1-он | 1.46 | 1 | 645.1 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 77 |  | 3-[3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил | 1.52 | 1 | 592.0 |
| 78 |  | 1-[3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил]-2-(пиридин-3-ил)этан-1-он | 1.18 | 2 | 643.9 |
| 79 |  | 1-[3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил]-3-фенилпропан-1-он | 1.45 | 2 | 657.2 |
| 80 |  | 1-[3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил]-3-гидроксипропан-1-он | 1.25 | 2 | 597.1 |
| 81 |  | 1-[3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил]-2-(1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)этан-1-он | 1.26 | 2 | 635.3 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 82 |  | 1-[3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил]-2-гидроксиэтан-1-он | 1.24 | 2 | 583.0 |
| 83 |  | (1R,4R,7R)-2-(2-{7-[1-(бензолсульфонил)азетидин-3-ил]-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил}-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин | 1.79 | 1 | 665.0 |

Пример 84

(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-7-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индол-2-ил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин

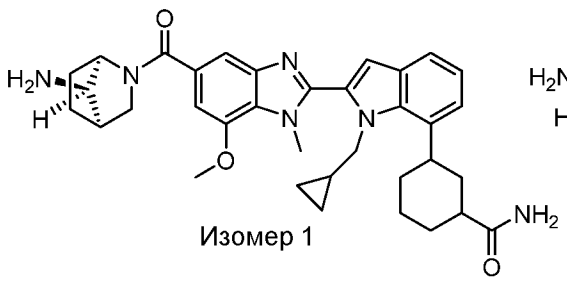


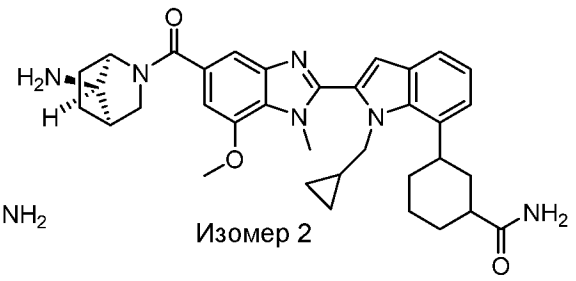
В виале 2 драм перемешанную смесь *трет*-бутил ((1R,4R,7R)-2-(2-(7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата (50 мг, 0.077 ммоль), *трет*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (28.6 мг, 0.093 ммоль) и 2 М фосфата калия, трехосновного (0.116 мл, 0.231 ммоль) в диоксане (2 мл) дегазировали барботированием азота в течение 5 минут. Смесь обрабатывали предкатализатором XPhos 2-го поколения (2.96 мг, 3.85 мкмоль) и дегазировали в течение еще 5 минут, затем виалу герметично закрывали. Реакцию нагревали при 50°C в течение 4 часов, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Большую часть диоксана выпаривали, и остаток переносили в этилацетат (5 мл). Мутный раствор дважды промывали водой и однократно рассолом, затем высушивали над

сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток хроматографировали с помощью ЖХСД на 12 г колонке с силикагелем, элюируя со скоростью 30 мл/мин градиентом от 0% до 6% смеси метанол/дихлорметан 40 объемами колонки. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и концентрировали под вакуумом с получением *трет*-бутил 4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (46 мг, 0.061 ммоль, 79% выход) в виде бесцветного твердого вещества. МС ЭРИ m/z = 751.5 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 1.03 минуты, Метод D. Это вещество переносили в дихлорметан (2 мл) и обрабатывали 4 М HCl в диоксане (2 мл, 8.00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Смесь концентрировали под вакуумом, и сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 минут удерживание при 10% B, 10-50% B за 20 минут, затем 4 минуты удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Очищенное вещество затем разбавляли DMF, обрабатывали Si-пиридином и встряхивали в течение минимум 2 ч. Полученную в результате смесь фильтровали и высушивали путем центробежного испарения с получением указанного в заголовке соединения (3.7 мг, 5.85 мкмоль, 24.39% выход). $^1$H ЯМР (500 МГц, DMSO-$d_6$) δ 7.59 - 7.46 (m, 1H), 7.36 - 7.20 (m, 1H), 7.10 - 6.92 (m, 3H), 6.90 - 6.74 (m, 2H), 5.80 - 5.15 (m, 1H), 3.99 (br d, *J*=6.7 Гц, 2H), 3.87 (br d, *J*=3.4 Гц, 2H), 3.29 - 2.83 (m, 4H), 2.80 - 2.55 (m, 3H), 2.22 - 2.05 (m, 1H), 1.99 - 1.80 (m, 2H), 1.71 - 1.29 (m, 2H), 1.24 - 1.08 (m, 3H), 1.03 - 0.71 (m, 2H), 0.49 (br s, 1H), 0.11 - -0.22 (m, 4H), -0.32 - -0.60 (m, 1H). (Количество протонов низкое из-за алгоритма подавления воды, используемого во время обработки данных). МС ЭРИ m/z = 551.4 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 1.23 минуты, Метод 1.

Примеры 85 (Изомер 1) и 86 (Изомер 2)

3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)циклогексан-1-карбоксамид, ИЗОМЕРЫ 1 и 2


Изомер 1


Изомер 2

Перемешанный раствор *трет*-бутил ((1R,4R,7R)-2-(2-(7-(3-цианоциклогексил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата (33 мг, 0.049 ммоль) (получен из 3-иодциклогексан-1-карбонитрила и *трет*-бутил ((1R,4R,7R)-2-(2-(7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата с применением условий, описанных в Примере 37, стадия 1) в смеси 1:1 DMSO/вода (1 мл) обрабатывали карбонатом калия (13.48 мг, 0.098 ммоль) и пероксидом водорода (4.98 мкл, 0.049 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. ЖХ-МС показала, что реакция не завершена. Смесь обрабатывали карбонатом калия (13.48 мг, 0.098 ммоль) и пероксидом водорода (4.98 мкл, 0.049 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 часов. Вышеупомянутые добавления/нагревание при 50°C повторяли каждый день в течение пяти дней, пока реакция не оценивалась как завершенная по данным ЖХ-МС. Смесь разбавляли этилацетатом (15 мл), и мутный раствор промывали 3x водой и однократно рассолом. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток переносили в дихлорметан (2 мл), и раствор обрабатывали 4 M HCl (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Смесь концентрировали под вакуумом, и сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 минут удерживание при 30% B, 30-60% B за 30 минут, затем 4 минуты удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. *Цис*- и *транс*- изомеры разделяли. Два изомера обрабатывались отдельно до конца процесса. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Очищенное вещество затем разбавляли DMF, обрабатывали Si-пиридином и встряхивали в течение

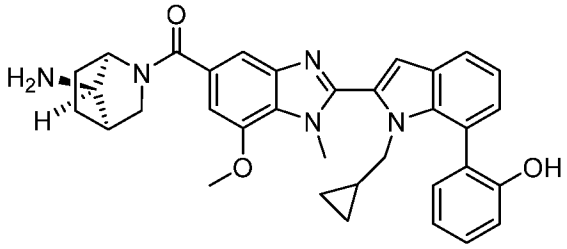
минимум 2 ч. Полученную в результате смесь фильтровали и высушивали путем центробежного испарения.

Пример 85, ИЗОМЕР 1 (первое элюирование) (2.0 мг, 3.34 мкмоль, 6.85% выход). $^1$H ЯМР (500 МГц, DMSO-$d_6$) δ 7.29 (d, *J*=7.7 Гц, 1H), 7.14 (br s, 1H), 7.01 (d, *J*=7.4 Гц, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 1H), 6.76 - 6.67 (m, 2H), 4.61 - 4.49 (m, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.70 - 3.55 (m, 2H), 3.39 - 3.06 (m, 4H), 2.95 - 2.76 (m, 1H), 2.47 (br s, 1H), 2.03 (br d, *J*=10.4 Гц, 2H), 1.88 - 1.69 (m, 5H), 1.60 - 1.20 (m, 8H), 0.70 - 0.60 (m, 2H), 0.04 - -0.06 (m, 2H), -0.36 - -0.55 (m, 2H). МС ЭРИ m/z = 595.0 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 1.75 минуты, Метод 1.

Пример 86, ИЗОМЕР 2 (второе элюирование) (4.3 мг, 6.15 мкмоль, 12.60% выход). $^1$H ЯМР (500 МГц, DMSO-$d_6$) δ 7.75 (d, *J*=7.7 Гц, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.44 (br d, *J*=7.4 Гц, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.15 (br s, 1H), 6.81 - 6.70 (m, 1H), 4.78 - 4.57 (m, 2H), 4.28 (s, 3H), 4.21 (s, 3H), 4.03 - 3.90 (m, 1H), 3.86 - 3.72 (m, 2H), 3.70 - 3.56 (m, 1H), 3.36 - 3.23 (m, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 2.50 - 2.36 (m, 1H), 2.32 - 2.15 (m, 5H), 2.11 (br d, *J*=2.9 Гц, 1H), 2.01 - 1.61 (m, 6H), 1.53 - 1.43 (m, 2H), 1.19 - 1.10 (m, 1H), 0.50 (br d, *J*=8.1 Гц, 2H), -0.01 (br s, 2H). МС ЭРИ m/z = 595.4 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 1.37 минуты, Метод 2.

Пример 87

2-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)фенол

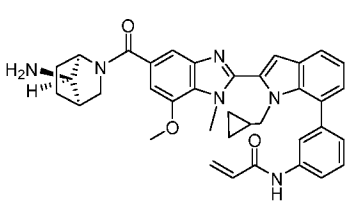


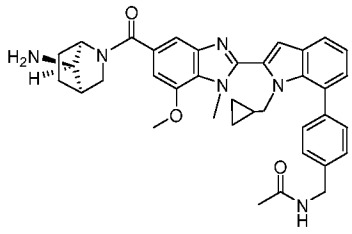
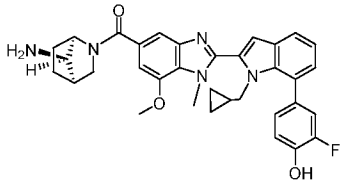
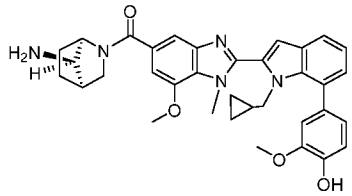
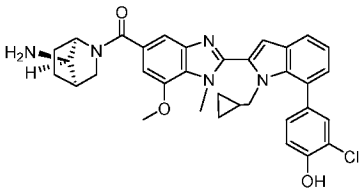
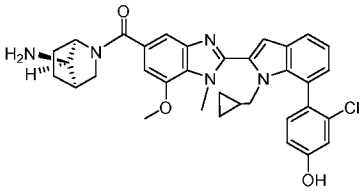
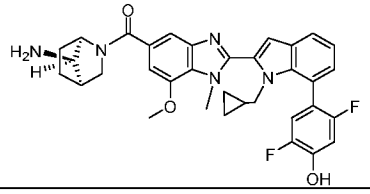
В виале 2 драм перемешанную смесь 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (15 мг, 0.068 ммоль), ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона (32 мг, 0.058 ммоль), $PdCl_2$(dppf) (4.27 мг, 5.83 мкмоль) и 2 М фосфата калия, двухосновного (0.117 мл, 0.233 ммоль) (предварительно дегазированного) в 1,4-диоксане (2 мл) дегазировали барботированием азота в течение 10 минут. Виалу герметично закрывали, и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 часов, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Растворители выпаривали, и остаток переносили в DMF (2 мл). Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих

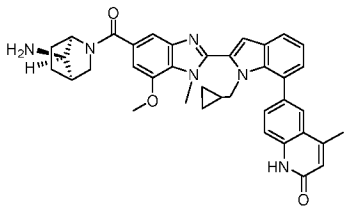
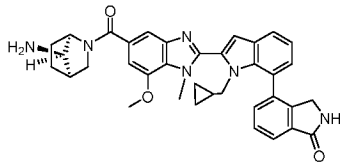
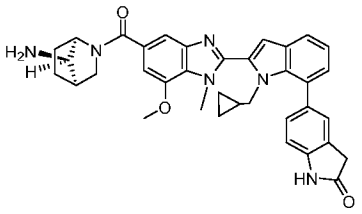
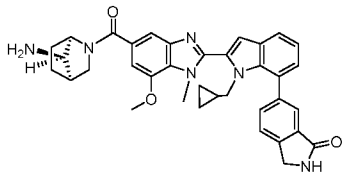
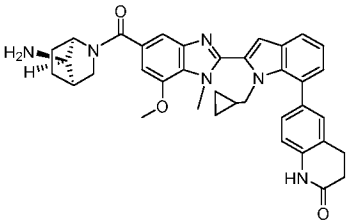
условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0 минут удерживание при 16% B, 16-56% B за 20 минут, затем 4 минуты удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Это вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 минут удерживание при 35% B, 35-57% B за 25 минут, затем 2 минуты удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Очищенное вещество затем разбавляли DMF, обрабатывали Si-пиридином и встряхивали в течение минимум 2 ч. Полученную в результате смесь фильтровали и высушивали путем центробежного испарения с получением указанного в заголовке соединения (3.2 мг, 5.70 мкмоль, 9.76% выход). $^1$H ЯМР (500 МГц, DMSO-$d_6$) δ 8.03 (br s, 1H), 7.75 (br d, *J*=7.0 Гц, 1H), 7.51 - 7.21 (m, 4H), 7.16 (br s, 1H), 7.11 - 6.93 (m, 3H), 4.16 (br s, 3H), 4.10 - 3.92 (m, 4H), 3.85 - 3.43 (m, 2H), 3.28 - 3.05 (m, 1H), 2.32 - 2.15 (m, 1H), 2.13 - 1.92 (m, 3H), 1.87 - 1.69 (m, 1H), 1.51 (br d, *J*=9.8 Гц, 1H), 0.93 (br s, 1H), 0.52 (br s, 1H), 0.27 - 0.06 (m, 2H), -0.38 - -0.75 (m, 2H). МС ЭРИ m/z = 562.2 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 1.86 минуты, Метод 1.

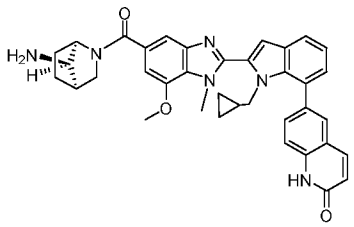
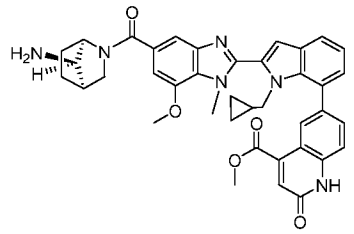
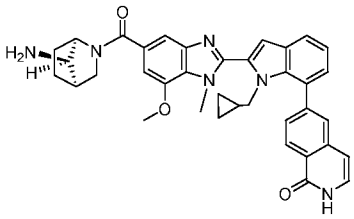
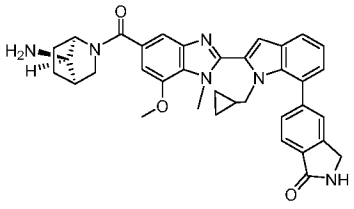
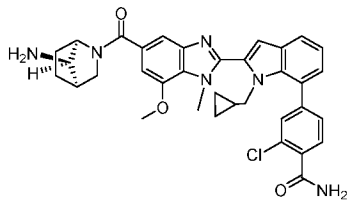
Нижеследующие соединения в Таблице 5 могут быть получены с помощью способов, описанных в Примере 87, применяя соответствующую бороновую кислоту или бороновый эфир вместо 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола.

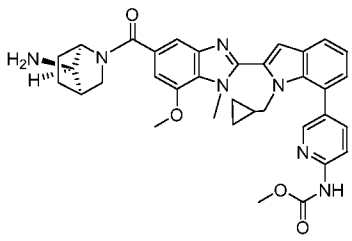
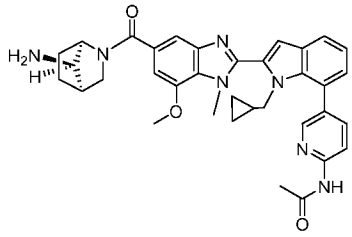
Таблица 5

| Пример № | Структура | Наименование | ЖХ-МС Rt (мин) | Метод ЖХ-МС | M+H (набл. ион) |
|---|---|---|---|---|---|
| 88 |  | N-[3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1- | 1.78 | 1 | 615.2 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | (циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)фенил]проп-2-енамид | | | |
| 89 |  | N-{[4-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)фенил]метил}ацетамид | 1.60 | 1 | 617.0 |
| 90 |  | 4-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-2-фторфенол | 1.71 | 1 | 580.3 |
| 91 |  | 4-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-2-метоксифенол | 1.49 | 2 | 592.3 |
| 92 |  | 4-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-2-хлорфенол | 1.81 | 1 | 596.3 |
| 93 |  | 4-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-3-хлорфенол | 1.55 | 2 | 596.3 |
| 94 |  | 4-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3- | 1.50 | 2 | 598.0 |

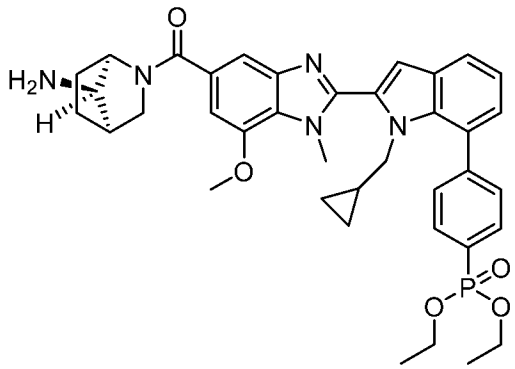
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-2,5-дифторфенол | | | |
| 95 |  | 6-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-4-метил-1,2-дигидрохинолин-2-он | 1.51 | 2 | 627.3 |
| 96 |  | 4-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он | 1.46 | 2 | 601.2 |
| 97 |  | 2'-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1'-(циклопропилметил)-2,3-дигидро-1H,1'H-[5,7'-бииндол]-2-он | 1.74 | 1 | 601.3 |
| 98 |  | 6-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он | 1.41 | 2 | 601.2 |
| 99 |  | 6-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-он | 1.36 | 2 | 615.2 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 100 |  | 6-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-1,2-дигидрохинолин-2-он | 1.45 | 2 | 613.1 |
| 101 |  | метил 6-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-карбоксилат | 1.37 | 2 | 671.3 |
| 102 |  | 6-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-1,2-дигидроизохинолин-1-он | 1.35 | 2 | 613.4 |
| 103 |  | 5-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он | 1.28 | 2 | 601.3 |
| 104 |  | 4-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-2-хлорбензамид | 1.68 | 1 | 623.4 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 105 |  | метил N-[5-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиридин-2-ил]карбамат | 1.68 | 1 | 620.2 |
| 106 |  | N-[5-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиридин-2-ил]ацетамид | 1.64 | 1 | 604.1 |

Пример 107

диэтил (2-{5-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)фосфонат

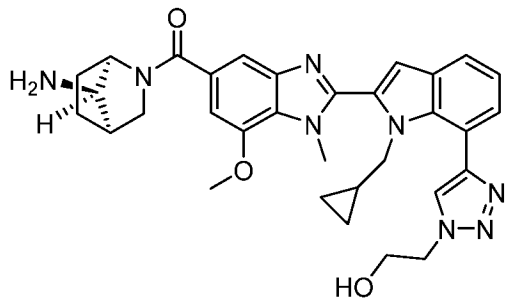


В виале объемом 40 мл смесь *трет*-бутил ((1R,4R,7R)-2-(2-(7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата (100 мг, 0.154 ммоль), диэтилфосфита (0.070 мл, 0.540 ммоль), триэтиламина (0.071 мл, 0.509 ммоль) и $PdCl_2$(dppf) (6 мг, 8.20 мкмоль) в толуоле (2 мл) помещали в соникатор и дегазировали барботированием азота в течение 1 минуты. Виалу герметично закрывали, и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 часов. ЖХ-МС показала в основном исходный материал, но обнаружила следы целевого продукта. Смесь обрабатывали диэтилфосфитом (0.070 мл, 0.540 ммоль), триэтиламином (0.071 мл, 0.509 ммоль) и $PdCl_2$(dppf) (6 мг, 8.20 мкмоль) и дегазировали барботированием азота в течение 10 минут. Виалу герметично закрывали, и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 18 часов, в этот момент по данным ЖХ-МС

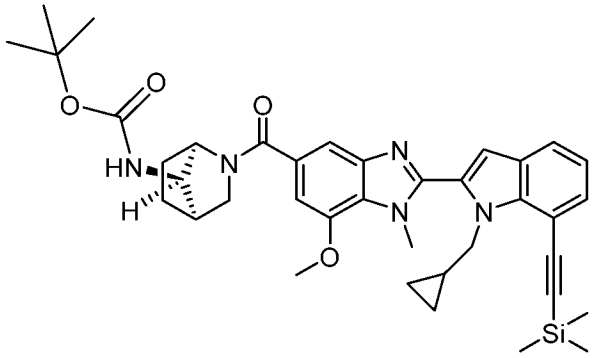
реакция была завершена. Смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, и остаток переносили в дихлорметан (2 мл). Раствор обрабатывали TFA (1 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Смесь концентрировали под вакуумом, и сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 минут удерживание при 19% B, 19-59% B за 20 минут, затем 4 минуты удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Это вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 минут удерживание при 25% B, 25-46% B за 25 минут, затем 2 минуты удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Очищенное вещество затем разбавляли DMF, обрабатывали Si-пиридином и встряхивали в течение минимум 2 ч. Полученную в результате смесь фильтровали и высушивали путем центробежного испарения с получением указанного в заголовке соединения, (12 мг, 0.019 ммоль, 12.14% выход). $^1$H ЯМР (500 МГц, DMSO-$d_6$) δ 7.87 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 7.72 (br dd, *J*=16.2, 7.3 Гц, 1H), 7.54 - 7.40 (m, 1H), 7.36 - 7.21 (m, 1H), 7.16 (br t, *J*=6.7 Гц, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.88 - 6.77 (m, 1H), 4.76 - 4.59 (m, 2H), 4.02 (br t, *J*=6.7 Гц, 4H), 3.98 (br s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.69 - 3.35 (m, 1H), 3.19 (br s, 1H), 3.07 - 2.88 (m, 1H), 2.17 - 2.00 (m, 1H), 1.93 - 1.70 (m, 2H), 1.68 - 1.52 (m, 1H), 1.39 - 1.06 (m, 8H), 0.61 (br s, 1H), 0.01 (br d, *J*=7.3 Гц, 2H), -0.44 - -0.63 (m, 2H). МС ЭРИ m/z = 606.0 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 1.49 минуты, Метод 2.

Пример 108

2-{4-[2-(5-{7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил}-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}этан-1-ол

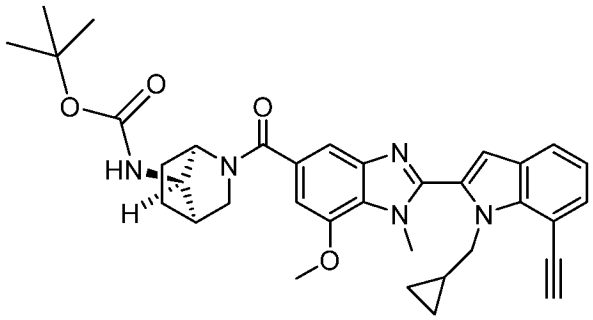


Промежуточное соединение 108A: *трет*-бутил (2-(2-(1-(циклопропилметил)-7-((триметилсилил)этинил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



В 2 мл виале для микроволн раствор *трет*-бутил (2-(2-(7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата (265 мг, 0.409 ммоль) и иодида меди (I) (9 мг, 0.047 ммоль) в DMF (1.5 мл) дегазировали барботированием азота в течение 10 минут. Смесь обрабатывали бис(трифенилфосфин)палладия (II) дихлоридом (31.5 мг, 0.045 ммоль) и триэтиламином (1.139 мл, 8.17 ммоль) и дегазировали в течение 5 минут. Добавляли триметилсилилацетилен (0.113 мл, 0.817 ммоль), виалу герметично закрывали, и реакцию нагревали при 120°C с помощью микроволн в течение 25 минут, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток переносили в этилацетат (35 мл). Раствор фильтровали, затем промывали дважды 10% хлоридом лития и однократно рассолом, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток хроматографировали с помощью ЖХСД на 40 г колонке с силикагелем, элюируя со скоростью 40 мл/мин градиентом от 20% до 100% смеси этилацетат/гексаны 25 объемами колонки. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и концентрировали под вакуумом с получением 256 мг янтарного твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. МС ЭРИ m/z = 666.7 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 1.27 минуты, Метод D.

Промежуточное соединение 108B: *трет*-бутил (2-(2-(1-(циклопропилметил)-7-этинил-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



Перемешанный раствор *трет*-бутил (2-(2-(1-(циклопропилметил)-7-((триметилсилил)этинил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата (256 мг, 0.384 ммоль) в метаноле (5 мл) обрабатывали карбонатом калия (26.6 мг, 0.192 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Большую часть метанола выпаривали, и остаток переносили в этилацетат. Мутный раствор промывали 3x водой, высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали под вакуумом. Остаток хроматографировали с помощью ЖХСД на 40 г колонке с силикагелем, элюируя со скоростью 40 мл/мин градиентом от 0% до 5% смеси метанол/дихлорметан 12 объемами колонки. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде янтарного твердого вещества (80 мг, 0.135 ммоль, 35.0% выход). МС ЭРИ m/z = 594.6 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 1.07 минуты, Метод D.

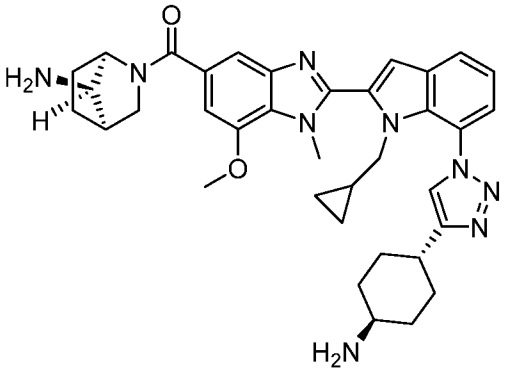
Пример 108: 2-{4-[2-(5-{7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил}-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}этан-1-ол

В виале 2 драм смесь *трет*-бутил (2-(2-(1-(циклопропилметил)-7-этинил-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата (13 мг, 0.022 ммоль), 2-азидоэтан-1-ола (10% в этаноле) (38.1 мг, 0.044 ммоль) и аскорбата натрия (0.51 M в воде) (0.013 мл, 6.57 мкмоль) в смеси 5:1 THF/вода (0.2 мл) обрабатывали сульфатом меди (II) (0.62 M в воде) (3.53 мкл, 2.190 мкмоль). Виалу герметично закрывали, и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 часов. Смесь обрабатывали 2-азидоэтан-1-олом (10% в этаноле) (38.1 мг, 0.044 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 часов, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была практически завершена. Смесь разбавляли этилацетатом (5 мл) и

фильтровали, и фильтрат промывали однократно рассолом. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток переносили в дихлорметан (3 мл), и раствор обрабатывали 4 М HCl в диоксане (2 мл, 8.00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% B за 20 минут, затем 4 минуты удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Очищенное вещество затем разбавляли DMF, обрабатывали Si-пиридином и встряхивали в течение минимум 2 ч. Полученную в результате смесь фильтровали и высушивали путем центробежного испарения с получением указанного в заголовке соединения (5.5 мг, 8.90 мкмоль, 40.5% выход). $^1$H ЯМР (500 МГц, DMSO-$d_6$) δ 8.30 (s, 1H), 7.79 (br d, *J*=6.8 Гц, 1H), 7.45 - 7.31 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.98 - 6.88 (m, 1H), 4.53 (t, *J*=5.4 Гц, 2H), 4.14 - 4.04 (m, 5H), 3.98 (s, 3H), 3.91 - 3.85 (m, 2H), 3.15 - 2.97 (m, 1H), 2.94 - 2.66 (m, 1H), 2.28 - 2.12 (m, 1H), 2.05 - 1.84 (m, 5H), 1.79 - 1.64 (m, 1H), 1.55 - 1.34 (m, 1H), 1.09 - 0.78 (m, 1H), 0.42 (br s, 1H), -0.01 (br d, *J*=7.8 Гц, 2H), -0.50 (br s, 2H). МС ЭРИ m/z = 581.4 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 1.28 минуты, Метод 1.

Пример 109

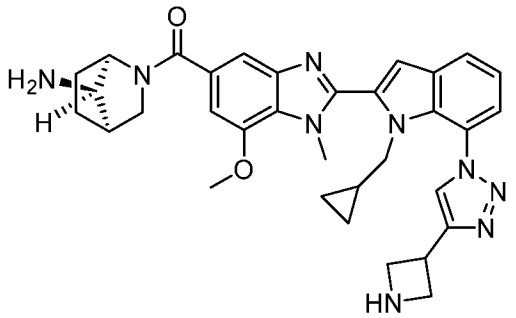
(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-7-{4-[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}-1H-индол-2-ил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин



В сцинтилляционной виале смесь *трет*-бутил ((1r,4r)-4-этинилциклогексил)карбамата (31.0 мг, 0.139 ммоль), *трет*-бутил ((1r,4r)-4-этинилциклогексил)карбамата (31.0 мг, 0.139 ммоль), транс-*N,N'*-диметилциклогексан-1,2-диамина (0.036 мл, 0.231 ммоль) и азида натрия (7.89 мг, 0.121 ммоль) в DMSO (0.4 мл) и воде (0.1 мл) обрабатывали иодидом меди (I) (24.22 мг, 0.127 ммоль) и аскорбатом натрия (25.2 мг, 0.127 ммоль). Виалу герметично закрывали, и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 18 часов. ЖХ-МС показала, что реакция не завершена. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и обрабатывали *трет*-бутил ((1r,4r)-4-этинилциклогексил)карбаматом (31.0 мг, 0.139 ммоль), азидом натрия (7.89 мг, 0.121 ммоль), иодидом меди (I) (24.22 мг, 0.127 ммоль) и аскорбатом натрия (25.2 мг, 0.127 ммоль). Виалу герметично закрывали, и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 7 часов, затем при комнатной температуре в течение 2 дней. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом. Мутный раствор промывали 3x водой, затем высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток переносили в дихлорметан (5 мл), и раствор обрабатывали 4 M HCl в диоксане (7.05 мкл, 0.232 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 минут удерживание при 7% B, 7-47% B за 20 минут, затем 4 минуты удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Очищенное вещество затем разбавляли DMF, обрабатывали Si-пиридином и встряхивали в течение минимум 2 ч. Полученную в результате смесь фильтровали и высушивали путем центробежного испарения с получением указанного в заголовке соединения (17.7 мг, 0.028 ммоль, 24.07% выход). $^1$H ЯМР (500 МГц, DMSO-$d_6$) δ 8.35 (s, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 1H), 7.41 - 7.24 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 6.94 - 6.84 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.47 (br d, *J*=10.9 Гц, 2H), 3.20 - 2.91 (m, 1H), 2.80 - 2.70 (m, 2H), 2.21 - 2.00 (m, 3H), 1.91 (br d, *J*=13.0 Гц, 4H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.56 - 1.42 (m, 2H), 1.40 - 1.16 (m, 3H), 0.41 (br d, *J*=5.4 Гц, 1H), -0.01 (br d, *J*=7.8 Гц, 2H), -0.57 (br s, 2H). (Количество протонов низкое из-за алгоритма подавления воды, используемого во время обработки данных). МС ЭРИ m/z = 634.2 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 1.42 минуты, Метод 1.

Пример 110

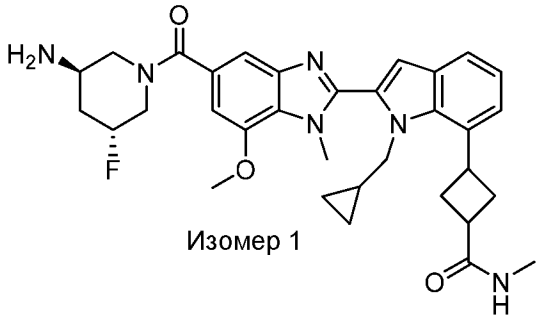
(1R,4R,7R)-2-(2-{7-[4-(азетидин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил}-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин



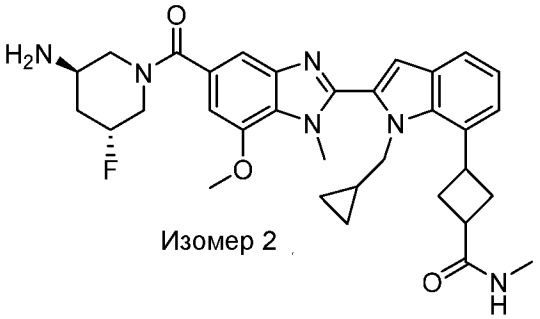
Указанное в заголовке соединение получали с помощью способа, описанного в Примере 109. МС ЭРИ m/z = 592.5 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 1.10 минуты, Метод 2.

Примеры 111 (Изомер 1) и 112 (Изомер 2)

3-(2-(5-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-N-метилциклобутан-1-карбоксамид, ИЗОМЕР 1, и 3-(2-(5-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-N-метилциклобутан-1-карбоксамид, ИЗОМЕР 2

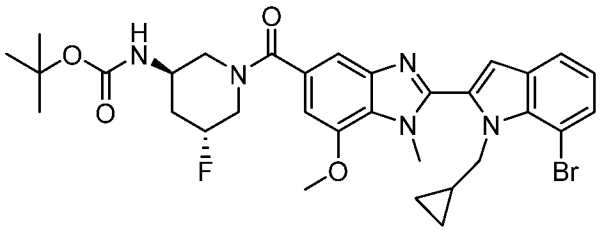


Изомер 1



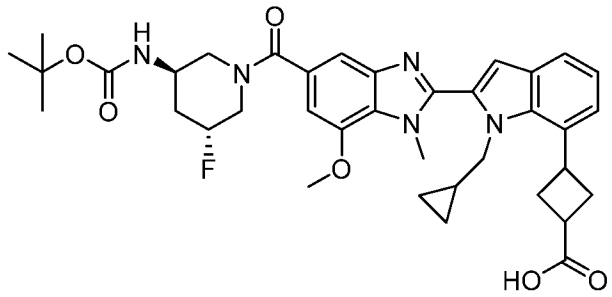
Изомер 2

Промежуточное соединение 111/112 A: *трет*-бутил ((3R,5R)-1-(2-(7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали из 2-(7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и *трет*-бутил ((3R,5R)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамата с применением условий, описанных в Примере 1, стадия 5. $^1$H ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 7.66 (dd, *J*=7.9, 1.0 Гц, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.05 (t, *J*=7.7 Гц, 1H), 6.94 (d, *J*=1.0 Гц, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.02 - 4.30 (m, 5H), 4.12 (s, 3H), 4.09 - 4.00 (m, 4H), 3.45 - 3.29 (m, 1H), 3.23 - 3.02 (m, 1H), 2.43 - 2.31 (m, 1H), 2.02 - 1.74 (m, 1H), 1.56 - 1.24 (m, 9H), 1.19 - 1.07 (m, 1H), 0.29 (br dd, *J*=8.0, 0.8 Гц, 2H), -0.14 (br d, *J*=4.6 Гц, 2H). МС ЭРИ m/z = 654.4 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 1.00 минуты, Метод D.

Промежуточное соединение 111/112 B: 3-(2-(5-((3R,5R)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-фторпиперидин-1-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)циклобутан-1-карбоновая кислота (смесь *цис/транс*)



Указанное в заголовке соединение получали из *трет*-бутил ((3R,5R)-1-(2-(7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамата и метил 3-иодциклобутан-1-карбоксилата с применением условий, описанных в Примерах 43 и 44, стадии 3 и 4. МС ЭРИ m/z = 674.6 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 0.85, 0.86 минуты, Метод D.

Примеры 111 и 112: 3-(2-(5-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-N-метилциклобутан-1-карбоксамид, ИЗОМЕР 1, и 3-(2-(5-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-N-метилциклобутан-1-карбоксамид, ИЗОМЕР 2

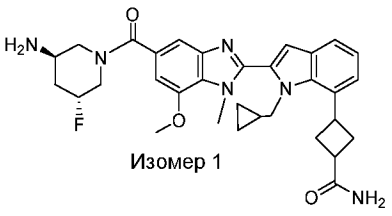
Указанные в заголовке соединения получали из 3-(2-(5-((3R,5R)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-фторпиперидин-1-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)циклобутан-1-карбоновой кислоты (смесь *цис/транс*) и метанамина гидрохлорида с применением способа, описанного в Примерах 43 и 44, стадия 5.

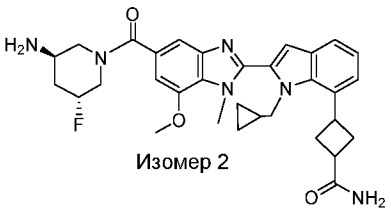
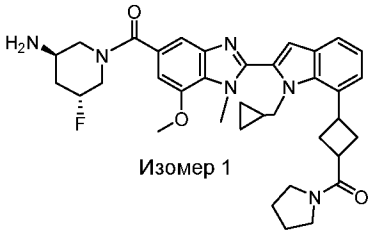
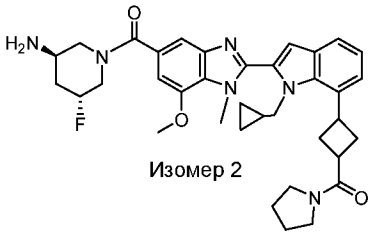
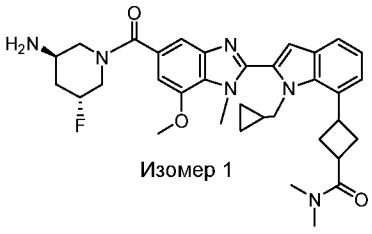
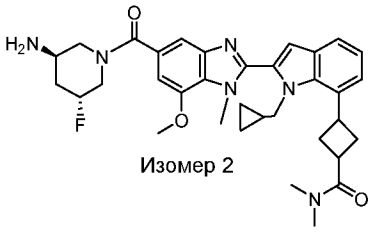
Пример 111, первое элюирование: 3-(2-(5-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-N-метилциклобутан-1-карбоксамид, ИЗОМЕР 1. $^1$H ЯМР (500 МГц, DMSO-$d_6$) δ 7.59 (br d, *J*=4.3 Гц, 1H), 7.35 (d, *J*=7.8 Гц, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.05 (br d, *J*=7.0 Гц, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.01 - 4.48 (m, 1H), 4.26 (br d, *J*=5.1 Гц, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 - 3.79 (m, 1H), 3.79 - 3.74 (m, 3H), 3.31 (br d, *J*=1.6 Гц, 2H), 2.91 - 2.76 (m, 2H), 2.38 (d, *J*=4.5 Гц, 3H), 2.35 - 2.32 (m, 4H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 2.06 - 1.89 (m, 1H), 1.44 - 1.23 (m, 1H), 0.64 - 0.50 (m, 1H), -0.01 (br d, *J*=7.9 Гц, 2H), -0.49 - -0.64 (m, 2H). МС ЭРИ m/z = 587.3 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 1.22 минуты, Метод 2.

Пример 112, второе элюирование: 3-(2-(5-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-N-метилциклобутан-1-карбоксамид, ИЗОМЕР 2. $^1$H ЯМР (500 МГц, DMSO-$d_6$) δ 7.59 (br d, *J*=4.4 Гц, 1H), 7.37 (d, *J*=7.8 Гц, 1H), 7.15 (d, *J*=7.2 Гц, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.97 (t, *J*=7.6 Гц, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.99 - 4.51 (m, 1H), 4.20 (br d, *J*=6.4 Гц, 2H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.56 - 3.39 (m, 1H), 2.90 - 2.76 (m, 2H), 2.49 - 2.41 (m, 5H), 2.38 - 2.33 (m, 5H), 2.27 - 2.18 (m, 2H), 2.06 - 1.91 (m, 1H), 1.44 - 1.23 (m, 1H), 0.64 - 0.48 (m, 1H), -0.01 (br d, *J*=8.2 Гц, 2H), -0.55 (br d, *J*=2.6 Гц, 2H). МС ЭРИ m/z = 587.3 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 1.27 минуты, Метод 2.

Нижеследующие соединения в Таблице 6 могут быть получены с помощью способов, описанных в Примерах 111 и 112, применяя соответствующий амин вместо метанамина гидрохлорида на стадии 3.

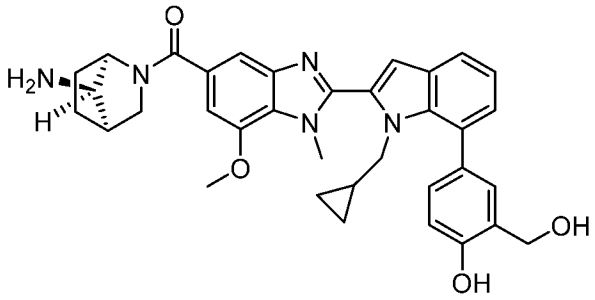
Таблица 6

| Пример № | Структура | Наименование | ЖХ-МС Rt (мин) | Метод ЖХ-МС | M+H (набл. ион) |
|---|---|---|---|---|---|
| 113 |  Изомер 1 | 3-(2-(5-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)циклобутан-1-карбоксамид, ИЗОМЕР 1 | 1.17 | 2 | 573.2 |

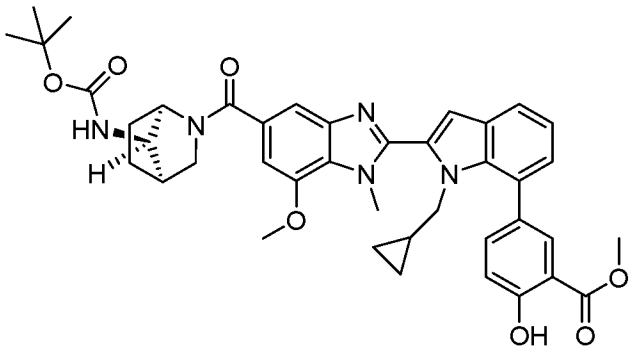
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 114 |  Изомер 2 | 3-(2-(5-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)циклобутан-1-карбоксамид, ИЗОМЕР 2 | 1.22 | 2 | 573.3 |
| 115 |  Изомер 1 | ((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(3-(пирролидин-1-карбонил)циклобутил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон, ИЗОМЕР 1 | 1.41 | 2 | 627.4 |
| 116 |  Изомер 2 | ((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(3-(пирролидин-1-карбонил)циклобутил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон, ИЗОМЕР 2 | 1.50 | 2 | 627.3 |
| 117 |  Изомер 1 | 3-(2-(5-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-N,N-диметилциклобутан-1-карбоксамид, ИЗОМЕР 1 | 1.33 | 2 | 601.3 |
| 118 |  Изомер 2 | 3-(2-(5-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-N,N-диметилциклобутан-1-карбоксамид, ИЗОМЕР 2 | 1.41 | 2 | 601.4 |

Пример 119

((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(4-гидрокси-3-(гидроксиметил)фенил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон



Промежуточное соединение 119A: метил 5-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-2-гидроксибензоат



В виале 2 драм перемешанную смесь метил 2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (129 мг, 0.463 ммоль), *трет*-бутил ((1R,4R,7R)-2-(2-(7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата (200 мг, 0.308 ммоль), $PdCl_2$(dppf) (22.56 мг, 0.031 ммоль) и 2 M фосфата калия, двухосновного (0.694 мл, 1.388 ммоль) (предварительно дегазированного) в DMF (2 мл) дегазировали барботированием азота в течение 10 минут. Виалу герметично закрывали, и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Раствор оставляли охлаждаться до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (10 мл) и водой (5 мл) и фильтровали. Слои разделяли, и органическую фазу дважды промывали 10% хлоридом лития и однократно рассолом, затем высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток хроматографировали с помощью ЖХСД на 24 г колонке с силикагелем, элюируя со скоростью 40 мл/мин градиентом от 0% до 100% смеси этилацетат/гексаны 14 объемами колонки, затем этилацетатом, чтобы полностью элюировать продукт. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и

концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (77 мг, 0.107 ммоль, 34.7% выход). $^1$H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 10.88 (s, 1H), 8.01 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 7.74 (dd, *J*=7.9, 1.0 Гц, 1H), 7.64 (dd, *J*=8.5, 2.3 Гц, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.24 (t, *J*=7.5 Гц, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.68 - 4.44 (m, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.98 (s, 5H), 3.89 - 3.71 (m, 2H), 3.30 - 3.18 (m, 1H), 2.54 (br s, 1H), 2.06 - 1.82 (m, 3H), 1.76 - 1.59 (m, 4H), 1.46 - 1.27 (m, 9H), 0.51 - 0.39 (m, 1H), -0.37 - -0.73 (m, 2H). МС ЭРИ m/z = 720.5 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 1.03 минуты, Метод D.

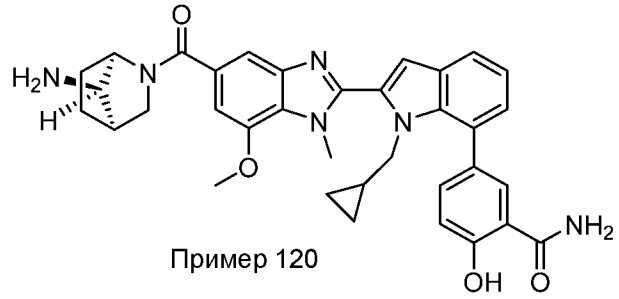
Пример 119: ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(4-гидрокси-3-(гидроксиметил)фенил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон

Перемешанный раствор метил 5-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-2-гидроксибензоата (38 мг, 0.053 ммоль) в безводном THF (1.5 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали борогидридом лития (2 M в THF) (0.053 мл, 0.106 ммоль). Реакцию оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Реакцию останавливали метанолом (2 мл) и перемешивали в течение 30 минут, затем смесь концентрировали под вакуумом. Остаток переносили в дихлорметан (2 мл), и раствор обрабатывали 4 M HCl в диоксане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Смесь концентрировали под вакуумом. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 минут удерживание при 17% B, 17-57% B за 20 минут, затем 4 минуты удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Очищенное вещество затем разбавляли DMF, обрабатывали Si-пиридином и встряхивали в течение минимум 2 ч. Полученную в результате смесь фильтровали и высушивали путем центробежного испарения с получением указанного в заголовке соединения. $^1$H ЯМР (500 МГц, DMSO-$d_6$) δ 9.56 (br s, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 2H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 5.05 (br s, 1H), 4.57 (br d, *J*=3.5 Гц, 2H), 4.18 - 4.08 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.95 (br d, *J*=6.9

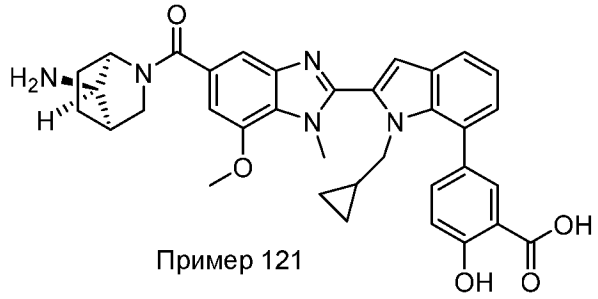
Гц, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.67 - 3.47 (m, 1H), 3.16 (s, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 1H), 2.25 - 2.10 (m, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 2H), 1.81 - 1.63 (m, 1H), 1.51 - 1.32 (m, 1H), 0.46 - 0.34 (m, 1H), -0.05 (br d, *J*=8.1 Гц, 2H), -0.45 - -0.73 (m, 2H). МС ЭРИ m/z = 592.2 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 1.30 минуты, Метод 2.

Примеры 120 и 121

5-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-2-гидроксибензамид и 5-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-2-гидроксибензойная кислота

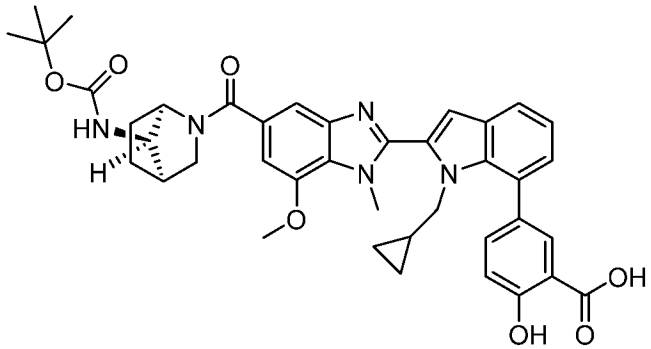


Пример 120



Пример 121

Промежуточное соединение 120/121 A: 5-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-2-гидроксибензойная кислота



В виале 2 драм перемешанный раствор метил 5-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-2-гидроксибензоата (38 мг, 0.053 ммоль) в метаноле (1 мл) обрабатывали 1 М гидроксида натрия (0.158 мл, 0.158 ммоль). Виалу герметично закрывали, и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 18 часов, в это время по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Смесь

разбавляли водой (1 мл), и метанол оставляли испаряться. Водную смесь подкисляли до pH 5 с помощью 1 M HCl, и продукт экстрагировали в дихлорметане. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. МС ЭРИ m/z = 706.3 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 0.91 минуты, Метод D.

Примеры 120 и 121: 5-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-2-гидроксибензамид и 5-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-2-гидроксибензойная кислота

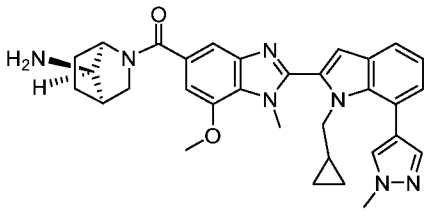
Перемешанную смесь 5-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-2-гидроксибензойной кислоты (30 мг, 0.043 ммоль), гидроксида аммония (0.017 мл, 0.425 ммоль) и триэтиламина (0.024 мл, 0.170 ммоль) в DMF (2 мл) обрабатывали BOP (22.56 мг, 0.051 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, в это время ЖХ-МС показала целевой продукт и непрореагировавшую исходную карбоновую кислоту. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток переносили в дихлорметан (2 мл). Смесь обрабатывали 4 M HCl в диоксане (2 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Смесь концентрировали под вакуумом. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0 минут удерживание при 17% B, 17-57% B за 24 минуты, затем 4 минуты удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами УФ. Фракции, содержащие соединение Примера 120, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Очищенное вещество затем разбавляли DMF, обрабатывали Si-пиридином и встряхивали в течение минимум 2 ч. Полученную в результате смесь фильтровали и высушивали путем центробежного испарения с получением указанного в заголовке соединения Примера 120 (9.1 мг, 0.014 ммоль, 33.7% выход). $^1$H ЯМР (500 МГц, DMSO-$d_6$) δ 8.49 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.78 (d, *J*=7.6 Гц, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.55 - 7.37 (m, 1H), 7.27 (br t, *J*=7.6 Гц, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.14 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 7.07

(d, *J*=8.5 Гц, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 1H), 4.61 - 4.20 (m, 1H), 4.15 (br s, 3H), 4.03 (br s, 3H), 3.97 - 3.76 (m, 2H), 3.71 - 3.59 (m, 1H), 3.57 - 3.38 (m, 1H), 3.30 - 3.17 (m, 1H), 2.97 (br d, *J*=5.2 Гц, 4H), 2.08 - 1.85 (m, 3H), 1.79 - 1.58 (m, 1H), 1.40 - 1.28 (m, 1H), 0.60 - 0.40 (m, 1H), 0.07 - -0.09 (m, 2H), -0.57 (br d, *J*=0.9 Гц, 2H). МС ЭРИ m/z = 605.3 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 1.41 минуты, Метод 2.

Фракции, содержащие соединение Примера 121, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Это вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 минут удерживание при 11% B, 11-51% B за 25 минут, затем 6 минут удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Очищенное вещество затем разбавляли DMF, обрабатывали Si-пиридином и встряхивали в течение минимум 2 ч. Полученную в результате смесь фильтровали и высушивали путем центробежного испарения с получением указанного в заголовке соединения Примера 121 (4.2 мг, 6.64 мкмоль, 15.63% выход). $^1$H ЯМР (500 МГц, DMSO-$d_6$) δ 7.83 (s, 1H), 7.72 (br d, *J*=7.5 Гц, 1H), 7.62 - 7.44 (m, 1H), 7.37 (br d, *J*=8.4 Гц, 1H), 7.25 (br t, *J*=7.6 Гц, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.10 (br d, *J*=7.2 Гц, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 1H), 6.84 (d, *J*=8.2 Гц, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 3H), 4.10 - 3.98 (m, 4H), 3.81 - 3.52 (m, 3H), 3.29 - 3.11 (m, 3H), 2.17 - 1.83 (m, 4H), 1.80 - 1.44 (m, 2H), 1.40 - 1.20 (m, 1H), 0.58 - 0.35 (m, 1H), -0.01 (br d, *J*=7.6 Гц, 2H), -0.45 - -0.69 (m, 2H). МС ЭРИ m/z = 606.1(M+H). ВЭЖХ, время удерживания 1.48 минуты, Метод 1.

Пример 122

((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон

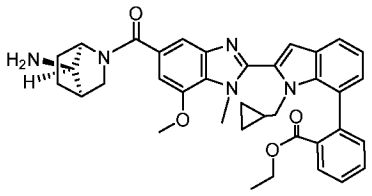
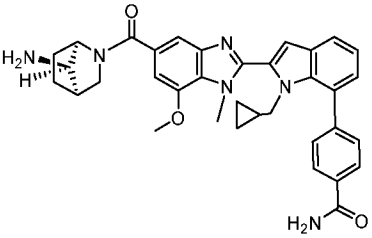
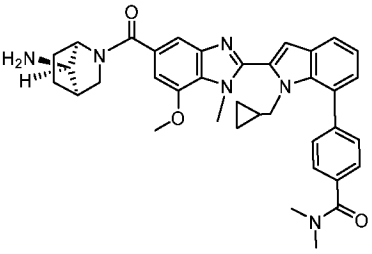
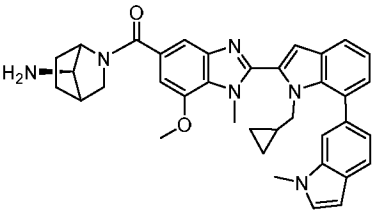
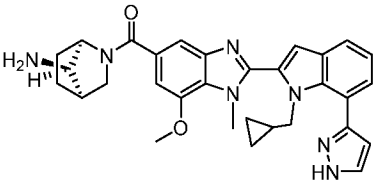
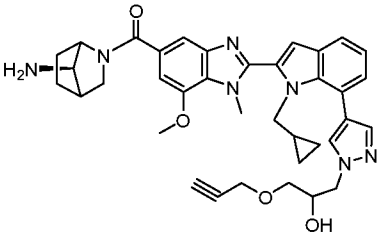


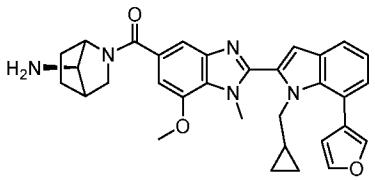
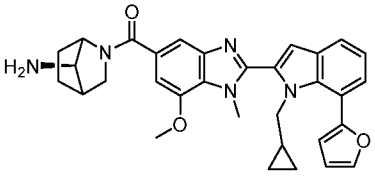
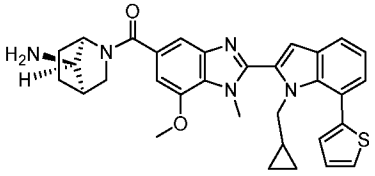
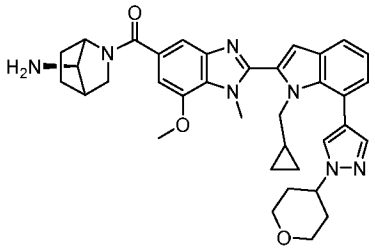
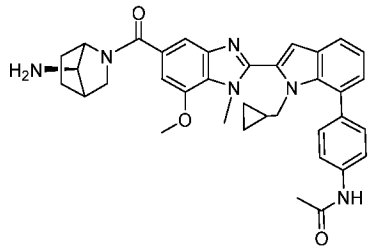
В виалу помещали трет-бутил-((1R,4R,7R)-2-(2-(7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат (30 мг, 0.046 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (9.62 мг, 0.046 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (3.38 мг, 4.63 мкмоль) и диоксан (2 мл). Суспензию продували аргоном в течение 5 мин. Добавляли 2 М $K_2HPO_4$ (0.060 мл, 0.120 ммоль), и виалу закрывали и нагревали при 85°C в течение 4 часов. ЖХ-МС показала $(M+H)^+$ = 650.60 для указанного в заголовке соединения. Реакцию фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в диоксане (2 мл) и затем к нему добавляли 4 н. HCl в диоксане (0.116 мл, 0.463 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч, пока ЖХ-МС не показала отсутствие исходного материала. Реакцию концентрировали 3 раза из метиленхлорида для удаления следов HCl с получением янтарного масла. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 16-56% B за 25 минут, затем 4 минуты удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Очищенное вещество затем разбавляли DMF, обрабатывали Si-пиридином и встряхивали в течение минимум 2 ч. Полученную в результате смесь фильтровали и высушивали путем центробежного испарения. Выхлд указанного в заголовке соединения Примера 122 составил 7.0 мг (26%), и его чистота, оцененная с помощью аналитической ЖХ-МС, составила 97.3% (Метод 1) и 98.3% (Метод 2). $^1$H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7.90 (s, 1H), 7.63 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.41 - 7.24 (m, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 6.92 - 6.82 (m, 1H), 4.12 - 4.00 (m, 5H), 3.95 - 3.90 (m, 3H), 3.90 - 3.87 (m, 3H), 3.74 - 3.43 (m, 1H), 3.12 - 3.05 (m, 1H), 3.07 - 2.88 (m, 1H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 2.00 - 1.80 (m, 3H), 1.78 - 1.58 (m, 1H), 1.47 - 1.23 (m, 1H), 1.23 - 1.08 (m, 1H), 0.43 (br d, J=4.9 Гц, 1H), 0.02 - -0.13 (m, 2H), -0.51 - -0.66 (m, 2H). МС ЭРИ m/z 550.10 (M+H). Аналитическая ЖХ-МС, время удерживания: 1.51 мин (Метод 1).

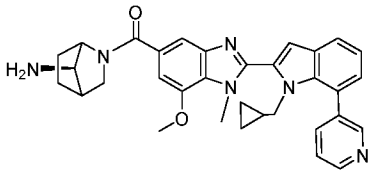
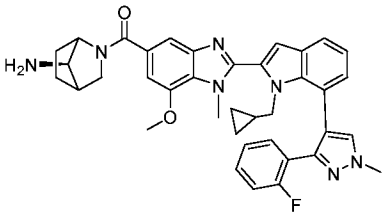
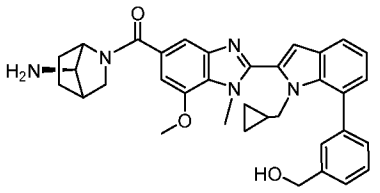
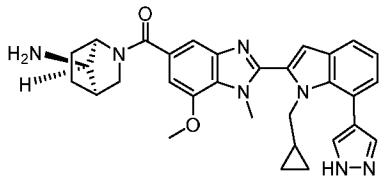
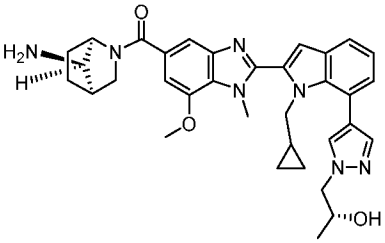
Нижеследующие соединения в Таблице 7 могут быть получены с помощью способов, описанных в Примере 122, с применением соответствующих исходных материалов.

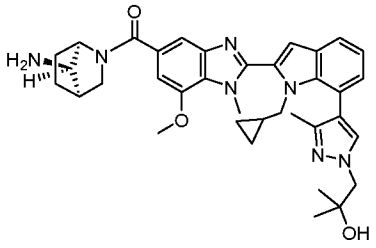
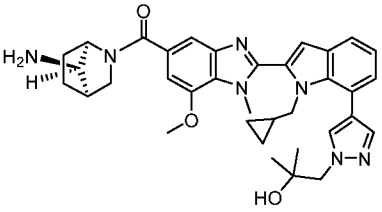
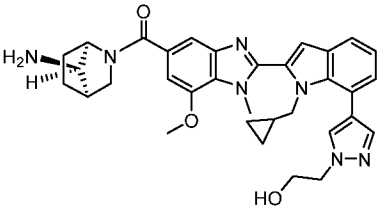
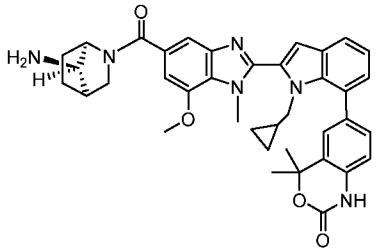
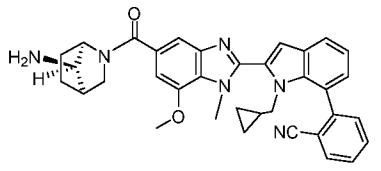
Таблица 7

| Пример № | Структура | Наименование | ЖХ-МС Rt (мин) | Метод ЖХ-МС | M+H (набл. ион) |
|---|---|---|---|---|---|

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 123 |  | этил 2-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)бензоат | 1.96 | 1 | 618.38 |
| 124 |  | 4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)бензамид | 1.46 | 1 | 589.35 |
| 125 |  | 4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-N,N-диметилбензамид | 1.65 | 1 | 617.23 |
| 126 |  | ((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1'-(циклопропилметил)-1-метил-1H,1'H-[6,7'-бииндол]-2'-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 2.06 | 1 | 599.47 |
| 127 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.49 | 1 | 536.41 |
| 128 |  | ((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(2-гидрокси-3-(проп-2-ин-1-илокси)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1H- | 1.49 | 1 | 648.27 |

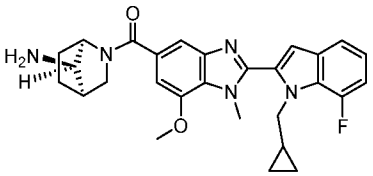
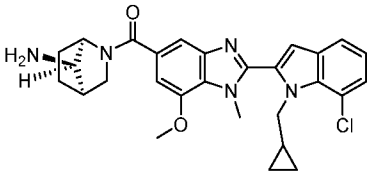
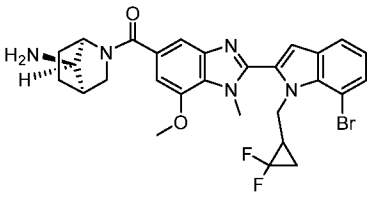
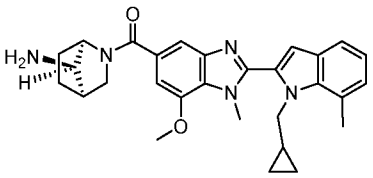
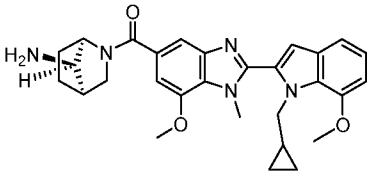
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | | | |
| 129 |  | ((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(фуран-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.87 | 1 | 536.15 |
| 130 |  | ((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(фуран-2-ил)-1Н-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.91 | 1 | 536.33 |
| 131 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(тиофен-2-ил)-1Н-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 2.00 | 1 | 552.35 |
| 132 |  | ((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.57 | 1 | 620.42 |
| 133 |  | N-(4-(2-(5-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)фенил)ацетамид | 1.71 | 1 | 603.44 |

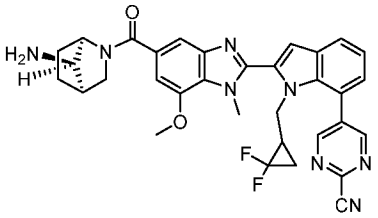
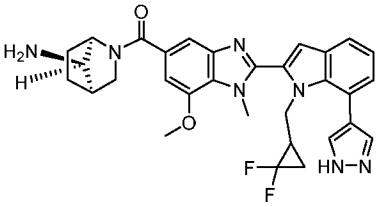
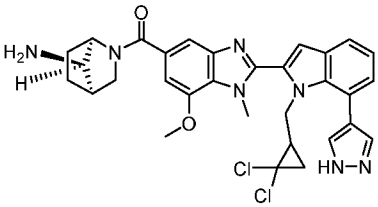
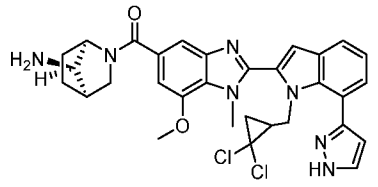
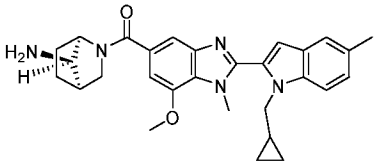
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 134 |  | ((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(пиридин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.54 | 1 | 547.21 |
| 135 |  | ((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(3-(2-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.74 | 1 | 644.40 |
| 136 |  | ((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(3-(гидроксиметил)фенил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.68 | 1 | 576.36 |
| 137 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.43 | 1 | 536.37 |
| 138 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((R)-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.51 | 1 | 593.98 |

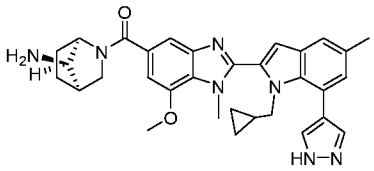
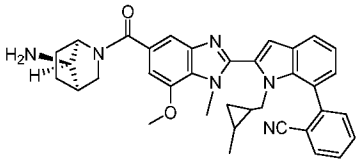
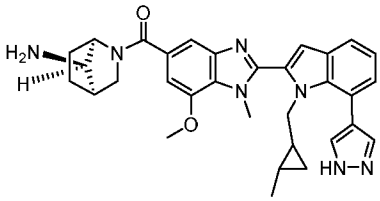
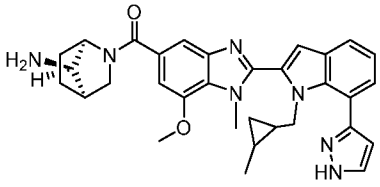
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 139 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.62 | 1 | 622.27 |
| 140 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.59 | 1 | 608.28 |
| 141 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.45 | 1 | 580.35 |
| 142 |  | 6-(2-(5-((1R,4S)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-4,4-диметил-1,4-дигидро-2H-бензо[d][1,3]оксазин-2-он | 1.55 | 2 | 645.46 |
| 143 |  | 2-(2-(5-((1R,4S)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)бензонитрил | 1.75 | 1 | 571.29 |

Нижеследующие соединения в Таблице 8 могут быть получены с помощью способов, описанных в Примерах 1 и/или 122 с применением соответствующих исходных материалов.

Таблица 8

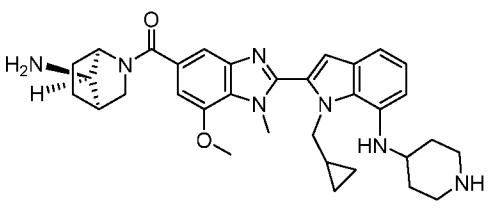
| Пример № | Структура | Наименование | ЖХ-МС Rt (мин) | Метод ЖХ-МС | М+Н (набл. ион) |
|---|---|---|---|---|---|
| 144 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(7-хлор-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.62 | 1 | 488.12 |
| 145 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(7-хлор-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.83 | 1 | 504.31; |
| 146 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(7-бром-1-((2,2-дифторциклопропил)метил)-1Н-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.98 | 1 | 584.17 |
| 147 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-метил-1Н-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.76 | 1 | 484.32 |
| 148 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-метокси-1Н-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.81 | 1 | 500.09 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 149 |  | 5-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-((2,2-дифторциклопропил)метил)-1H-индол-7-ил)пиримидин-2-карбонитрил | 1.64 | 1 | 609.12 |
| 150 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-((2,2-дифторциклопропил)метил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.53 | 1 | 572.32 |
| 151 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-((2,2-дихлорциклопропил)метил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.51 | 1 | 604.39 |
| 152 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-((2,2-дихлорциклопропил)метил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.72 | 1 | 604.25 |
| 153 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-метил-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.84 | 1 | 484.38 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 154 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-метил-7-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.76 | 1 | 550.21 |
| 155 |  | 2-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-((2-метилциклопропил)метил)-1H-индол-7-ил)бензонитрил | 1.95 | 1 | 585.19 |
| 156 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(7-метокси-1-метил-2-(1-((2-метилциклопропил)метил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.61 | 1 | 550.18 |
| 157 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(7-метокси-1-метил-2-(1-((2-метилциклопропил)метил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.70 | 1 | 550.12 |

Пример 158

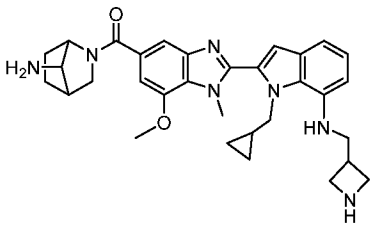
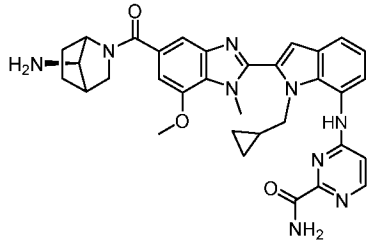
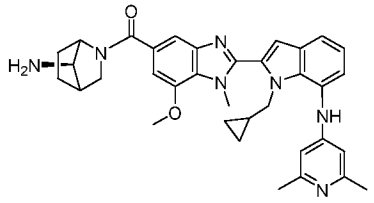
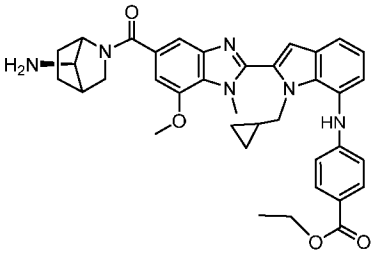
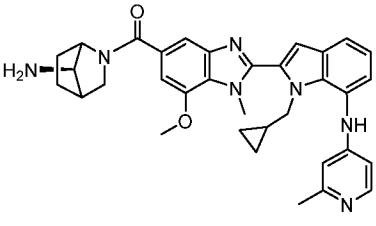
((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(пиперидин-4-иламино)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон

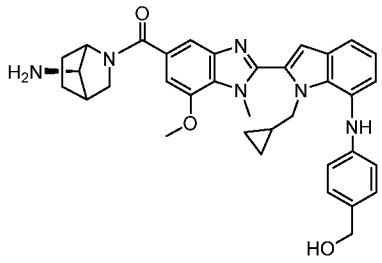
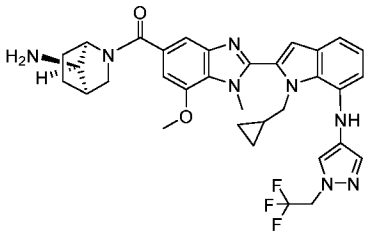
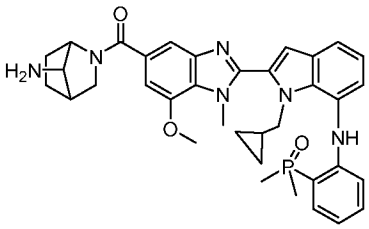
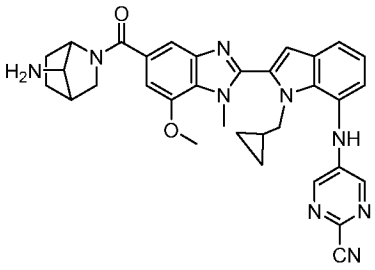
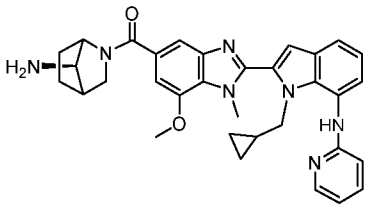


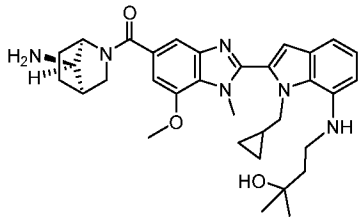
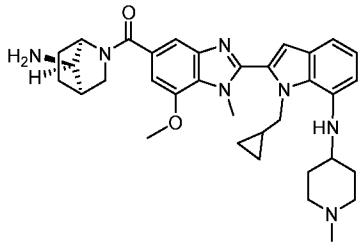
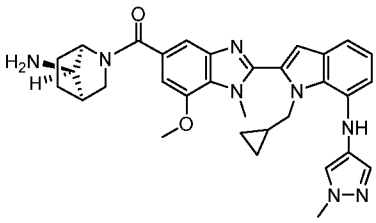
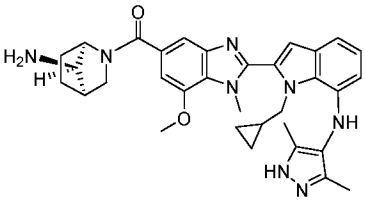
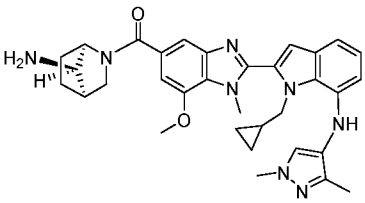
К раствору трет-бутил ((1R,4R,7R)-2-(2-(7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата (30 мг, 0.046 ммоль) в диоксане (1.5 мл) добавляли трет-бутил 4-аминопиперидин-1-карбоксилат (9.26 мг, 0.046 ммоль), $Cs_2CO_3$ (45.2 мг, 0.139 ммоль) и Xantphos (8.03 мг, 0.014 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию продували азотом в течение 5 минут. Добавляли $Pd_2(dba)_3$ (8.47 мг, 9.25 мкмоль), и реакцию снова продували азотом в течение 5 минут. Реакционную виалу закрывали в атмосфере азота, и смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. ЖХ-МС показала $(M+H)^+$ = 768.40 для промежуточного соединения. Реакцию фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в диоксане (2 мл), затем к нему добавляли 4 н. HCl в диоксане (0.116 мл, 0.463 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. ЖХ-МС показала $(M+H)^+$ = 568.40 для продукта. Реакцию концентрировали 5 раз из метиленхлорида для удаления следов HCl с получением янтарного масла. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 минут удерживание при 11% B, 11-51% B за 20 минут, затем 4 минуты удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Очищенное вещество затем разбавляли DMF, обрабатывали Si-пиридином и встряхивали в течение минимум 2 ч. Полученную в результате смесь фильтровали и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 1.9 мг (7%), и его его чистота, определенная с помощью аналитической ЖХ-МС, составила 96.4% (Метод 1) и 97.7% (Метод 2). $^1$H ЯМР (500 МГц, DMSO-D6) δ 7.40 - 7.37 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.13 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 6.99 - 6.93 (m, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 1H), 6.86 - 6.83 (m, 1H), 6.71 - 6.65 (m, 1H), 5.34 - 4.81 (m, 1H), 4.43 - 4.28 (m, 1H), 3.58 - 3.40 (m, 2H), 3.32 - 3.19 (m, 2H), 3.02 - 2.92 (m, 2H), 2.77 - 2.59 (m, 2H), 2.16 - 2.03 (m, 2H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.70 - 1.58 (m, 2H), 1.25 - 1.04 (m, 6H), 1.43 - 1.04 (m, 6H), 0.97 - 0.82 (m, 1H), 0.79 - 0.66 (m, 2H), 0.12 - 0.04 (m, 2H), -0.28 (br d, J=4.6 Гц, 2H). МС ЭРИ m/z 568.2 (M+H). Аналитическая ЖХ-МС, время удерживания: 1.27 (Метод 1).

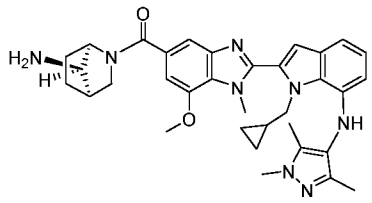
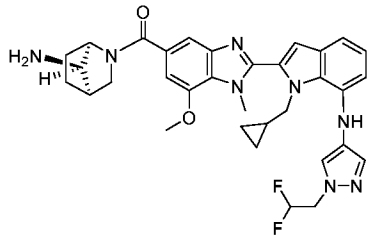
Нижеследующие соединения в Таблице 9 могут быть получены с помощью способов, описанных в Примере 158 с применением соответствующих исходных материалов.

Таблица 9

| Пример № | Структура | Наименование | ЖХ-МС Rt (мин) | Метод ЖХ-МС | М+Н (набл. ион) |
|---|---|---|---|---|---|
| 159 |  | (7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(7-((азетидин-3-илметил)амино)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.17 | 1 | 554.53 |
| 160 |  | 4-((2-(5-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)амино)пиримидин-2-карбоксамид | 1.23 | 1 | 606.39 |
| 161 |  | ((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-((2,6-диметилпиридин-4-ил)амино)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.33 | 1 | 590.38 |
| 162 |  | этил 4-((2-(5-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)амино)бензоат | 1.91 | 1 | 633.23 |
| 163 |  | ((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.30 | 1 | 576.21 |

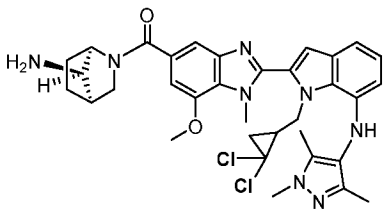
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 164 |  | ((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-((4-(гидроксиметил)фенил)амино)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.58 | 1 | 591.12 |
| 165 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.65 | 1 | 633.22 |
| 166 |  | (7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-((2-(диметилфосфорил)фенил)амино)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.82 | 1 | 637.19 |
| 167 |  | 5-((2-(5-(7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)амино)пиримидин-2-карбонитрил | 1.64 | 1 | 588.34 |
| 168 |  | ((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(пиридин-2-иламино)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.63 | 1 | 562.27 |

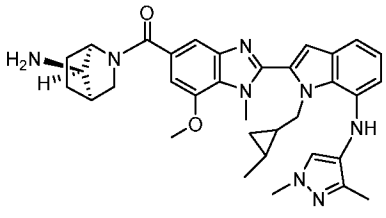
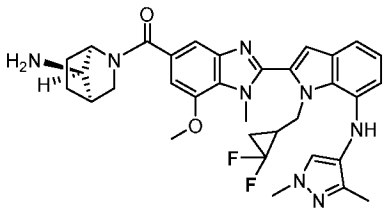
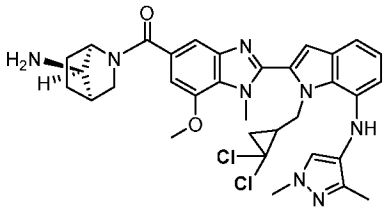
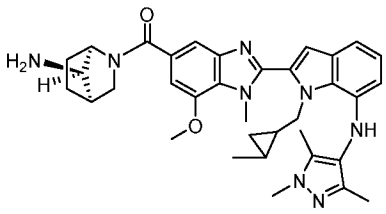
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 169 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-((3-гидрокси-3-метилбутил)амино)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.66 | 1 | 571.51 |
| 170 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.30 | 1 | 582.51 |
| 171 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.45 | 1 | 565.04 |
| 172 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-((3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.41 | 1 | 579.14 |
| 173 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-((1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.51 | 1 | 579.46 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 174 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-((1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.52 | 1 | 593.34 |
| 175 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | | | |

Нижеследующие соединения в Таблице 10 могут быть получены с помощью способов, описанных в Примерах 1, 122 и/или 158, с применением соответствующих исходных материалов.

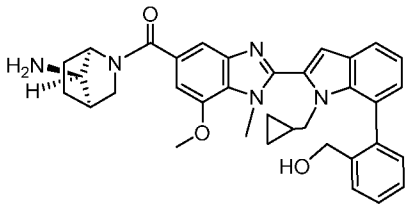
Таблица 10

| Пример № | Структура | Наименование | ЖХ-МС Rt (мин) | Метод ЖХ-МС | M+H (набл. ион) |
|---|---|---|---|---|---|
| 176 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-((2,2-дихлорциклопропил)метил)-7-((1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.80 | 1 | 661.11 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 177 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(7-((1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1-((2-метилциклопропил)метил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.64 | 1 | 593.24 |
| 178 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-((2,2-дифторциклопропил)метил)-7-((1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.49 | 1 | 615.42 |
| 179 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-((2,2-дихлорциклопропил)метил)-7-((1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.74 | 1 | 647.14 |
| 180 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(7-метокси-1-метил-2-(1-((2-метилциклопропил)метил)-7-((1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.73 | 1 | 607.43 |

Пример 181

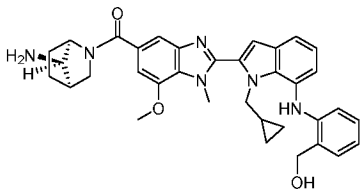
((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(2-(гидроксиметил)фенил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон



К раствору этил 2-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)бензоата (20 мг, 0.032 ммоль) в безводном THF (3 мл) при 0°C добавляли 2 н. борогидрид лития в THF (0.016 мл, 0.032 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. ЖХ-МС показала, что реакция прошла не до конца, и поэтому добавляли еще 2 н. борогидрид лития в THF (0.016 мл, 0.032 ммоль). Через 1 ч ЖХ-МС показала, что реакция прошла на 60%. В это время реакцию останавливали в атмосфере азота медленным добавлением нескольких капель насыщенного водного раствора $NH_4Cl$. Обработка включала 3-кратную экстракцию из водного раствора метиленхлоридом, высушивание над $Na_2SO_4$ и выпаривание с получением янтарного масла. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 24-64% B за 20 минут, затем 4 минуты удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Очищенное вещество затем разбавляли DMF, обрабатывали Si-пиридином и встряхивали в течение минимум 2 ч. Полученную в результате смесь фильтровали и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 2.3 мг, и его чистота, определенная с помощью ЖХ-МС, составила 88%. Выход продукта составил 2.3 мг (11%), и его его чистота, определенная с помощью аналитической ЖХ-МС, составила 95.1% (Метод 1) и 87.6% (Метод 2). $^1$H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7.69 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 7.60 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.45 (br t, J=7.2 Гц, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 3H), 7.17 (br t, J=7.5 Гц, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 6.98 - 6.93 (m, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 4.07 - 4.00 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.80 - 3.68 (m, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.54 (br s, 1H), 3.06 - 2.94 (m, 1H), 2.87 - 2.65 (m, 2H), 2.23 - 2.10 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 2H), 1.75 - 1.56 (m, 1H), 1.47 - 1.35 (m, 1H), 1.02 - 0.86 (m, 1H), 0.83 - 0.75 (m, 1H), 0.33 (br s, 1H), -0.10 (br d, J=6.1 Гц, 3H), -0.55 - -0.69 (m, 1H), -0.90 (br s, 1H). МС ЭРИ m/z 576.4 (M+H). Аналитическая ЖХ-МС, время удерживания: 1.91 (Метод 1).

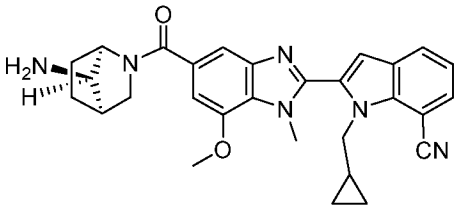
Нижеследующие соединения в Таблице 11 могут быть получены с помощью способов, описанных в Примерах 158 и 181, с применением соответствующих исходных материалов.

Таблица 11

| Пример № | Структура | Наименование | ЖХ-МС Rt (мин) | Метод ЖХ-МС | M+H (набл. ион) |
|---|---|---|---|---|---|
| 182 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-((2-(гидроксиметил)фенил)амино)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.69 | 1 | 591.38 |

Пример 183

2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-карбонитрил

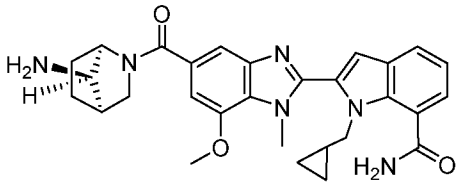


*трет*-Бутил ((1R,4R,7R)-2-(2-(7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат (50 мг, 0.077 ммоль) растворяли в диоксане (2 мл), и к этой смеси добавляли дицианоцинк (9.05 мг, 0.077 ммоль), цинк (5.04 мг, 0.077 ммоль) и $PdCl_2$(dppf) (56.4 мг, 0.077 ммоль). Смесь нагревали до 100°C на протяжении ночи. ЖХ-МС показала, что реакция в основном завершена. Реакцию фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в диоксане (2 мл) и затем добавляли 4 н. HCl в диоксане (0.109 мл, 0.435 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов, после чего ЖХ-МС показала, что реакция завершена. Реакцию концентрировали 5 раз из метиленхлорида для удаления следов HCl с получением янтарного масла. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 24-64% B за 20 минут, затем 4 минуты удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции,

содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Очищенное вещество затем разбавляли DMF, обрабатывали Si-пиридином и встряхивали в течение минимум 2 ч. Полученную в результате смесь фильтровали и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 10.6 мг (27%), и его его чистота, определенная с помощью аналитической ЖХ-МС, составила 98.5% (Метод 1) и 98.9% (Метод 2). $^1$H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.05 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 7.78 (d, J=7.3 Гц, 2H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 6.94 - 6.87 (m, 1H), 4.65 (br d, J=7.0 Гц, 2H), 4.12 - 3.98 (m, 3H), 3.97 - 3.80 (m, 3H), 3.48 (br s, 1H), 3.06 - 2.94 (m, 1H), 2.18 (br s, 1H), 1.99 - 1.80 (m, 2H), 1.75 - 1.58 (m, 1H), 1.44 - 1.27 (m, 1H), 1.26 - 1.09 (m, 1H), 1.09 - 1.01 (m, 1H), 0.27 (br d, J=7.6 Гц, 2H), -0.08 - -0.19 (m, 2H). МС ЭРИ m/z 495.37 (M+H). Аналитическая ЖХ-МС, время удерживания: 1.59 (Метод 1).

Пример 184

2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-карбоксамид

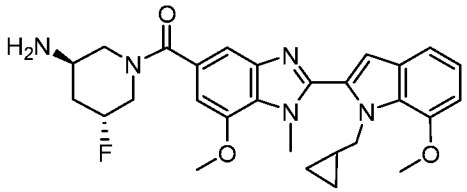


2-(5-((1R,4R,7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-карбонитрил (8 мг, 0.016 ммоль) растворяли в DMSO (1 мл) при 25°C и затем добавляли 5 M KOH (0.016 мл, 0.081 ммоль) с последующим добавлением 33% водного пероксида водорода (15 мкл, 0.162 ммоль). Наблюдалось выделение некоторого количества газа. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего ЖХ-МС показала, что реакция в основном завершена. Реакцию фильтровали, и фильтрат очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 минут удерживание при 10% B, 10-50% B за 20 минут, затем 4 минуты удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Очищенное вещество затем разбавляли DMF, обрабатывали Si-пиридином и встряхивали в течение минимум 2 ч. Полученную в

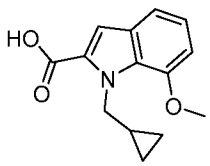
результате смесь фильтровали и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 4.9 мг (59%), и его его чистота, определенная с помощью аналитической ЖХ-МС, составила 100.0% (Метод 1) и 100% (Метод 2). $^1$H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.11 (br s, 1H), 7.74 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 6.81 (br d, J=10.1 Гц, 1H), 4.41 (br d, J=7.0 Гц, 2H), 4.06 - 3.98 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.52 - 3.26 (m, 1H), 3.07 - 2.95 (m, 1H), 2.24 - 2.10 (m, 1H), 2.02 - 1.88 (m, 2H), 1.77 - 1.61 (m, 1H), 1.46 - 1.28 (m, 1H), 1.03 - 0.78 (m, 2H), 0.16 - 0.08 (m, 2H), 0.07 - -0.13 (m, 1H), -0.28 (br s, 2H). МС ЭРИ m/z 513.43 (M+H). Аналитическая ЖХ-МС, время удерживания: 1.17 (Метод 1).

Пример 185

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-метокси-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон



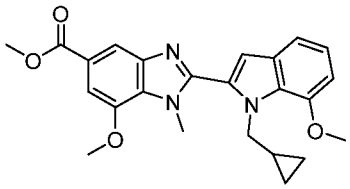
Промежуточное соединение 185A: 1-(циклопропилметил)-7-метокси-1H-индол-2-карбоновая кислота



Смесь 7-метокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты (120 мг, 0.628 ммоль), карбоната калия (260 мг, 1.883 ммоль) и (бромметил)циклопропана (254 мг, 1.883 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали в течение 2 часов при 70°C и затем на протяжении ночи при комнатной температуре. ЖХ-МС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали 10% LiCl (2x) с последующим рассолом. Объединенные водные слои экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и выпаривали с получением янтарного масла. Неочищенное вещество растворяли в MeOH (10 мл) и к нему добавляли 1.0 н. гидроксид натрия (1.255 мл, 1.255 ммоль). Реакцию нагревали при 50°C в течение 2 часов, после чего ЖХ-МС показала, что реакция завершена. Щелочную водную смесь подкисляли до pH = 3 с помощью 1 н. HCl. Образовался осадок, который растворяли и экстрагировали (2x) метиленхлоридом.

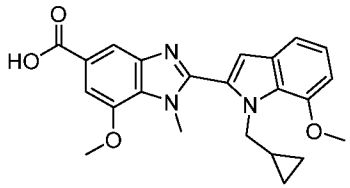
Органические слои объединяли, высушивали (сульфат натрия) и концентрировали с получением 1-(циклопропилметил)-7-метокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты (120 мг, 0.440 ммоль, 70% выход) в виде янтарного масла. Это вещество применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 185B: метил 2-(1-(циклопропилметил)-7-метокси-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат



1-(Циклопропилметил)-7-метокси-1H-индол-2-карбоновую кислоту (120 мг, 0.489 ммоль), метил 3-амино-5-метокси-4-(метиламино)бензоат (123 мг, 0.587 ммоль) (WO2017/100594), основание Хунига (0.214 мл, 1.223 ммоль) и добавленный последним HATU (223 мг, 0.587 ммоль) добавляли к DMF (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 60 часов, после чего ЖХ-МС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали 10% LiCl (2x) с последующим рассолом. Объединенные водные слои экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и выпаривали с получением янтарного масла. Сырое вещество затем растворяли в уксусной кислоте (10.00 мл), и раствор перемешивали при 70°C в течение 2 ч, после чего ЖХ-МС показала, что реакция завершена. Реакцию концентрировали с получением рыжевато-коричневого твердого вещества (250 мг, 0.447 ммоль). Выделенное промежуточное соединение применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 185C: 2-(1-(циклопропилметил)-7-метокси-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота



Метил 2-(1-(циклопропилметил)-7-метокси-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (250 мг, 0.447 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл) и затем к нему добавляли 1 н. NaOH (0.894 мл, 0.894 ммоль). Смесь нагревали при 50°C в течение 2 часов, после чего ЖХ-МС показала, что реакция завершена. Органический растворитель выпаривали, и оставшийся щелочной водный слой подкисляли до pH = 3 с

помощью 1 н. HCl. Образовался осадок, который растворяли и экстрагировали (2x) метиленхлоридом. Органические слои объединяли, высушивали (сульфат натрия) и концентрировали с получением 2-(1-(циклопропилметил)-7-метокси-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (130 мг, 0.192 ммоль) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. Выделенное промежуточное соединение применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

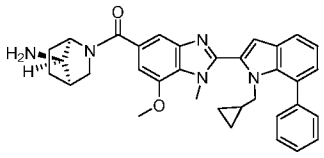
Пример 185: ((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-метокси-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон

К смеси 2-(1-(циклопропилметил)-7-метокси-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (25 мг, 0.062 ммоль), триэтиламина (8.59 мкл, 0.062 ммоль) и BOP (27.3 мг, 0.062 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли трет-бутил ((3R,5R)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат (13.46 мг, 0.062 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, после чего ЖХ-МС показала, что реакция завершена. Этилацетат добавляли, и смесь промывали 10% LiCl (3x). Органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением продукта в виде янтарного твердого вещества. Это BOC-защищенное промежуточное соединение растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) при 25°C, и к этому раствору добавляли 4 н. HCl в диоксане (0.018 мл, 0.073 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, после чего ЖХ-МС показала, что реакция завершена. Реакцию выпаривали 5 раз из метиленхлорида с получением янтарного масла. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 минут удерживание при 23% B, 23-63% B за 20 минут, затем 4 минуты удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Очищенное вещество затем разбавляли DMF, обрабатывали Si-пиридином и встряхивали в течение минимум 2 ч. Полученную в результате смесь фильтровали и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 6.4 мг (91%), и его чистота, определенная с помощью аналитической ЖХ-МС, составила 97.0% (Метод 1) и 91.4% (Метод 2); $^1$H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7.36 - 7.28 (m, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 6.96 - 6.91 (m, 1H), 6.86 - 6.78 (m, 2H), 4.52 (br d, J=7.0 Гц, 2H), 4.24 - 3.99 (m, 3H), 3.98 - 3.90 (m, 6H), 3.61 - 3.48 (m, 4H), 3.09 - 2.93 (m, 1H), 2.26 - 2.09 (m, 1H), 1.66 - 1.42 (m, 1H), 0.95 (br s, 2H), 0.21 (br d, J=7.9 Гц, 2H), -0.12

(br d, J=4.0 Гц, 2H). МС ЭРИ m/z 506.09 (M+H). Аналитическая ЖХ-МС, время удерживания: 1.79 мин. (Метод 1).

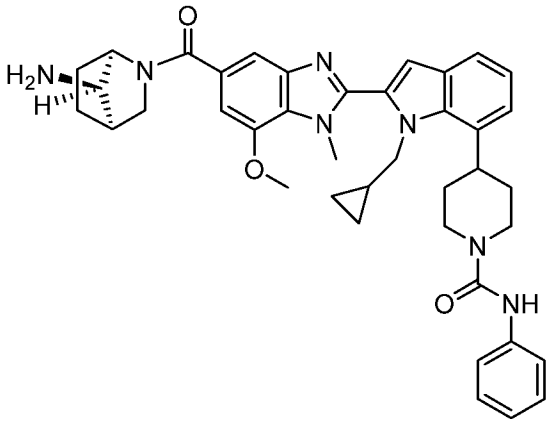
Нижеследующие соединения в Таблице 12 могут быть получены с помощью способов, описанных ранее, с применением соответствующих исходных материалов.

Таблица 12

| Пример № | Структура | Наименование | ЖХ-МС Rt (мин) | Метод ЖХ-МС | M+H (набл. ион) |
|---|---|---|---|---|---|
| 186 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-фенил-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанонметил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 2.00 | 1 | 546.0 |

Пример 187

4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-N-фенилпиперидин-1-карбоксамид

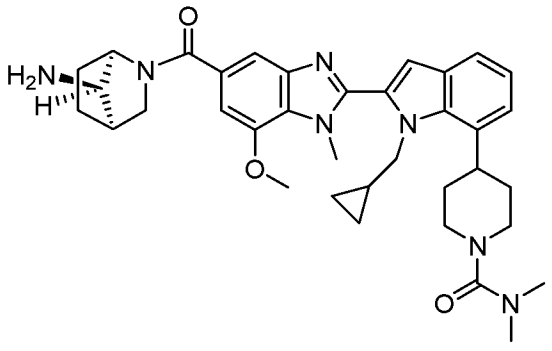


Перемешанный раствор трет-бутил ((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-7-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата (15 мг, 0.023 ммоль) в дихлорметане (1 мл) обрабатывали фенилизоцианатом (2.51 мкл, 0.023 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, в этот момент по данным ЖХ-

МС реакция была завершена. Смесь обрабатывали 4 М HCl в диоксане (1 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, в этот момент по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Смесь концентрировали под вакуумом, и сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% трифторуксусной кислоты; градиент: 0 минут удерживание при 20% B, 20-60% B за 23 минуты, затем 0 минут удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Очищенное вещество затем разбавляли DMF, обрабатывали Si-пиридином и встряхивали в течение минимум 2 ч. Полученную в результате смесь фильтровали и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 13.6 мг, и его чистота, определенная с помощью ЖХ-МС, составила 100%. Аналитическую ЖХ-МС применяли для определения конечной чистоты. Протонный ЯМР был получен в дейтерированном DMSO и показал множественные конформеры. $^1$H ЯМР (500 МГц, DMSO-δ6) δ 8.57 - 8.52 (m, 1H), 7.53 - 7.33 (m, 4H), 7.27 - 7.13 (m, 4H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 7.06 - 6.96 (m, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 4.55 - 3.87 (m, 10H), 3.62 - 3.39 (m, 1H), 3.23 - 3.07 (m, 1H), 3.02 - 2.90 (m, 2H), 2.66 - 2.52 (m, 1H), 2.03 - 1.52 (m, 9H), 1.24 - 1.11 (m, 1H), 0.95 - 0.82 (m, 1H), 0.27 - 0.15 (m, 2H), -0.29 - -0.45 (m, 2H). МС ЭРИ m/z = 670.2 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 1.91 минуты, Метод 1.

Пример 188

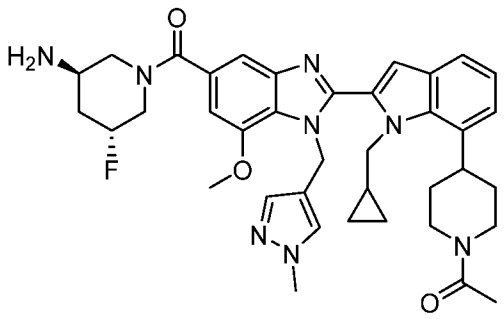
4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид



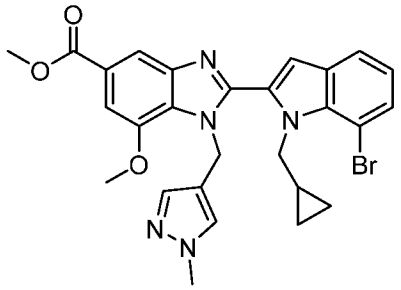
Перемешанный раствор *трет*-бутил ((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-7-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата (20 мг, 0.031 ммоль) в дихлорметане (1 мл) обрабатывали триэтиламином (4.3 мкл, 0.031 ммоль) и диметилкарбамоил хлоридом (2.8 мкл, 0.031 ммоль) при комнатной температуре. Через 10 минут ЖХ-МС показала наличие продукта. К нему добавляли 4 н. HCl в диоксане (153 мкл, 0.61 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 30 минут по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Смесь выпаривали, и сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% трифторуксусной кислоты; градиент: 0 минут удерживание при 15% B, 15-55% B за 20 минут, затем 0 минут удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Очищенное вещество затем разбавляли DMF, обрабатывали Si-пиридином и встряхивали в течение минимум 2 ч. Полученную в результате смесь фильтровали и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 12.1 мг, и его чистота, определенная с помощью ЖХ-МС, составила 95%. Аналитическую ЖХ-МС применяли для определения конечной чистоты. Протонный ЯМР был получен в дейтерированном DMSO и показал множественные конформеры. $^1$H ЯМР (500 МГц, DMSO-$\delta_6$) δ 7.57 - 7.47 (m, 1H), 7.47 - 7.32 (m, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 7.00 - 6.97 (m, 1H), 6.95 - 6.88 (m, 1H), 4.55 - 3.86 (m, 8H), 3.78 - 3.64 (m, 1H), 3.55 - 3.41 (m, 1H), 3.16 - 3.07 (m, 1H), 2.91 - 2.80 (m, 2H), 2.79 - 2.65 (m, 7H), 2.64 - 2.52 (m, 1H), 2.02 - 1.51 (m, 9H), 1.28 - 1.11 (m, 1H), 0.93 - 0.83 (m, 1H), 0.26 - 0.15 (m, 2H), -0.27 - -0.44 (m, 2H). МС ЭРИ m/z = 624.0 (M+H). ВЭЖХ, время удерживания 1.88 минуты, Метод 1.

Пример 189

1-(4-(2-(5-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-7-метокси-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он

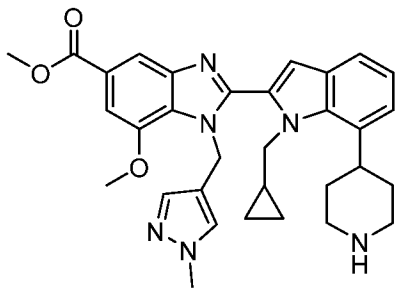


Промежуточное соединение 189A: метил 2-(7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат



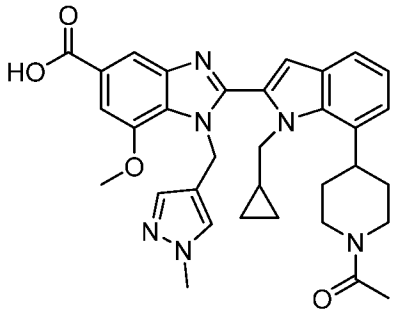
К раствору 7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-карбальдегида (350 мг, 1.258 ммоль) и метил 3-метокси-4-(((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)амино)-5-нитробензоата (403 мг, 1.258 ммоль) в EtOH (8.0 мл) добавляли раствор дитионита натрия (657 мг, 3.77 ммоль) в воде (4.00 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 6 часов. Смесь разбавляли EtOAc (25 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2 x 25 мл). Слой этилацетата высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенное вещество подвергали флэш-хроматографии на ISCO (силикагель/гексан-EtOAc, градиент от 100:0 до 0:100). Выход метил 2-(7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата составил (409 мг, 0.708 ммоль, 56.3% выход) в виде не совсем белой пены. $^1$H ЯМР (499 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8.22 (d, *J*=1.2 Гц, 1H), 7.66 (dd, *J*=7.9, 1.0 Гц, 1H), 7.55 - 7.53 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.63 (d, *J*=6.9 Гц, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 1.15 - 1.03 (m, 1H), 0.24 - 0.17 (m, 2H), -0.07 - -0.11 (m, 2H). ЖХ-МС (M+H): 549; ЖХ, время удерживания: 1.07 мин (аналитическая ВЭЖХ, Метод B).

Промежуточное соединение 189B: метил 2-(1-(циклопропилметил)-7-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат



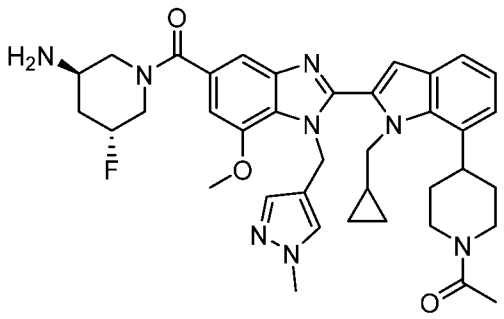
Перемешанную смесь метил 2-(7-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (49.0 мг, 0.089 ммоль), трис(триметилсилил)силана (0.055 мл, 0.179 ммоль), $Ir(dF(CF_3)ppy)_2(dtbbpy)PF_6$ (3.01 мг, 2.68 мкмоль), *трет*-бутил 4-бромпиперидин-1-карбоксилата (47.2 мг, 0.179 ммоль) и карбоната натрия (37.9 мг, 0.357 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) дегазировали барботированием азота в течение 10 минут. В отдельной виале перемешанную смесь комплекса никель (II) хлорид этиленгликоль диметиловый эфир (2.94 мг, 0.013 ммоль) и 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридина (4.08 мг, 0.015 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) дегазировали азотом в течение 15 минут. Комплекс никеля переносили в виалу, содержащую другую смесь, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под синей лампой Kessil в течение 18 часов. Смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2 x 10 мл). Слой этилацетата высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного метил 2-(7-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата. Неочищенный метил 2-(7-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат в DCM (1.0 мл) и TFA (1.0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Luna, 5 мкм, 30 x 250 мм, скорость потока = 30 мл/мин, градиент = 20% A до 100% B за 30 мин, A = $H_2O$/ACN/TFA (90:10:0.1), B = $H_2O$/ACN/TFA (10:90:0.1)) с получением метил 2-(1-(циклопропилметил)-7-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (12 мг, 0.021 ммоль, 23.09% выход) в виде прозрачной смолы. ЖХ-МС (M+H): 553; ЖХ, время удерживания: 0.74 мин (аналитическая ВЭЖХ, Метод B).

Промежуточное соединение 189C: 2-(7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота



К раствору метил 2-(1-(циклопропилметил)-7-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (12 мг, 0.022 ммоль) и TEA (15.13 мкл, 0.109 ммоль) в THF (1.0 мл) добавляли уксусный ангидрид (2.049 мкл, 0.022 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разбавляли EtOAc (5 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2 x 5 мл). Слой этилацетата высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного метил 2-(7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата. Смесь метил 2-(7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата и 1.0 M водного гидроксида натрия (109 мкл, 0.109 ммоль) в MeOH (2.0 мл) перемешивали при 50°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 1.0 M водного раствора HCl (0.10 мл), и смесь концентрировали с получением неочищенной 2-(7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (14 мг, 0.019 ммоль, 89% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H): 581; ЖХ, время удерживания: 0.78 мин (аналитическая ВЭЖХ, Метод B).

Пример 189: 1-(4-(2-(5-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-7-метокси-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он

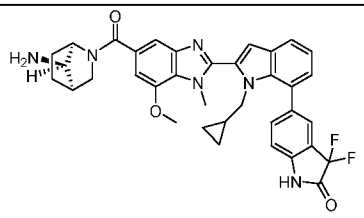
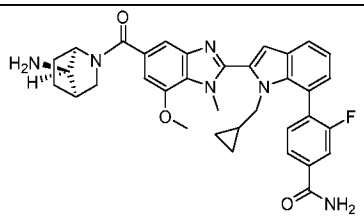
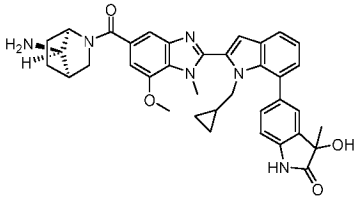
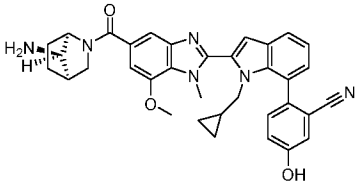


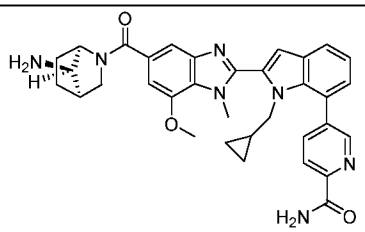
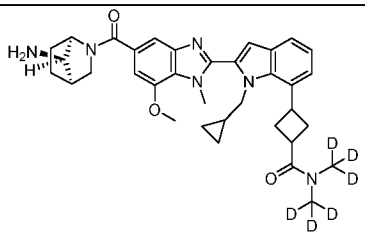
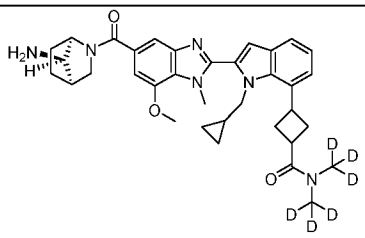
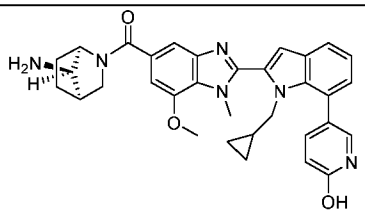
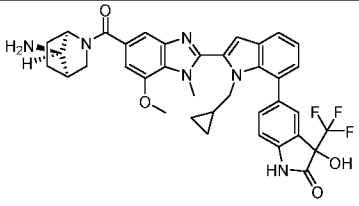
Смесь 2-(7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (14 мг, 0.024 ммоль), *трет*-бутил ((3R,5R)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамата (5.26 мг, 0.024 ммоль), BOP (10.66 мг, 0.024 ммоль) и TEA (16.80 мкл, 0.121 ммоль) в DMF (1.0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разбавляли EtOAc (5 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2 x 5 мл). Слой этилацетата высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением *трет*-бутил ((3R,5R)-1-(2-(7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамата. ЖХ-МС (M+H): 781; ЖХ, время удерживания: 0.84 мин (аналитическая ВЭЖХ, Метод B). Смесь трет-бутил ((3R,5R)-1-(2-(7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамата в DCM (1.0 мл) и TFA (1.0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 минут удерживание при 14% B, 14-54% B за 20 минут, затем 4 минуты удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C, с получением 1-(4-(2-(5-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-7-метокси-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (6.10 мг, 8.84 мкмоль, 36.7% выход). $^1$H ЯМР (500 МГц, DMSO-$d_6$) δ 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 5.75 - 5.68 (m, 2H), 5.25 - 4.99 (m, 1H), 4.86 - 4.78 (m, 1H), 4.56 - 4.48 (m, 2H), 4.25 - 4.15 (m, 3H), 3.95 - 3.89 (m, 2H), 3.86 - 3.76 (m, 1H), 3.49 - 3.37 (m, 1H), 3.28 - 3.18 (m, 1H), 3.15 - 2.92 (m, 1H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 1H), 2.29 - 2.14 (m, 5H), 2.14 - 2.07 (m, 1H), 2.07 - 1.93 (m, 2H), 1.90 - 1.62 (m, 3H), 1.53 - 1.40 (m,

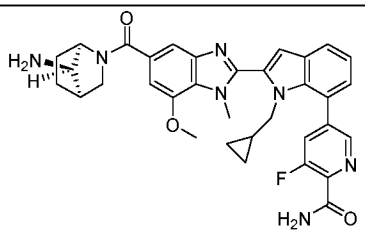
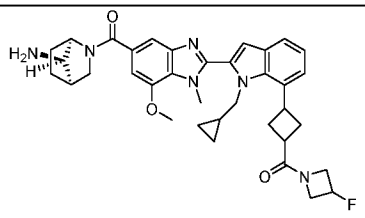
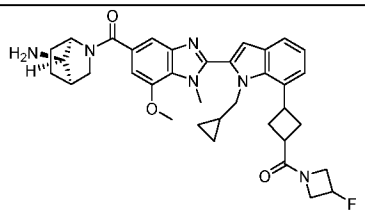
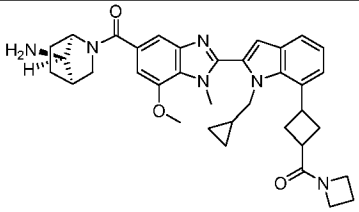
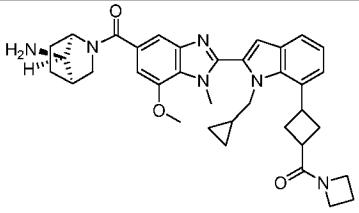
1H), 1.26 - 1.03 (m, 2H), 0.42 - 0.32 (m, 2H), 0.06 - -0.05 (m, 2H). ЖХ-МС (M+H): 681; ЖХ, время удерживания: 1.19 мин (аналитическая ВЭЖХ, Метод 2).

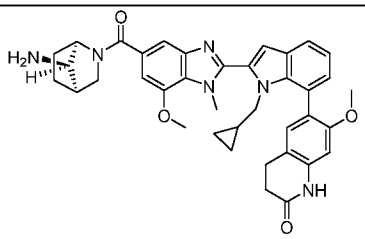
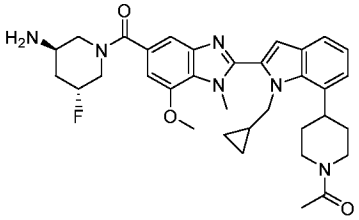
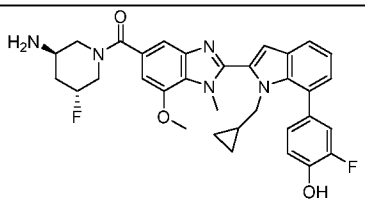
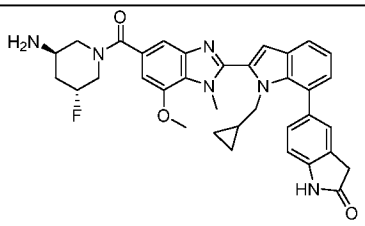
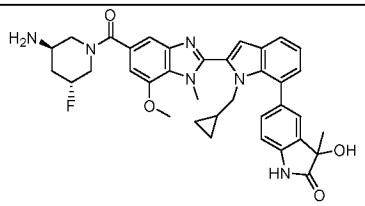
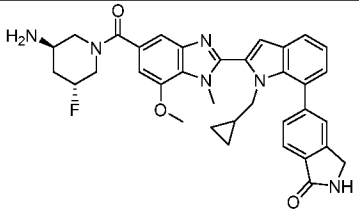
Нижеследующие соединения в Таблице 13 могут быть получены с помощью способов, описанных выше, с применением соответствующих исходных материалов.

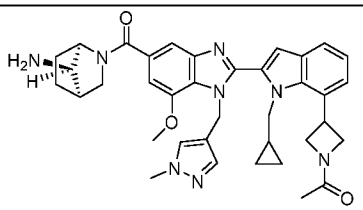
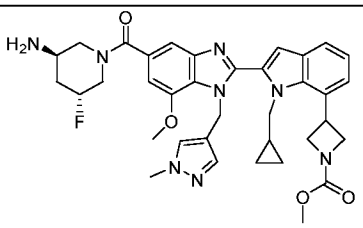
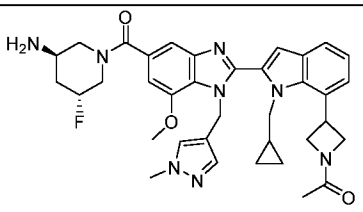
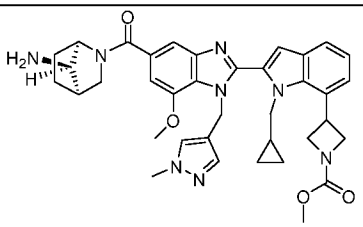
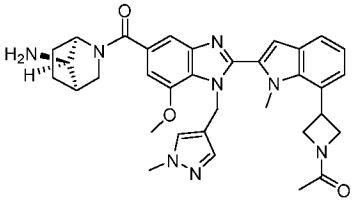
Таблица 13

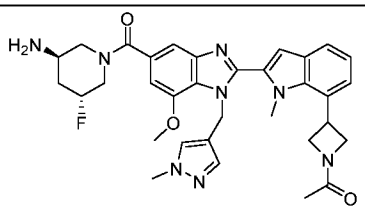
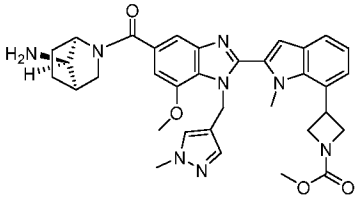
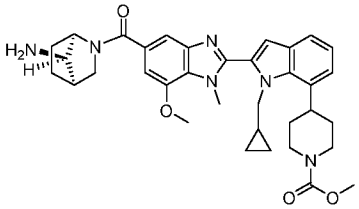
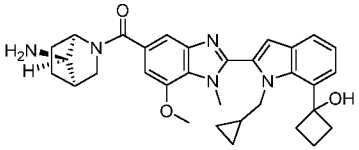
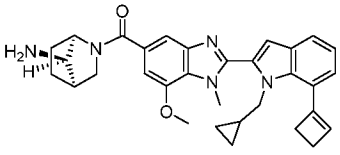
| Пример № | Структура | Наименование | ЖХ-МС Rt (мин) | Метод ЖХ-МС | M+H (набл. ион) |
|---|---|---|---|---|---|
| 190 |  | 5-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-3,3-дифториндолин-2-он | 1.85 | 1.55 | 637.3 |
| 191 |  | 4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-3-фторбензамид | 1.55 | 1.30 | 607.1 |
| 192 |  | 5-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-3-гидрокси-3-метилиндолин-2-он | 1.47 | 1.32 | 631.2 |
| 193 |  | 2-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-5-гидроксибензонитрил | 1.62 | 1.42 | 587.4 |

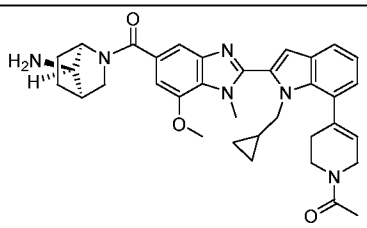
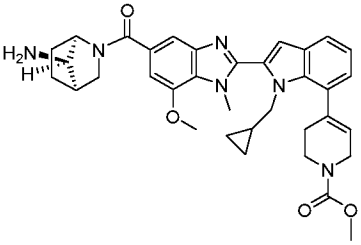
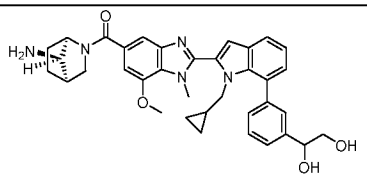
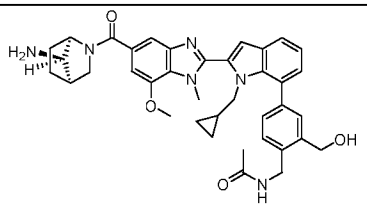
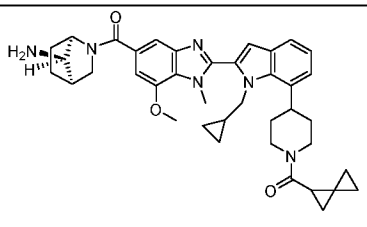
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 194 |  | 5-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиколинамид | 1.51 | 1.26 | 590.3 |
| 195 |  | 3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-N,N-бис(метил-d3)циклобутан-1-карбоксамид, изомер 1 | 1.31 | 1.38 | 601.5 |
| 196 |  | 3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-N,N-бис(метил-d3)циклобутан-1-карбоксамид, изомер 2 | 1.54 | 1.62 | 601.4 |
| 197 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(6-гидроксипиридин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.34 | 1.12 | 563.4 |
| 198 |  | 5-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)индолин-2-он | 1.69 | 1.41 | 685.2 |

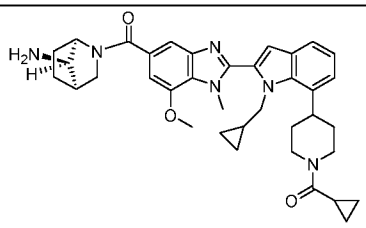
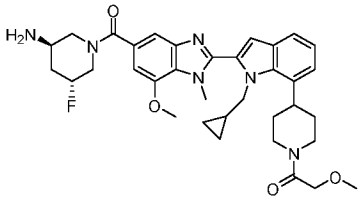
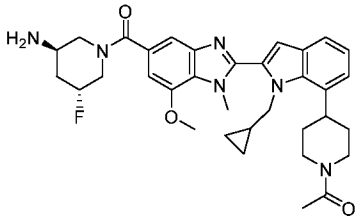
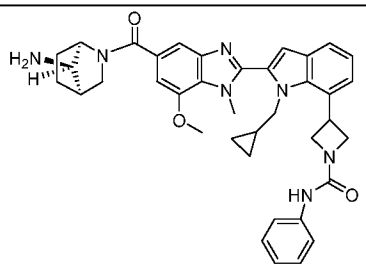
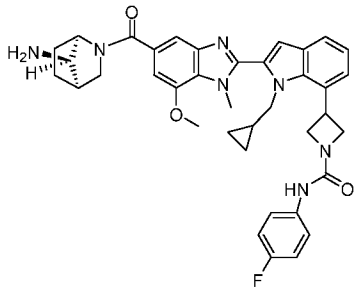
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 199 |  | 5-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-3-фторпиколинамид | 1.58 | 1.40 | 608.2 |
| 200 |  | (3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)циклобутил)(3-фторазетидин-1-ил)метанон, изомер 1 | 1.66 | 1.40 | 625.3 |
| 201 |  | (3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)циклобутил)(3-фторазетидин-1-ил)метанон, изомер 2 | 1.74 | 1.47 | 625.1 |
| 202 |  | (3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)циклобутил)(азетидин-1-ил)метанон, изомер 1 | 1.62 | 1.28 | 607.4 |
| 203 |  | (3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)циклобутил)(азетидин-1-ил)метанон, изомер 2 | 1.71 | 1.36 | 607.2 |

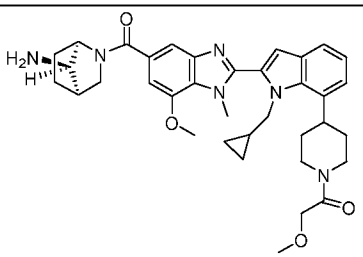
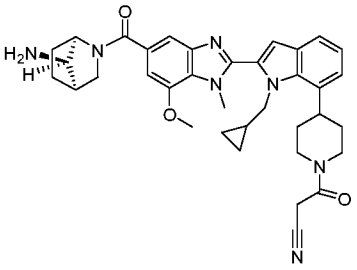
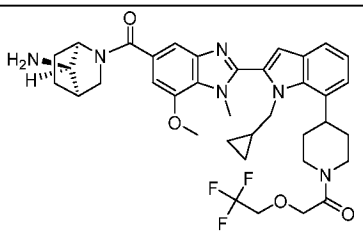
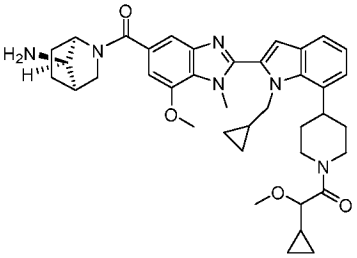
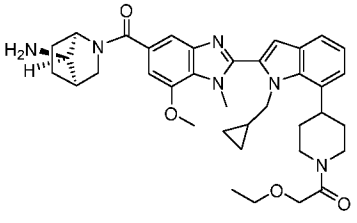
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 204 |  | 6-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-7-метокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он | 1.62 | 1.39 | 645.4 |
| 205 |  | 1-(4-(2-(5-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он | 1.65 | 1.31 | 601.3 |
| 206 |  | ((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(3-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.89 | 1.46 | 586.1 |
| 207 |  | 5-(2-(5-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)индолин-2-он | 1.69 | 1.35 | 607.2 |
| 208 |  | 5-(2-(5-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-3-гидрокси-3-метилиндолин-2-он | 1.61 | 1.28 | 637.2 |
| 209 |  | 5-(2-(5-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)изоиндолин-1-он | 1.62 | 1.42 | 607.0 |

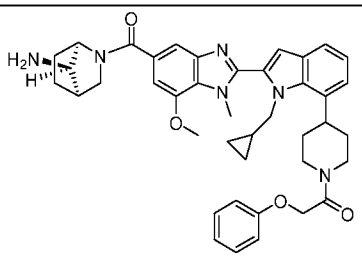
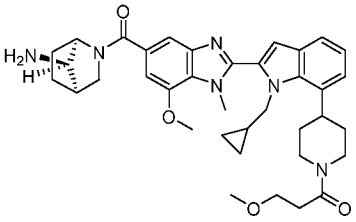
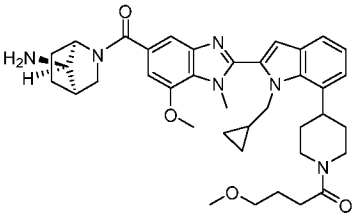
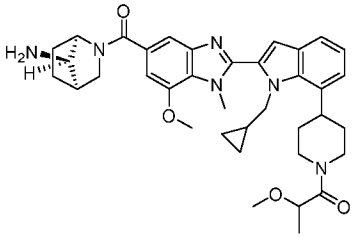
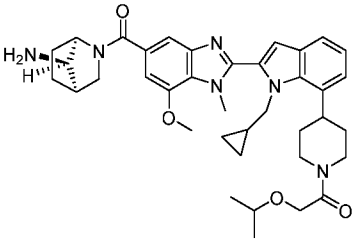
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 210 |  | 1-(3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил)этан-1-он | 1.37 | 1.10 | 647.2 |
| 211 |  | метил 3-(2-(5-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-7-метокси-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-карбоксилат | 1.49 | 1.35 | 669.5 |
| 212 |  | 1-(3-(2-(5-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-7-метокси-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил)этан-1-он | 1.13 | 1.37 | 653.4 |
| 213 |  | метил 3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-карбоксилат | 1.55 | 1.37 | 663.1 |
| 214 |  | 1-(3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-метил-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил)этан-1-он | 1.16 | 1.24 | 607.0 |

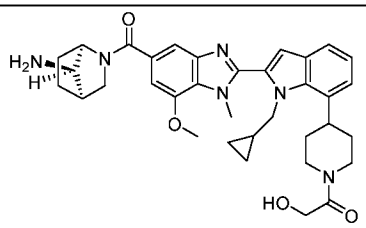
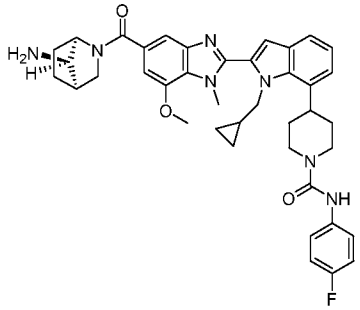
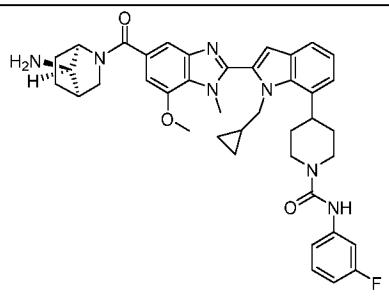
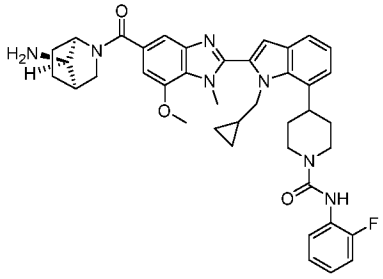
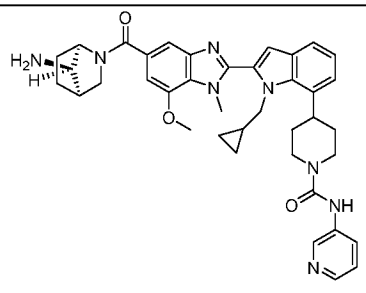
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 215 |  | 1-(3-(2-(5-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-7-метокси-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-метил-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил)этан-1-он | 1.24 | 1.17 | 613.2 |
| 216 |  | метил 3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-метил-1H-индол-7-ил)азетидин-1-карбоксилат | 1.45 | 1.32 | 623.2 |
| 217 |  | метил 4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат | 1.83 | 1.58 | 611.2 |
| 218 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-гидроксициклобутил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.74 | 1.40 | 540.2 |
| 219 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(7-(циклобут-1-ен-1-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 2.13 | 1.79 | 522.2 |

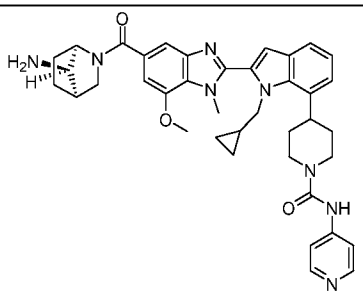
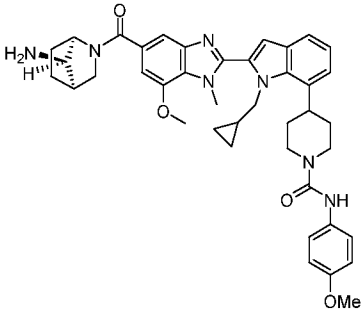
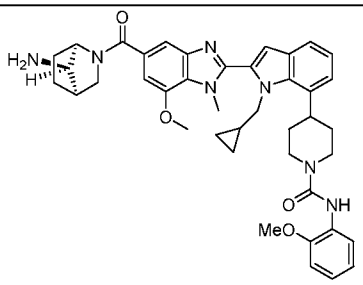
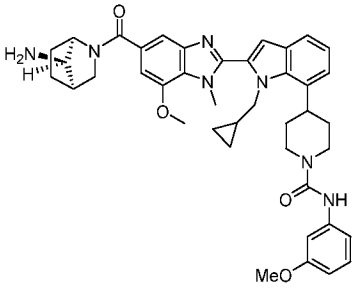
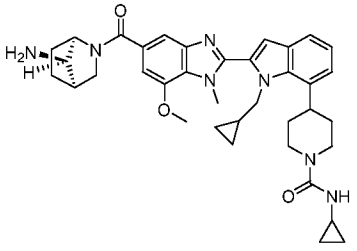
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 220 |  | 1-(4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)этан-1-он | 1.43 | 1.60 | 593.2 |
| 221 |  | метил 4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат | 1.76 | 1.52 | 609.2 |
| 222 |  | ((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(3-(1,2-дигидроксиэтил)фенил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон | 1.71 | 1.44 | 606.2 |
| 223 |  | N-(4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-2-(гидроксиметил)бензил)ацетамид | 1.57 | 1.38 | 647.3 |
| 224 |  | (4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)(спиро[2.2]пентан-1-ил)метанон | 1.94 | 1.68 | 647.2 |

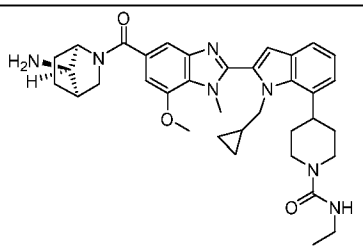
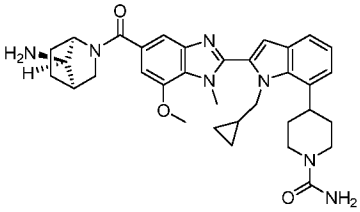
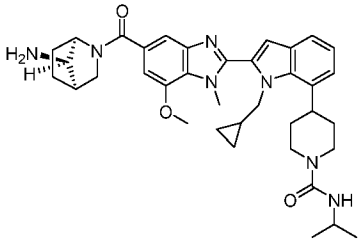
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 225 |  | (4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)(циклопропил)метанон | 1.77 | 1.51 | 621.3 |
| 226 |  | 1-(4-(2-(5-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он | 1.62 | 1.42 | 631.4 |
| 227 |  | 1-(4-(2-(5-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он | 1.61 | 1.38 | 601.1 |
| 228 |  | 3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-N-фенилазетидин-1-карбоксамид | 1.73 | 1.56 | 644.0 |
| 229 |  | 3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-N-(4-фторфенил)азетидин-1-карбоксамид | 1.78 | 1.54 | 662.4 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 230 |  | 1-(4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он | 1.51 | 1.32 | 625.2 |
| 231 |  | 3-(4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил | 1.53 | 1.33 | 620.2 |
| 232 |  | 1-(4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)этан-1-он | 1.96 | 1.68 | 693.2 |
| 233 |  | 1-(4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-циклопропил-2-метоксиэтан-1-он | 1.89 | 1.61 | 665.2 |
| 234 |  | 1-(4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-этоксиэтан-1-он | 1.65 | 1.48 | 639.1 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 235 |  | 1-(4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-феноксиэтан-1-он | 1.97 | 1.72 | 687.0 |
| 236 |  | 1-(4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-3-метоксипропан-1-он | 1.67 | 1.46 | 639.0 |
| 237 |  | 1-(4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-4-метоксибутан-1-он | 1.74 | 1.50 | 653.0 |
| 238 |  | 1-(4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он | 1.69 | 1.49 | 639.4 |
| 239 |  | 1-(4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-изопропоксиэтан-1-он | 1.82 | 1.54 | 653.2 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 240 |  | 1-(4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-он | 1.35 | 1.50 | 611.3 |
| 241 |  | 4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-N-(4-фторфенил)пиперидин-1-карбоксамид | 1.98 | 1.76 | 690.2 |
| 242 |  | 4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-N-(3-фторфенил)пиперидин-1-карбоксамид | 2.08 | 1.81 | 690.0 |
| 243 |  | 4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-N-(2-фторфенил)пиперидин-1-карбоксамид | 2.02 | 1.73 | 690.3 |
| 244 |  | 4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-N-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид | 1.80 | 1.40 | 689.2 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 245 |  | 4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-N-(пиридин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид | 1.74 | 1.37 | 673.3 |
| 246 |  | 4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-N-(4-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксамид | 1.96 | 1.70 | 702.0 |
| 247 |  | 4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-N-(2-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксамид | 2.05 | 1.77 | 702.2 |
| 248 |  | 4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-N-(3-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксамид | 1.91 | 1.73 | 702.1 |
| 249 |  | 4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-N-циклопропилпиперидин-1-карбоксамид | 1.76 | 1.52 | 636.0 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 250 |  | 4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-N-этилпиперидин-1-карбоксамид | 1.75 | 1.52 | 624.3 |
| 251 |  | 4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-карбоксамид | 1.59 | 1.36 | 596.3 |
| 252 |  | 4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)-N-изопропилпиперидин-1-карбоксамид | 1.85 | 1.60 | 638.0 |

***Биологические методы анализа***

Соединения по настоящему изобретению были проанализированы в качестве ингибиторов PAD4 с применением протокола анализа, описанного ниже.

**Функциональный RFMS анализ PAD4 человека:**

Соединения солюбилизировали в 100% DMSO до достижения концентрации соединения 10 мМ. Маточные растворы соединений хранили при комнатной температуре. Готовили серию разведений в DMSO и смешивали 8 раз с объемом смешивания 20 мкл. Конечная максимальная концентрация соединения в анализе составляла 50 мкМ. Конечные условия анализа представляли собой следующие:

Реакционный объем: 26 мкл

Аналитический буфер: 25 мМ HEPES, pH 7,5, 5 мМ NaCl, 1 мМ DTT, 0,2 мг/мл BSA, 0,01% CHAPS, 50 мкМ кальция и 5 мкМ TPEN

Конечные концентрации: 5 нМ фермента hPAD4, 250 мкМ BAEE и 0,5% DMSO

Общее время инкубации: 30 мин предварительная инкубация соединения и фермента при 37°C, 90 мин фермент/субстратное взаимодействие, 30 мин реакция с фенилглиоксалем при 37°C

Останавливающий раствор: 40 мкл 5% TCA в ACN

0,13 мкл раствора соединения добавляли к 13 мкл 10 нМ PAD4 в аналитическом буфере. Через 30 мин добавляли 13 мкл 500 мкМ BAEE в 25 мМ HEPES, pH 7,5, добавляли 5 мМ NaCl, 1 мМ DTT, 0,2 мг/мл BSA, 0,01% CHAPS, 50 мкМ кальция, 5 мкМ TPEN, и реакцию инкубировали в течение 90 мин при 37°C. Ферментативную реакцию останавливали добавлением 15 мкл 6,1 н. TCA, 100% конечная концентрация составила 20%, затем добавляли 35 мкл 8,5 мМ фенилглиоксаля (конечная концентрация 4 мМ), и реакцию инкубировали 30 мин при 37°C.

Через 30 минут планшеты центрифугировали для удаления всего осадка. Ферментативную реакцию останавливали равным объемом метанола, содержащего внутренний стандарт (модифицированный цитруллин). Образцы загружали в систему Rapid Fire RF300 (Agilent), через которую их сначала пропускали в течение 1000 мс, а затем непосредственно загружали в картридж для разделения C18 с использованием смеси ацетонитрила, содержащей 0,01% муравьиной кислоты, для обессоливания в течение 3000 мс. Скорость потока подвижной фазы составляла 1,5 мл/мин. После того, как образцы были элюированы из картриджа, применяли подвижную фазу ацетонитрила, содержащую 0,01% муравьиной кислоты, для перемещения образцов в масс-спектрометр в течение 4000 мс при скорости потока 1,25 мл/мин. Для анализа пептидилцитруллина и ионов внутреннего стандарта использовали трехквадрупольный масс-спектрометр Sciex API5500 (Applied Biosystems) с ионизацией электроспреем (ESI).

MRM-переход продукта и внутреннего стандарта контролировали при m/z от 424,5 до 350,4 и m/z от 293 до 247, соответственно. Минимальное время измерения для каждого перехода было установлено при 200 мс, и использовали напряжение ESI на уровне 5500 при температуре источника 400°C. Экстракционные ионные пики для каждого перехода были интегрированы с использованием программного обеспечения Rapid Fire Integrator. Площадь пика аналита нормализовали по внутреннему стандарту.

Для данного примера соединения в Таблице ниже показано значение $IC_{50}$ PAD4 (hPAD4) человека в высокопроизводительном масс-спектральном анализе (RFMS).

Таблица 14

| Пример № | hPAD4 RFMS $IC_{50}$, мкМ |
|---|---|

| | |
|---|---|
| 1 | 0.162 |
| 2 | 0.032 |
| 3 | 0.100 |
| 4 | 0.030 |
| 5 | 0.187 |
| 6 | 0.190 |
| 7 | 0.158 |
| 8 | 0.073 |
| 9 | 0.040 |
| 10 | 0.128 |
| 11 | 0.048 |
| 12 | 0.073 |
| 13 | 0.016 |
| 14 | 0.038 |
| 15 | 0.020 |
| 16 | 0.039 |
| 17 | 0.056 |
| 18 | 0.071 |
| 19 | 0.090 |
| 20 | 0.047 |
| 21 | 0.086 |
| 22 | 0.042 |
| 23 | 0.120 |
| 24 | 0.061 |
| 25 | 0.063 |
| 26 | 0.041 |
| 27 | 0.074 |
| 28 | 0.067 |
| 29 | 0.056 |
| 30 | 0.080 |
| 31 | 0.198 |
| 32 | 0.032 |
| 33 | 0.129 |
| 34 | 0.094 |
| 35 | 0.102 |
| 36 | 0.199 |
| 37 | 0.026 |
| 38 | 0.073 |
| 39 | 0.051 |
| 40 | 0.021 |
| 41 | 0.053 |
| 42 | 0.141 |
| 43 | 0.020 |
| 44 | 0.048 |
| 45 | 0.025 |
| 46 | 0.013 |
| 47 | 0.013 |
| 48 | 0.050 |

| | |
|---|---|
| 49 | 0.034 |
| 50 | 0.081 |
| 51 | 0.048 |
| 52 | 0.097 |
| 53 | 0.051 |
| 54 | 0.092 |
| 55 | 0.122 |
| 56 | 0.170 |
| 57 | 0.010 |
| 58 | 0.075 |
| 59 | 0.059 |
| 60 | 0.108 |
| 61 | 0.034 |
| 62 | 0.110 |
| 63 | 0.062 |
| 64 | 0.031 |
| 65 | 0.024 |
| 66 | 0.030 |
| 67 | 0.189 |
| 68 | 0.170 |
| 69 | 0.050 |
| 70 | 0.015 |
| 71 | 0.016 |
| 72 | 0.010 |
| 73 | 0.005 |
| 74 | 0.071 |
| 75 | 0.034 |
| 76 | 0.019 |
| 77 | 0.038 |
| 78 | 0.010 |
| 79 | 0.012 |
| 80 | 0.016 |
| 81 | 0.016 |
| 82 | 0.010 |
| 83 | 0.123 |
| 84 | 0.034 |
| 85 | 0.049 |
| 86 | 0.040 |
| 87 | 0.111 |
| 88 | 0.056 |
| 89 | 0.108 |
| 90 | 0.045 |
| 91 | 0.042 |
| 92 | 0.058 |
| 93 | 0.053 |
| 94 | 0.045 |
| 95 | 0.107 |
| 96 | 0.144 |

| | |
|---|---|
| 97 | 0.023 |
| 98 | 0.035 |
| 99 | 0.038 |
| 100 | 0.058 |
| 101 | 0.047 |
| 102 | 0.131 |
| 103 | 0.025 |
| 104 | 0.093 |
| 105 | 0.099 |
| 106 | 0.061 |
| 107 | 0.086 |
| 108 | 0.073 |
| 109 | 0.175 |
| 110 | 0.137 |
| 111 | 0.076 |
| 112 | 0.145 |
| 113 | 0.052 |
| 114 | 0.081 |
| 115 | 0.064 |
| 116 | 0.095 |
| 117 | 0.117 |
| 118 | 0.278 |
| 119 | 0.020 |
| 120 | 0.065 |
| 121 | 0.753 |
| 122 | 0.057 |
| 123 | 0.084 |
| 124 | 0.025 |
| 125 | 0.125 |
| 126 | 0.110 |
| 127 | 0.082 |
| 128 | 0.130 |
| 129 | 0.194 |
| 130 | 0.178 |
| 131 | 0.156 |
| 132 | 0.179 |
| 133 | 0.121 |
| 134 | 0.155 |
| 135 | 0.096 |
| 136 | 0.077 |
| 137 | 0.037 |
| 138 | 0.147 |
| 139 | 0.180 |
| 140 | 0.106 |
| 141 | 0.101 |
| 142 | 0.180 |
| 143 | 0.181 |
| 144 | 0.195 |

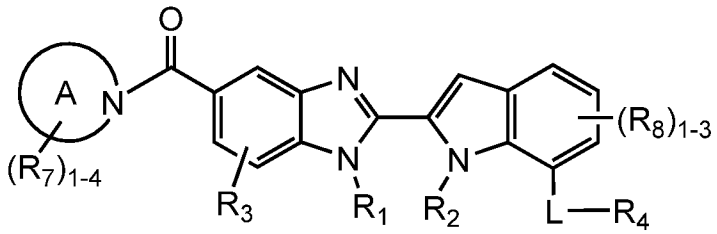
| | |
|---|---|
| 145 | 0.123 |
| 146 | 0.052 |
| 147 | 0.079 |
| 148 | 0.061 |
| 149 | 0.168 |
| 150 | 0.046 |
| 151 | 0.104 |
| 152 | 0.127 |
| 153 | 0.135 |
| 154 | 0.043 |
| 155 | 0.171 |
| 156 | 0.079 |
| 157 | 0.080 |
| 158 | 0.069 |
| 159 | 0.150 |
| 160 | 0.110 |
| 161 | 0.103 |
| 162 | 0.098 |
| 163 | 0.058 |
| 164 | 0.153 |
| 165 | 0.075 |
| 166 | 0.171 |
| 167 | 0.138 |
| 168 | 0.195 |
| 169 | 0.198 |
| 170 | 0.059 |
| 171 | 0.096 |
| 172 | 0.043 |
| 173 | 0.042 |
| 174 | 0.041 |
| 175 | 0.066 |
| 176 | 0.076 |
| 177 | 0.040 |
| 178 | 0.056 |
| 179 | 0.024 |
| 180 | 0.027 |
| 181 | 0.127 |
| 182 | 0.191 |
| 183 | 0.128 |
| 184 | 0.074 |
| 185 | 0.133 |
| 186 | 0.299 |
| 187 | 0.018 |
| 188 | 0.027 |
| 189 | 0.018 |
| 190 | 0.085 |
| 191 | 0.081 |
| 192 | 0.028 |

| | |
|---|---|
| 193 | 0.033 |
| 194 | 0.146 |
| 195 | 0.016 |
| 196 | 0.053 |
| 197 | 0.120 |
| 198 | 0.026 |
| 199 | 0.159 |
| 200 | 0.021 |
| 201 | 0.057 |
| 202 | 0.024 |
| 203 | 0.046 |
| 204 | 0.139 |
| 205 | 0.041 |
| 206 | 0.145 |
| 207 | 0.070 |
| 208 | 0.071 |
| 209 | 0.069 |
| 210 | 0.018 |
| 211 | 0.026 |
| 212 | 0.035 |
| 213 | 0.021 |
| 214 | 0.155 |
| 215 | 0.183 |
| 216 | 0.101 |
| 217 | 0.027 |
| 218 | 0.057 |
| 219 | 0.052 |
| 220 | 0.043 |
| 221 | 0.077 |
| 222 | 0.094 |
| 223 | 0.088 |
| 224 | 0.078 |
| 225 | 0.112 |
| 226 | 0.053 |
| 227 | 0.077 |
| 228 | 0.041 |
| 229 | 0.013 |
| 230 | 0.021 |
| 231 | 0.066 |
| 232 | 0.019 |
| 233 | 0.063 |
| 234 | 0.049 |
| 235 | 0.058 |
| 236 | 0.057 |
| 237 | 0.018 |
| 238 | 0.104 |
| 239 | 0.119 |
| 240 | 0.015 |

| | |
|---|---|
| 241 | 0.028 |
| 242 | 0.030 |
| 243 | 0.008 |
| 244 | 0.019 |
| 245 | 0.013 |
| 246 | 0.006 |
| 247 | 0.009 |
| 248 | 0.020 |
| 249 | 0.008 |
| 250 | 0.008 |
| 251 | 0.020 |
| 252 | 0.058 |

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо A представляет собой от 4 до 15-членный гетероциклил, замещенный 1-4 $R_7$;

$R_1$ выбран из $–CH_3$, $–CD_3$ и $-CH_2$-5-6-членного гетероциклила, содержащего атомы углерода и 1-3 гетероатома, выбранных из N, NH и $NC_{1-3}$ алкила;

$R_2$ выбран из H и $C_{1-3}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_3$ выбран из H, F, Cl, Br и $–OR_b$;

L отсутствует или выбран из $-NR_a-$, $-S(O)_p-$ и $–C(=O)-$;

$R_4$ выбран из $-C(=O)NR_aR_a$, $–(CR_dR_d)_{1-7}-R_{5a}$, $–(CR_dR_d)_r$-арила, замещенного 1-5 $R_5$, $–(CR_dR_d)_r-C_{3-12}$ циклоалкила, замещенного 1-5 $R_{5b}$, $–(CR_dR_d)_r-C_{4-6}$ циклоалкенила, замещенного 1-5 $R_{5b}$, и $–(CR_dR_d)_r$-гетероциклила, содержащего атомы углерода и 1-3 гетероатома, выбранных из N, $NR_6$, O и S, и замещенного 1-5 $R_5$;

$R_5$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, =O, нитро, $-(CH_2)_rOR_b$, -CN, $C_{1-4}$алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-4}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-4}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_b$, $-OC(=O)R_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-NR_aS(O)_pR_c$, $-P(=O)(OC_{1-4}алкил)_2$, $-P(=O)(C_{1-4}алкил)_2$, $C_{3-6}$ циклоалкила, замещенного 0-4 $R_e$, арила, замещенного 0-4 $R_e$, и гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_{5a}$ в каждом случае независимо выбран из CN, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aC(=O)OR_b$, $-S(=O)_pR_c$ и $-NR_aS(=O)_pR_c$;

$R_{5b}$ в каждом случае независимо выбран из $OR_b$, CN, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aC(=O)OR_b$, $-S(=O)_pR_c$ и $-NR_aS(=O)_pR_c$;

$R_6$ выбран из H, $C_{1-3}$алкила, замещенного 0-4 $R_e$, $-C(=O)R_b$, $-C(=O)(CH_2)_rOR_b$, $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, замещенного 0-4 $R_e$, $-(CH_2)_r$-арила, замещенного 0-4 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_7$ выбран из H, F, Cl, CN, $C_{1-3}$ алкила, =N-$OR_b$, -$(CH_2)_rOR_b$, -$(CH_2)_rNR_aR_a$, -$NR_aC(=NH)C_{1-3}$ алкила, -$NR_aC(=O)OR_b$, карбоциклила и гетероциклила; альтернативно, две группы $R_7$ взяты вместе с образованием карбоциклила или гетероциклила;

$R_8$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br и $C_{1-4}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, -$(CH_2)_r$-$C_{3-10}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и -$(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$; или $R_a$ и $R_a$ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, замещенное 0-5 $R_e$;

$R_b$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, -$(CH_2)_r$-$C_{3-10}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и -$(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_c$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, -$(CH_2)_r$-$C_{3-6}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и -$(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_d$ в каждом случае независимо выбран из H и $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$;

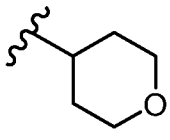
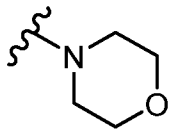
$R_e$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_f$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_f$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_f$, -$(CH_2)_r$-$C_{3-6}$ циклоалкила, -$(CH_2)_r$-арила, $Si(C_{1-4}алкил)_3$, F, Cl, Br, CN, $NO_2$, =O, $C(=O)R_f$, $C(=O)OR_f$, -$(CH_2)_rOR_f$, $S(O)_pR_f$, $C(=O)NR_fR_f$, $S(O)_pNR_fR_f$ и -$(CH_2)_rNR_fR_f$;

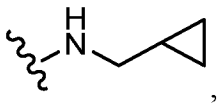
$R_f$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, OH, $C_{1-5}$ алкила, необязательно замещенного OH, $C_{2-5}$ алкенила, $C_{2-5}$ алкинила, $C_{3-6}$ циклоалкила и фенила, или $R_f$ и $R_f$ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное $C_{1-4}$ алкилом;

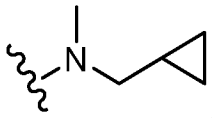
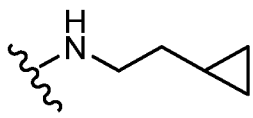
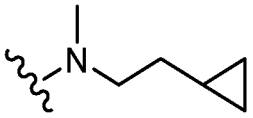
p в каждом случае независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

r в каждом случае независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4;

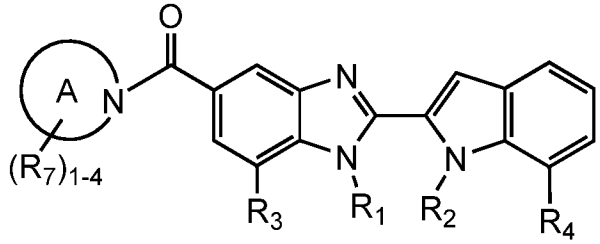
при условии, что

1) когда L отсутствует, $R_4$ не представляет собой  и  ; и

2) когда L представляет собой $NR_a$, -L-$R_4$ не представляет собой  ,

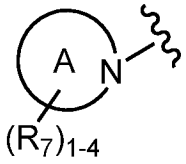
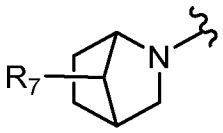
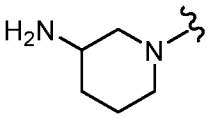
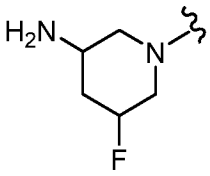
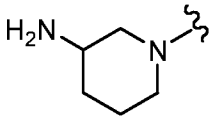
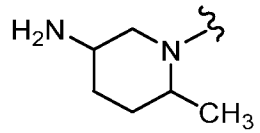
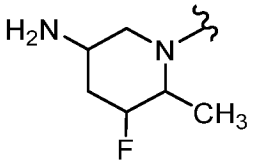
 ,  ,  .

2. Соединение по п. 1 Формулы (III):



(III)

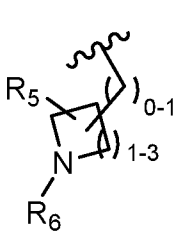
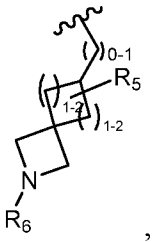
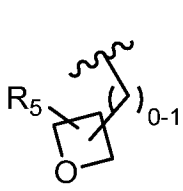
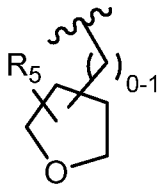
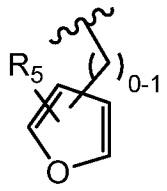
или его фармацевтически приемлемая соль, где:

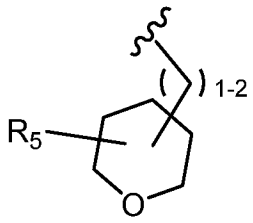
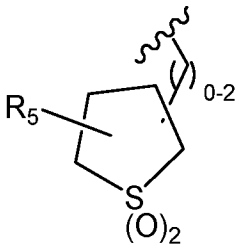
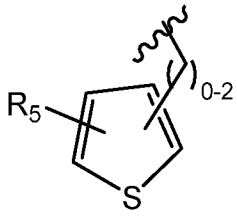
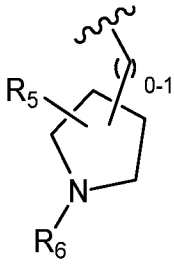
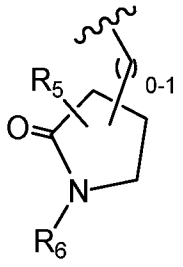
 выбран из  ,  ,  ,  ,  и  ;

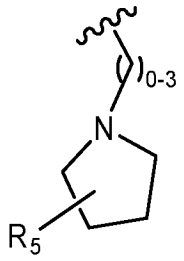
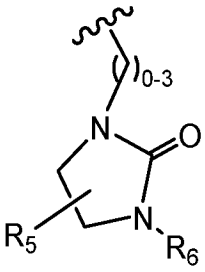
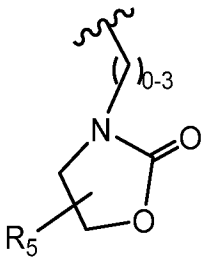
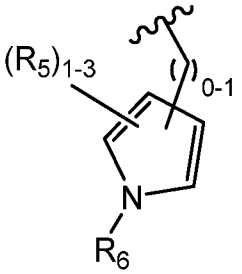
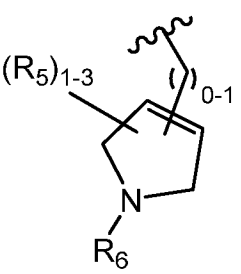
$R_1$ выбран из $–CH_3$, $–CD_3$ и -$CH_2$-5-6-членного гетероциклила, содержащего атомы углерода и 1-3 гетероатома, выбранных из N, NH и $NC_{1-3}$ алкила;

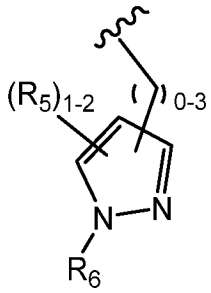
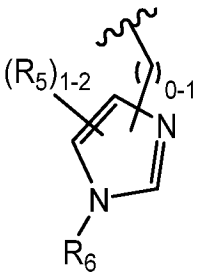
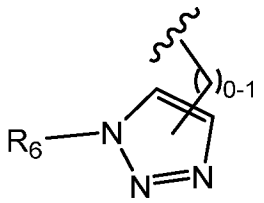
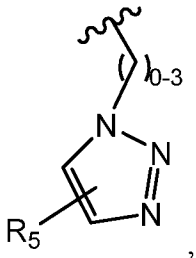
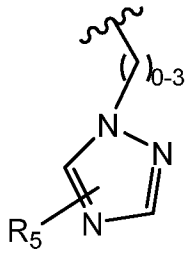
$R_2$ выбран из $CH_3$, $CH_3CH_2$ и -$CH_2$-циклопропила, замещенного 0-3 $R_e$;

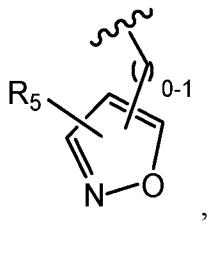
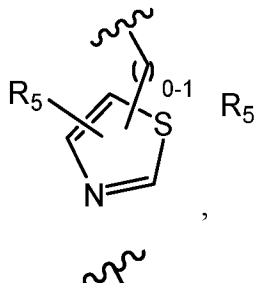
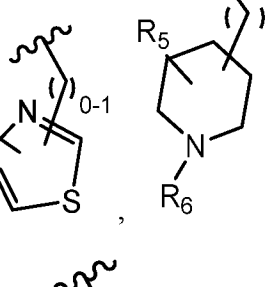
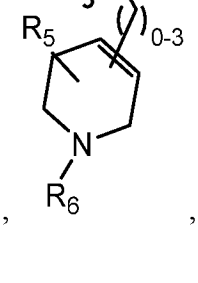
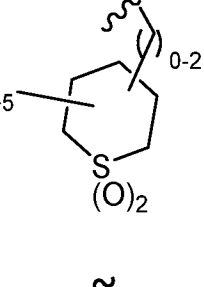
$R_3$ выбран из H, F, Cl, Br и $–OC_{1-4}$ алкила;

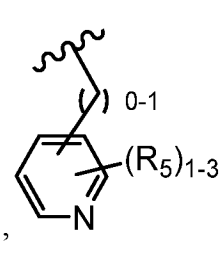
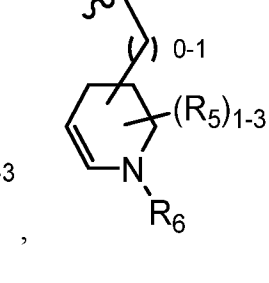
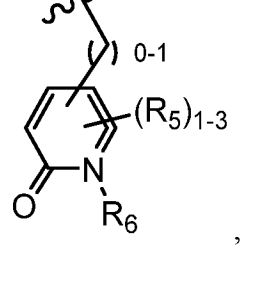
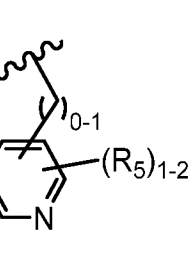
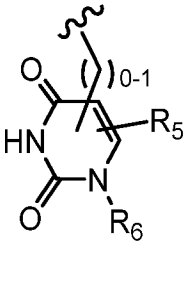
$R_4$ выбран из  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

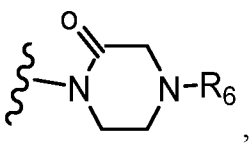
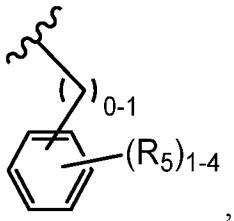
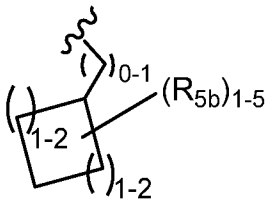
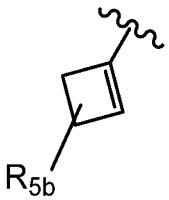
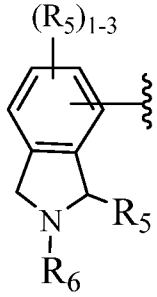
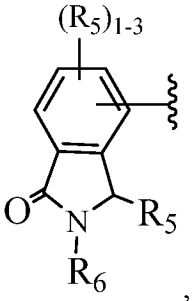
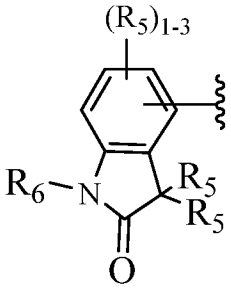
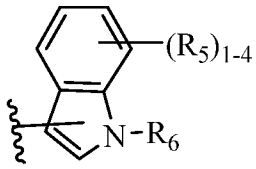
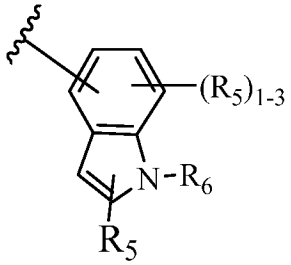
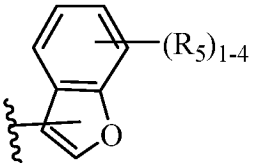
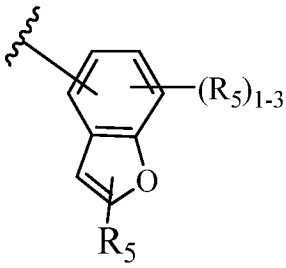
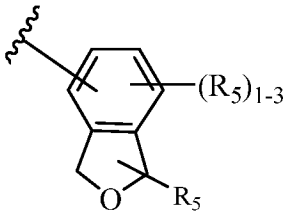
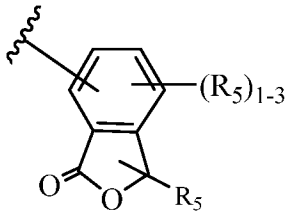
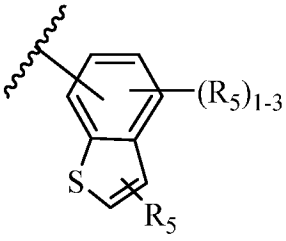
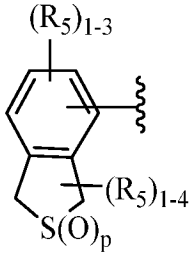
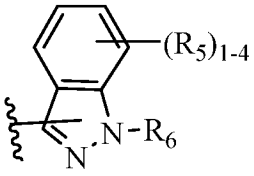
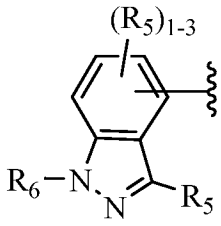
 ,  ,  ,  ,  ,

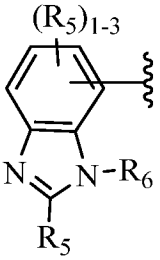
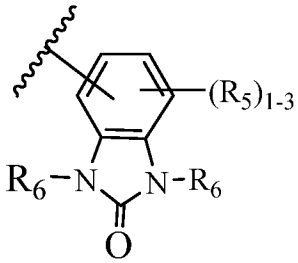
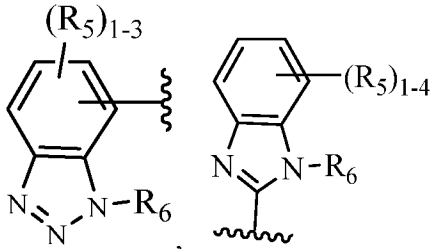
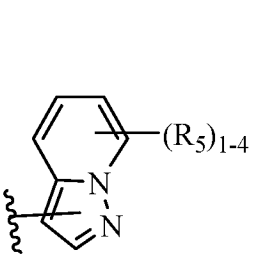
 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

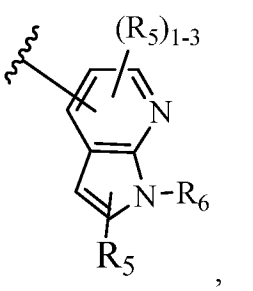
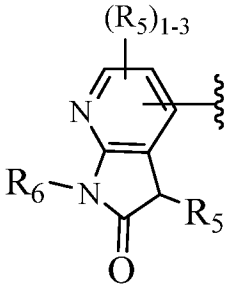
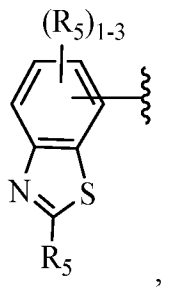
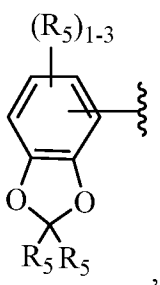
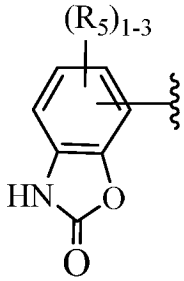
, , , , ,

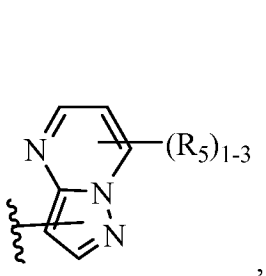
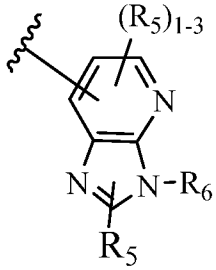
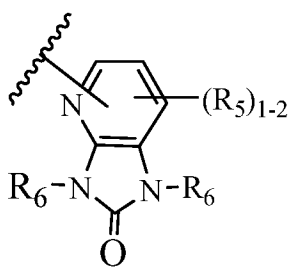
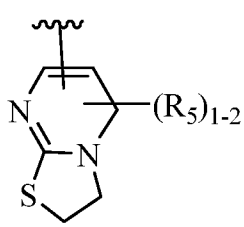
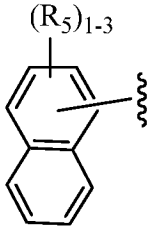
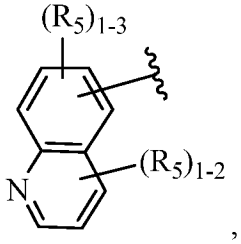
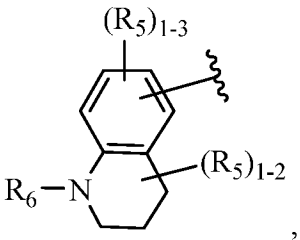
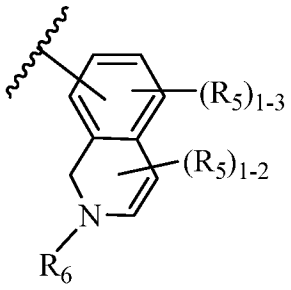
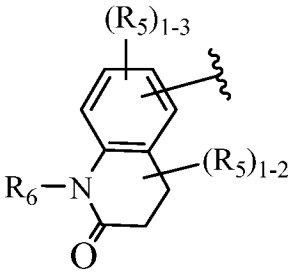
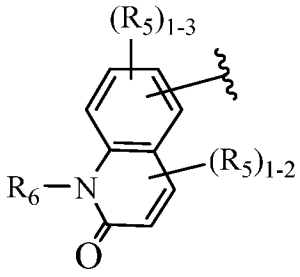
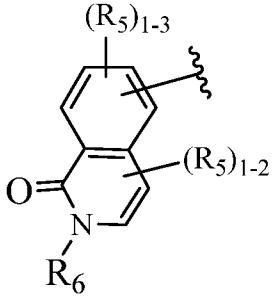
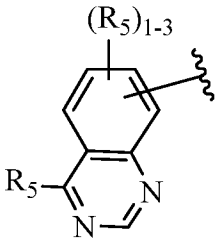
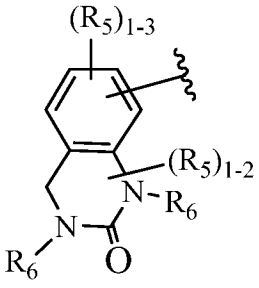
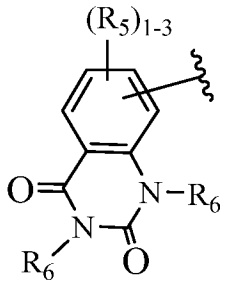
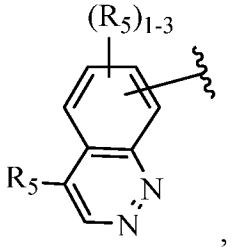
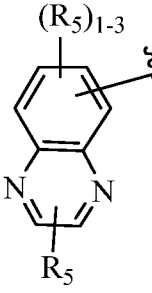
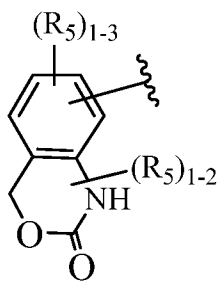
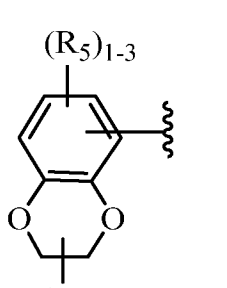

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

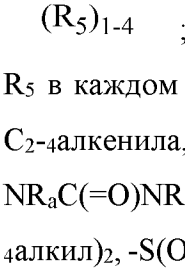
,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

и

;

$R_5$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, $C_{1-4}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-4}$алкенила, $C_{2-4}$ алкинила, нитро, $-(CH_2)_rOR_b$, -CN, $-NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_b$, $-OC(=O)R_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, $-P(=O)(C_{1-4}$алкил$)_2$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-NR_aS(O)_pR_c$, $-C_{3-6}$ циклоалкила, замещенного 0-4 $R_e$, арила, замещенного 0-4 $R_e$, и гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_{5b}$ в каждом случае независимо выбран из $OR_b$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aC(=O)OR_b$, $-S(=O)_pR_c$ и $-NR_aS(=O)_pR_c$;

$R_6$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-3}$ алкила, замещенного 0-4 $R_e$, $-C(=O)R_b$, $-C(=O)(CH_2)_rOR_b$, $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_r$-арила, замещенного 0-4 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$; или $R_a$ и $R_a$ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, замещенное 0-5 $R_e$;

$R_b$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_c$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

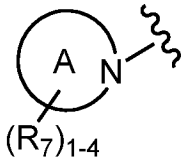
$R_e$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_f$, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, $-(CH_2)_r$-арила, F, Cl, Br, CN, $NO_2$, =O, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$ алкила, $-(CH_2)_rOH$, $-(CH_2)_rOC_{1-4}$ алкила, $-(CH_2)_rOC_{2-4}$ алкенила, $-(CH_2)_rOC_{2-4}$ алкинила и $NH_2$;

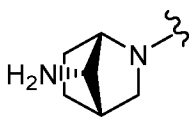
$R_f$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, OH, $C_{1-5}$ алкила, необязательно замещенного OH, $C_{3-6}$ циклоалкила и фенила;

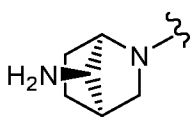
p в каждом случае независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

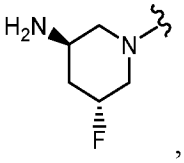
r в каждом случае независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

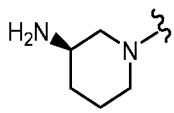
3. Соединение по п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где:



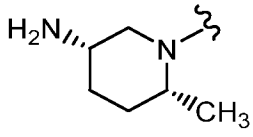

выбран из 

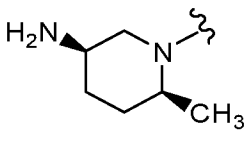
, 

, 

, 

,



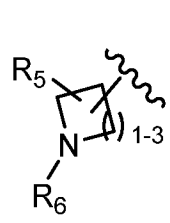
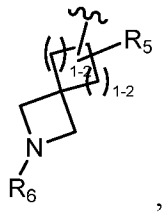
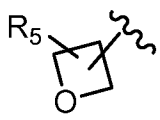
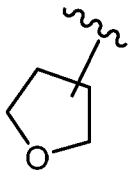
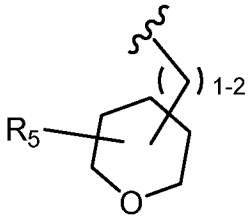
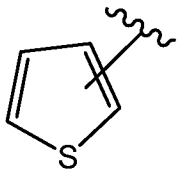
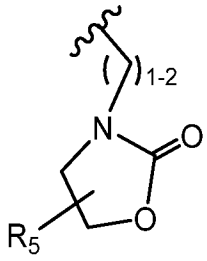
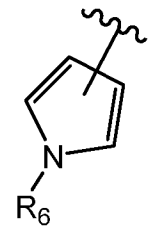
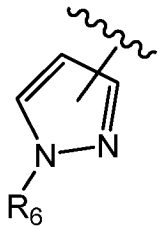
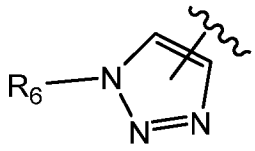
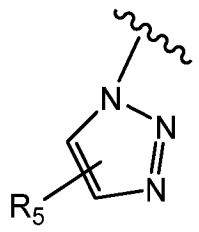
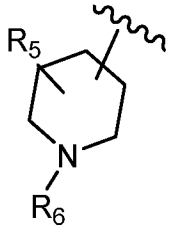
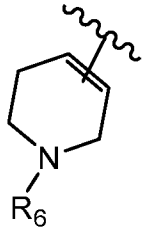
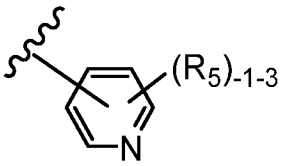
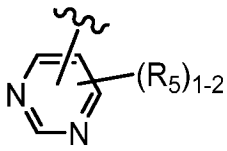
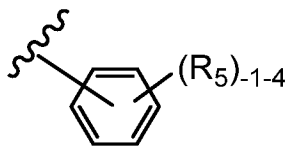
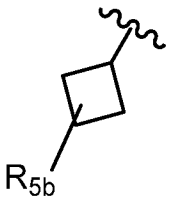
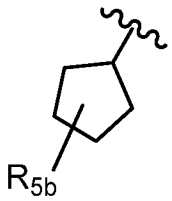
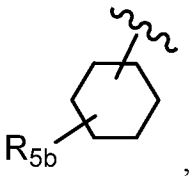
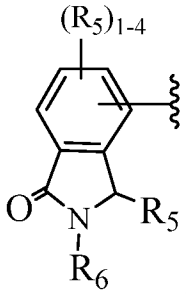
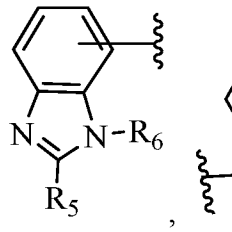
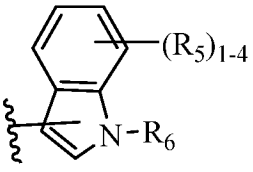
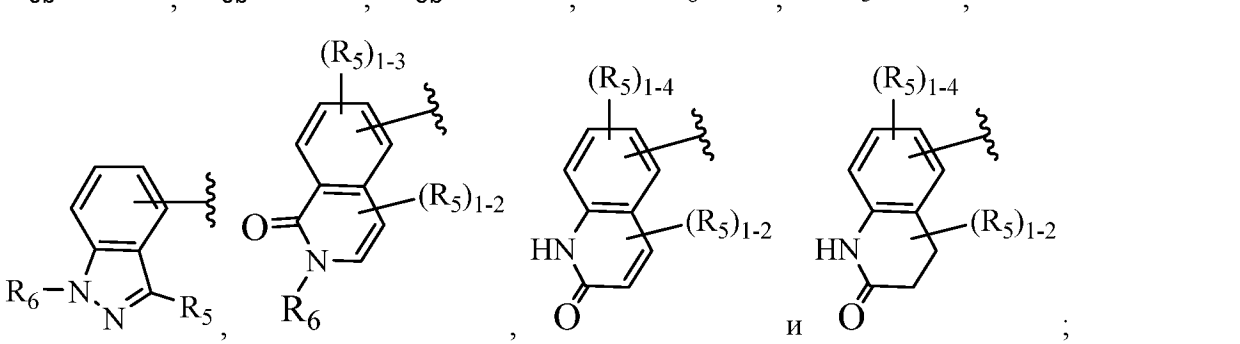
и 

;

$R_1$ выбран из $-CH_3$ и $-CD_3$;

$R_2$ выбран из $–CH_3$ и $-CH_2$-циклопропила, замещенного 0-2 F или Cl;

$R_3$ выбран из H, F и $–OC_{1-4}$ алкила;

$R_4$ выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

$R_5$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, $C_{1-4}$ алкила, $-(CH_2)_rOR_b$, -CN, $-NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_b$, $-OC(=O)R_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-NR_aS(O)_pR_c$, $C_{3-6}$ циклоалкила, замещенного 0-4 $R_e$, арила, замещенного 0-4 $R_e$, и гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_{5b}$ в каждом случае независимо выбран из OH, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_b$ и $-NR_aC(=O)OR_b$;

$R_6$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-3}$ алкила, $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_b$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$, $-S(O)_pNR_aR_a$, арила, замещенного 0-4 $R_e$, и гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$; или $R_a$ и $R_a$ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, замещенное 0-5 $R_e$;

$R_b$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_c$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_e$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_f$, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, $-(CH_2)_r$-арила, F, Cl, Br, CN, $NO_2$, =O, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$ алкила, $-(CH_2)_rOH$, $-(CH_2)_rOC_{1-4}$ алкила, $-(CH_2)_rOC_{2-4}$ алкенила, $-(CH_2)_rOC_{2-4}$ алкинила и $NH_2$;

$R_f$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, OH, $C_{1-5}$ алкила, необязательно замещенного OH, $C_{3-6}$ циклоалкила и фенила;

p в каждом случае независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

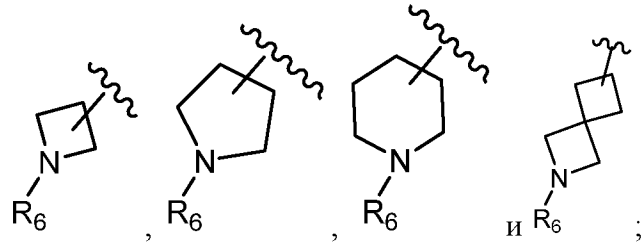
r в каждом случае независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

4. Соединение по п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R_1$ представляет собой $–CH_3$;

$R_2$ выбран из $–CH_3$ и $-CH_2$-циклопропила;

$R_3$ представляет собой $–OC_{1-4}$ алкил;

$R_4$ выбран из  ;

$R_6$ выбран из H, $C_{1-3}$ алкила, $-C(=O)R_b$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)CH_2NR_aR_a$ и $-S(O)_pR_c$;

$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, -$(CH_2)_r$-$C_{3-10}$карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и -$(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$; или $R_a$ и $R_a$ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, замещенное 0-5 $R_e$;

$R_b$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, -$(CH_2)_r$-$C_{3-10}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и -$(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_c$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, -$(CH_2)_r$-$C_{3-6}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и -$(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

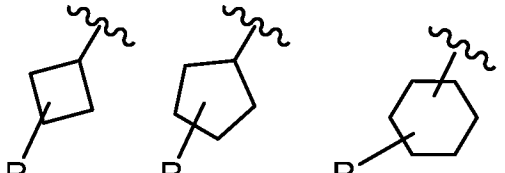
$R_e$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_f$, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, -$(CH_2)_r$-$C_{3-6}$ циклоалкила, -$(CH_2)_r$-арила, F, Cl, Br, CN, $NO_2$, =O, -C(=O)OH, -C(=O)$OC_{1-4}$ алкила, -$(CH_2)_r$OH и -$(CH_2)_r$$OC_{1-4}$ алкила;

$R_f$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, OH, $C_{1-5}$ алкила, необязательно замещенного OH, $C_{3-6}$ циклоалкила и фенила;

p в каждом случае независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

r в каждом случае независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

5. Соединение по п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R_4$ выбран из 

;

$R_{5b}$ в каждом случае независимо выбран из OH, -C(=O)$OR_b$, -C(=O)$NR_aR_a$, -$NR_aR_a$ и -$NR_aC(=O)R_b$;

$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, -$(CH_2)_r$-$C_{3-10}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и -$(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$; или $R_a$ и $R_a$ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, замещенное 0-5 $R_e$;

$R_b$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, -$(CH_2)_r$-$C_{3-10}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и -$(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

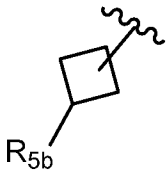
$R_e$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_f$, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, $-(CH_2)_r$-арила, F, Cl, Br, CN, $NO_2$, =O, -C(=O)OH, $-C(=O)OC_{1-4}$ алкила, $-(CH_2)_rOH$ и $-(CH_2)_rOC_{1-4}$ алкила;

$R_f$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, OH, $C_{1-5}$ алкила, необязательно замещенного OH, $C_{3-6}$ циклоалкила и фенила;

p в каждом случае независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

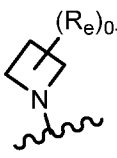
r в каждом случае независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

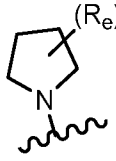
6. Соединение по п. 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

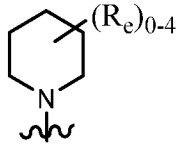
$R_4$ представляет собой 

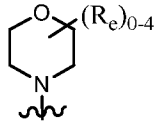
;

$R_{5b}$ выбран из $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)NR_aR_a$ и $-NHC(=O)R_b$;

$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H и $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, или $R_a$ и $R_a$ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из 

, 

, 

и 

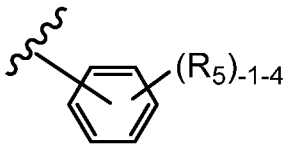
;

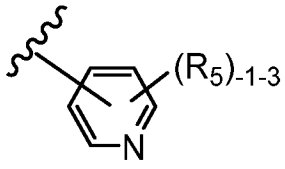
$R_b$ выбран из H и $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$;

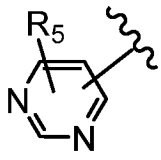
$R_e$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_f$, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, $-(CH_2)_r$-арила, F, Cl, Br, CN, $NO_2$, =O, -C(=O)OH, $-C(=O)OC_{1-4}$ алкила, $-(CH_2)_rOH$ и $-(CH_2)_rOC_{1-4}$ алкила; и

$R_f$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, OH, $C_{1-5}$ алкила, необязательно замещенного OH, $C_{3-6}$ циклоалкила и фенила.

7. Соединение по п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R_4$ выбран из 

, 

и 

;

$R_5$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, $C_{1-4}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-4}$алкенила, $C_{2-4}$ алкинила, $-(CH_2)_{0-1}OR_b$, -CN, $-NR_aR_a$, $-(CH_2)_{0-1}$-NHC(=O)$R_b$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_b$, $-OC(=O)R_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, -

$S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-NR_aS(O)_pR_c$, $C_{3-6}$ циклоалкила, гетероциклила и арила, где указанные алкил, циклоалкил, гетероциклил или арил замещены 0-4 $R_e$;

$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$; или $R_a$ и $R_a$ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, замещенное 0-5 $R_e$;

$R_b$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_c$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_e$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_f$, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, $-(CH_2)_r$-арила, F, Cl, Br, CN, $NO_2$, =O, -C(=O)OH, $-C(=O)OC_{1-4}$ алкила, $-(CH_2)_rOH$ и $-(CH_2)_rOC_{1-4}$ алкила;

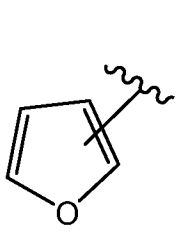
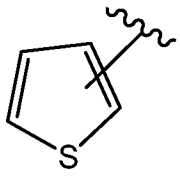
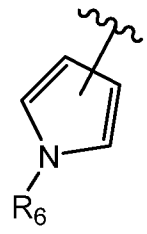
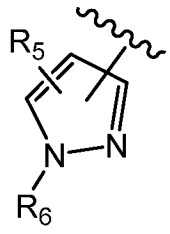
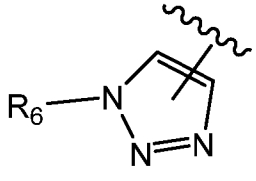
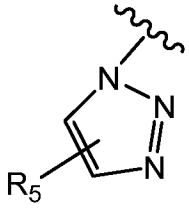
$R_f$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, OH, $C_{1-5}$ алкила, необязательно замещенного OH, $C_{3-6}$ циклоалкила и фенила;

p в каждом случае независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

r в каждом случае независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

8. Соединение по п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R_2$ выбран из $-CH_3$ и $-CH_2$-циклопропила, замещенного 0-2 F или Cl;

$R_4$ в каждом случае выбран из  ,  ,  ,  ,  и  ;

$R_5$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, $C_{1-4}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-4}$алкенила, $C_{2-4}$ алкинила, нитро, $-OR_b$, -CN, $-NR_aR_a$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-NR_aS(O)_pR_c$,

-$(CH_2)_r$-$NR_aC(=O)R_b$, -$NR_aC(=O)NR_aR_a$, $C(=O)OR_b$, -$C(=O)R_b$, -$OC(=O)R_b$, -$C(=O)NR_aR_a$, $P(=O)(OC_{1-4}$алкил$)_2$, $C_{3-6}$ циклоалкила, замещенного 0-4 $R_e$, арила, замещенного 0-4 $R_e$, гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_6$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-3}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, и гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, -$(CH_2)_r$-$C_{3-10}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и -$(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$; или $R_a$ и $R_a$ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, замещенное 0-5 $R_e$;

$R_b$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, -$(CH_2)_r$-$C_{3-10}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и -$(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_c$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, -$(CH_2)_r$-$C_{3-6}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и -$(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_e$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_f$, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, -$(CH_2)_r$-$C_{3-6}$ циклоалкила, -$(CH_2)_r$-арила, F, Cl, Br, CN, $NO_2$, =O, -C(=O)OH, -$C(=O)OC_{1-4}$ алкила, -$(CH_2)_r$OH, -$(CH_2)_rOC_{1-4}$ алкила, -$(CH_2)_rOC_{2-4}$ алкенила, -$(CH_2)_rOC_{2-4}$ алкинила и $NH_2$;

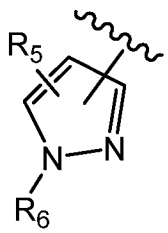
$R_f$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, OH, $C_{1-5}$ алкила, необязательно замещенного OH, $C_{3-6}$ циклоалкила и фенила;

p в каждом случае независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

r в каждом случае независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

9. Соединение по п. 8 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R_2$ выбран из $–CH_3$ и -$CH_2$-циклопропила, замещенного 0-2 F и Cl;

$R_4$ представляет собой 

;

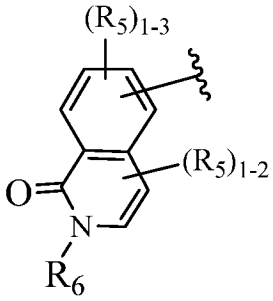
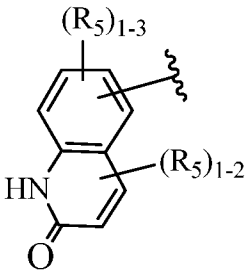
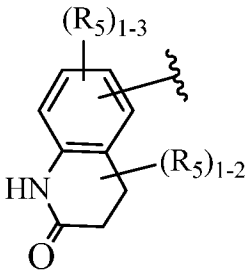
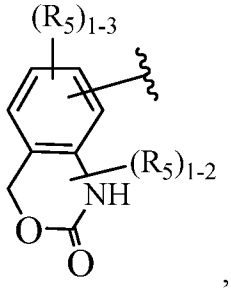
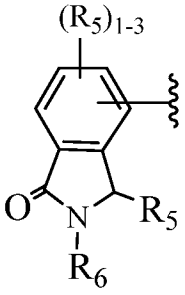
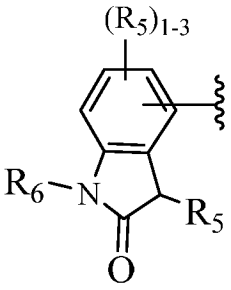
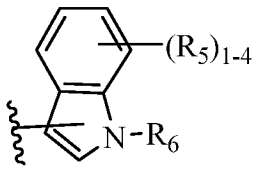
$R_5$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, $C_{1-4}$ алкила, арила, замещенного 0-4 $R_e$, и гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_6$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-3}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, и гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_e$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, F, Cl, Br, CN, -OH и $-(CH_2)_rOC_{2-4}$ алкинила; и

r в каждом случае независимо выбран из нуля, 1 и 2.

10. Соединение по п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R_4$ выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  и  ;

$R_5$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, и $C_{1-4}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $OR_b$, -CN, $-C(=O)R_b$, $-C(=O)OR_b$, $-OC(=O)R_b$, $-C(=O)NR_aR_a$;

$R_6$ выбран из H и $C_{1-3}$ алкила;

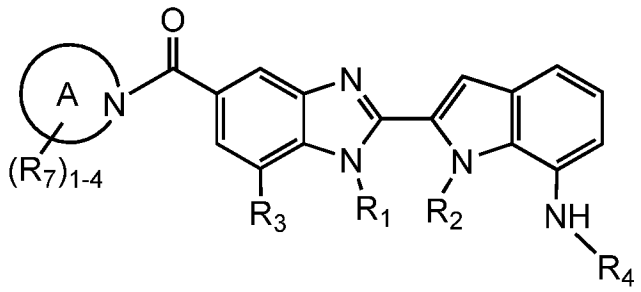
$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H и $C_{1-4}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_b$ в каждом случае независимо выбран из H и $C_{1-4}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_e$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, F, Cl, Br, CN, $NO_2$, =O, -C(=O)OH, $-C(=O)OC_{1-4}$ алкила, $-(CH_2)_rOH$ и $-(CH_2)_rOC_{1-4}$ алкила; и

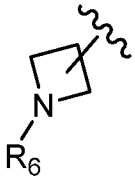
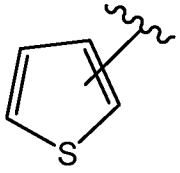
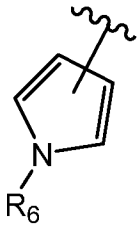
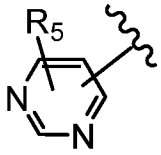
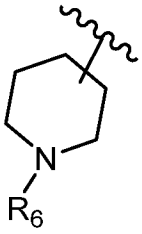
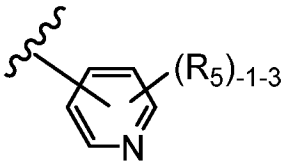
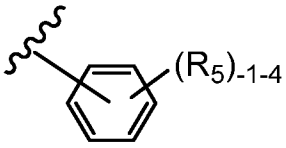
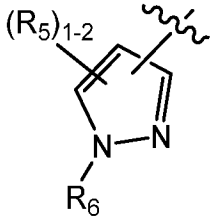
r в каждом случае независимо выбран из нуля, 1 и 2.

11. Соединение по п. 1 Формулы (IV):



(IV)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R_4$ выбран из $-(CR_dR_d)_{1-4}R_{5a}$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  ;

$R_5$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, $C_{1-4}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_rOR_b$, -CN, $-NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, $P(=O)(OC_{1-4}$ алкил$)_2$, $P(=O)(C_{1-4}$ алкил$)_2$, $C_{3-6}$ циклоалкила, замещенного 0-4 $R_e$, арила, замещенного 0-4 $R_e$, гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_{5a}$ в каждом случае независимо выбран из CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$ алкила, $-C(=O)NH_2$, $-NH_2$ и $SO_2C_{1-4}$ алкила;

$R_6$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-3}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, фенила, замещенного 0-4 $R_e$, и гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H и $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_b$ в каждом случае независимо выбран из H и $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_d$ в каждом случае независимо выбран из H и $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_e$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, F, Cl, Br, CN и $-(CH_2)_rOH$; и

r в каждом случае независимо выбран из нуля, 1 и 2.

12. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

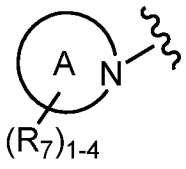
L отсутствует;

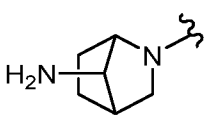
$R_4$ представляет собой $–(CHR_d)_{1-4}-R_{5a}$;

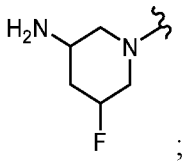
$R_{5a}$ выбран из CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$ алкила, $-C(=O)NH_2$, $NH_2$ и $-SO_2C_{1-4}$ алкила; и

$R_d$ выбран из H и $C_{1-6}$ алкила.

13. Соединение по п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где:




выбран из 

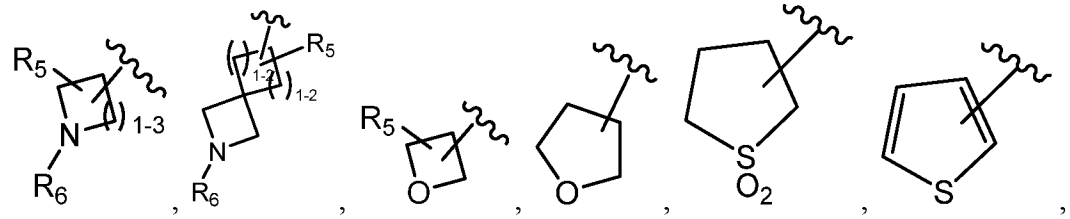
и 

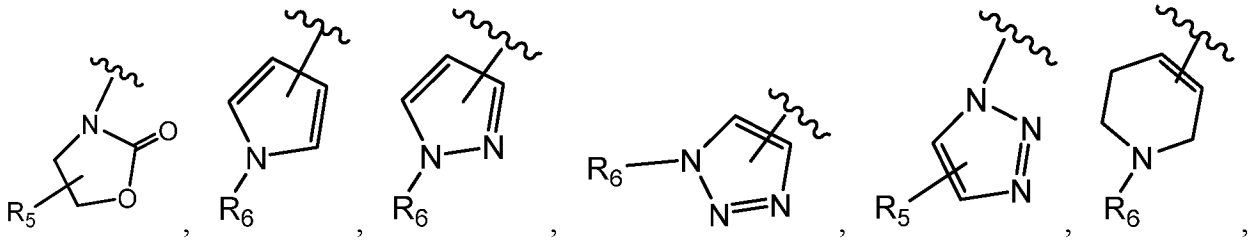
;

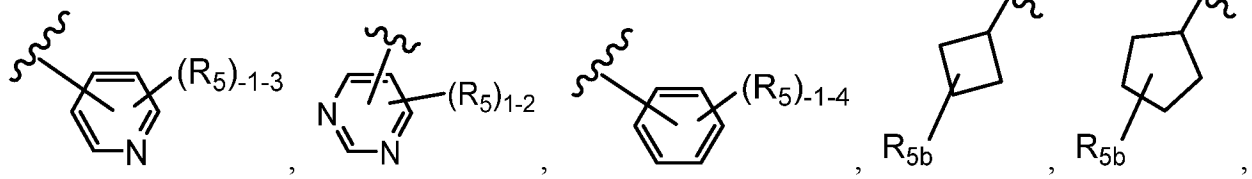
$R_1$ представляет собой $C_{1-2}$ алкил, замещенный 0-1 5-6-членным гетероциклилом, содержащим атомы углерода и 1-3 гетероатома, выбранных из N, NH и $NC_{1-3}$ алкила;

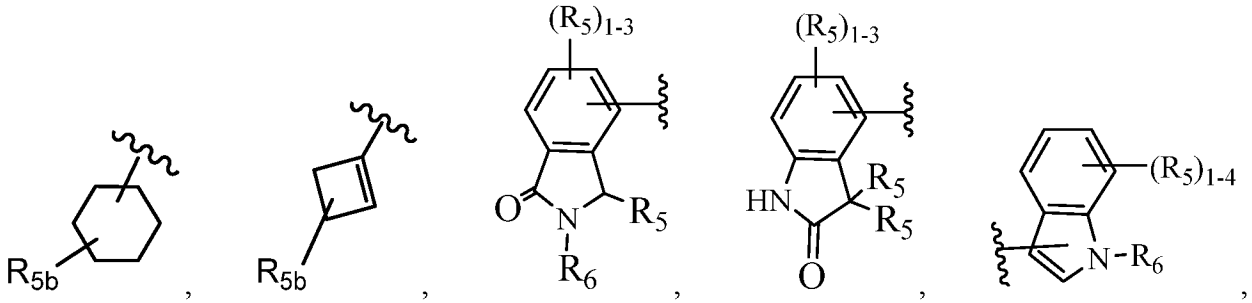
$R_2$ представляет собой $C_{1-2}$ алкил, замещенный 0-1 $C_{3-6}$ циклоалкилом;

$R_3$ выбран из H, F, Cl и $–OC_{1-4}$ алкила;

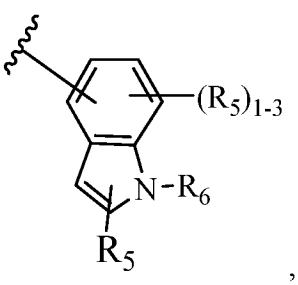
$R_4$ выбран из 

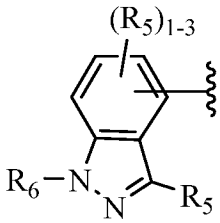
, 

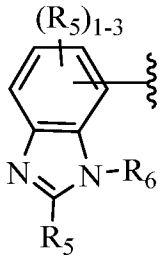
, 

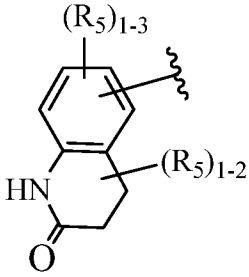
, 

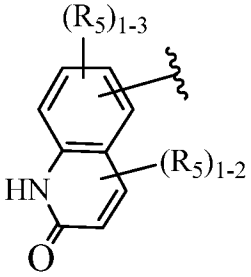
,



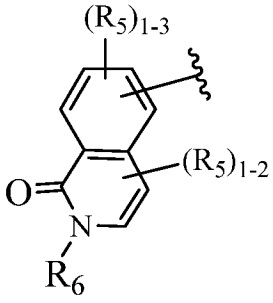
,


,


,


,


,

и


;

$R_5$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, $C_{1-4}$ алкила, замещенного 0-3 $R_e$, $-OR_b$, -CN, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_b$, $-OC(=O)R_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-NR_aS(O)_pR_c$, $C_{3-6}$ циклоалкила, замещенного 0-4 $R_e$, арила, замещенного 0-4 $R_e$, и гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_{5b}$ в каждом случае независимо выбран из OH, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)NR_aR_a$ и $-NR_aC(=O)R_b$;

$R_6$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-3}$ алкила, $-C(=O)R_b$, $-C(=O)(CH_2)_rOR_b$, $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, арила, замещенного 0-4 $R_e$, и гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$; или $R_a$ и $R_a$ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, замещенное 0-5 $R_e$;

$R_b$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_c$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_e$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_f$, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, замещенного 0-5 $R_f$, $-(CH_2)_r$-арила, замещенного

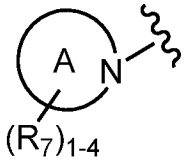
0-5 $R_f$, -$(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_f$, F, Cl, Br, CN, $NO_2$, =O, -C(=O)OH, -C(=O)$OC_{1-4}$ алкила, -$(CH_2)_r$OH, -$(CH_2)_r$$OC_{1-4}$ алкила и –NHC(=O)$OC_{1-3}$ алкила;

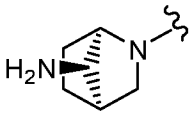
$R_f$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, OH, $C_{1-5}$ алкила, необязательно замещенного OH, $C_{3-6}$ циклоалкила и фенила;

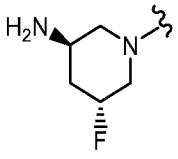
p в каждом случае независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

r в каждом случае независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

14. Соединение по п. 13 или его фармацевтически приемлемая соль, где:



выбран из 

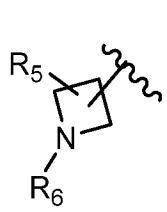
и 

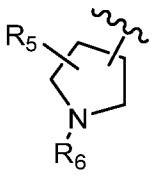
;

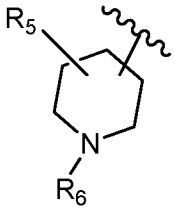
$R_1$ выбран из –$CH_3$, –$CD_3$ и –$CH_2$-5-6-членного гетероциклила, содержащего атомы углерода и 1-3 гетероатома, выбранных из N, NH и $NC_{1-3}$ алкила;

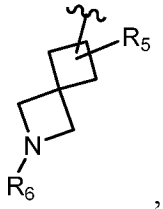
$R_2$ выбран из –$CH_3$ и -$CH_2$-циклопропила;

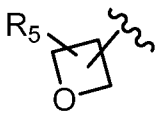
$R_3$ выбран из H, F и –$OC_{1-4}$ алкила;

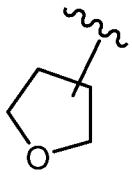
$R_4$ выбран из 

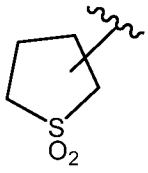
, 

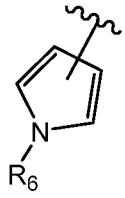
, 

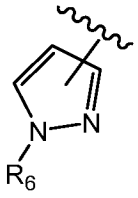
, 

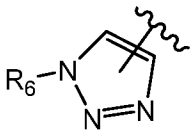
, 

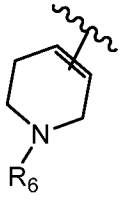
, 

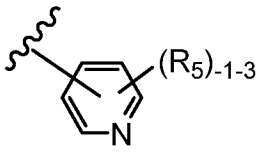
, 

, 

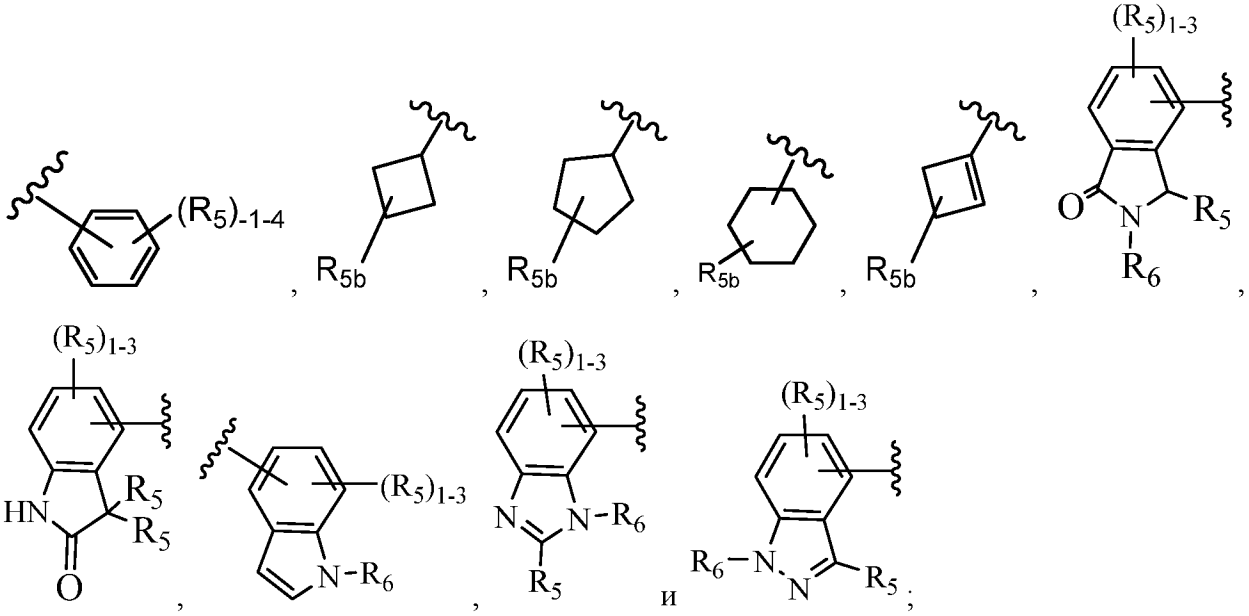
, 

, 

, 

, 

,



$R_5$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, $C_{1-4}$ алкила, замещенного 0-3 $R_e$, $-OR_b$, -CN, $-NR_aR_a$;

$R_{5b}$ в каждом случае независимо выбран из OH, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)NR_aR_a$ и $-NR_aC(=O)R_b$;

$R_6$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-3}$ алкила, $-C(=O)R_b$, $-C(=O)(CH_2)_rOR_b$, $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, арила, замещенного 0-4 $R_e$, и гетероциклила, замещенного 0-4 $R_e$;

$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$; или $R_a$ и $R_a$ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, замещенное 0-5 $R_e$;

$R_b$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

$R_c$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкенила, замещенного 0-5 $R_e$, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-5 $R_e$, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ карбоциклила, замещенного 0-5 $R_e$, и $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-5 $R_e$;

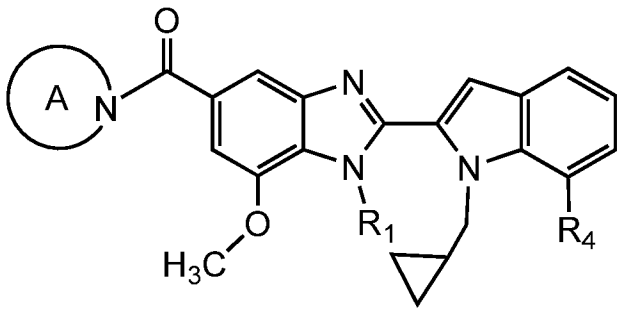
$R_e$ в каждом случае независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, замещенного 0-5 $R_f$, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, замещенного 0-4 $R_f$, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, замещенного 0-4 $R_f$, $-(CH_2)_r$-арила, $-(CH_2)_r$-гетероциклила, замещенного 0-4 $R_f$, F, Cl, Br, CN, $NO_2$, =O, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$ алкила, $-(CH_2)_rOH$, $-(CH_2)_rOC_{1-4}$ алкила и $-NHC(=O)OC_{1-3}$ алкила;

$R_f$ в каждом случае независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, OH, $C_{1-5}$ алкила, необязательно замещенного OH, $C_{3-6}$ циклоалкила и фенила;

p в каждом случае независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

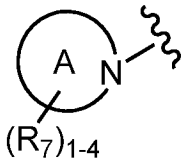
r в каждом случае независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

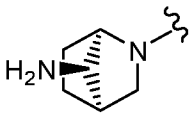
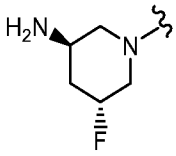
15. Соединение по п. 2, имеющее Формулу (V):

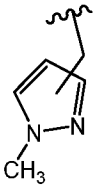


(V)

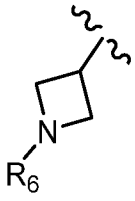
или его фармацевтически приемлемая соль, где:

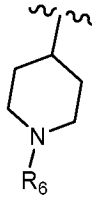


$(R_7)_{1-4}$ выбран из  и  ;



$R_1$ выбран из $-CH_3$ и  ;



$R_4$ выбран из  и  ;

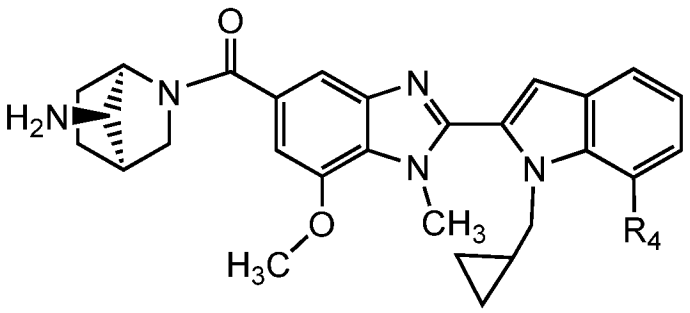
$R_6$ в каждом случае независимо выбран из $-C(=O)R_b$, $-C(=O)(CH_2)_{1-3}OR_b$ и $-C(=O)NR_aR_a$;

$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H, $C_{1-3}$ алкила, замещенного 0-3 $R_e$, $C_{3-6}$ циклоалкила, фенила, замещенного 0-3 $R_e$, и пиридила;

$R_b$ выбран из H и $C_{1-3}$ алкила, замещенного 0-3 $R_e$; и

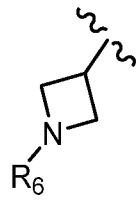
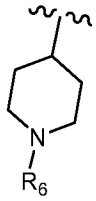
$R_e$ в каждом случае независимо выбран из F, Cl, -OH, $-OC_{1-4}$ алкила, C(=O)OH, фенила и гетероциклила.

16. Соединение по п. 15, имеющее Формулу (VI):



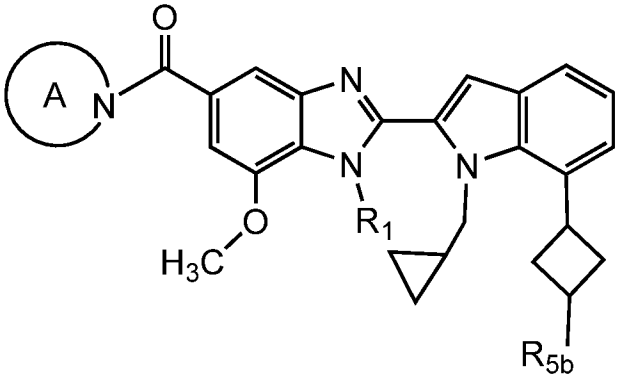
(VI)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R_4$ выбран из  и  ; и

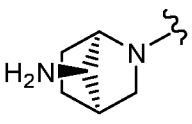
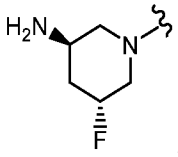
$R_6$ в каждом случае независимо выбран из -C(=O)$CH_3$, C(=O)$(CH_2)_{1-2}$OH, -C(=O)$CH_2OCH_2CF_3$, -C(=O)$(CH_2)_{1-3}OCH_3$, -C(=O)$(CH_2)_{1-3}$-фенила, -C(=O)$(CH_2)_{1-3}$-пиридила, -C(=O)$(CH_2)_{1-3}$-тетразолила, -C(=O)$NH_2$, -C(=O)$NHC_{1-3}$алкила, -C(=O)NH-пиридила, -C(=O)NH-циклопропила и -C(=O)NH-фенила, замещенного 0-1 F, Cl, $C_{1-2}$ алкилом и $OC_{1-2}$ алкилом.

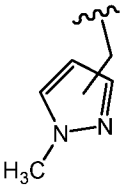
17. Соединение по п. 5, имеющее Формулу (IX):



(IX)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

выбран из  и  ;

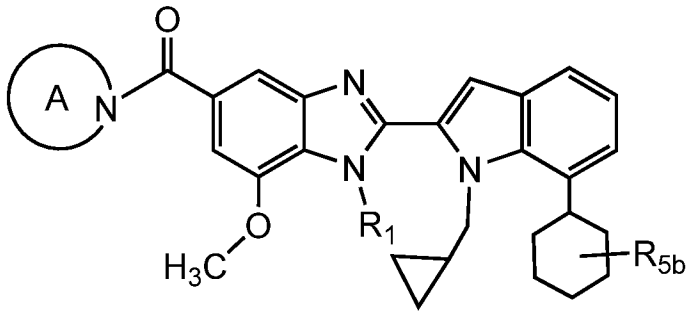
$R_1$ выбран из $-CH_3$ и  ;

$R_{5b}$ выбран из OH, $-C(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $NHC(=O)R_b$ и $NH_2$,

$R_a$ в каждом случае независимо выбран из H, $CH_3$ и $CD_3$; или $R_a$ и $R_a$ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, замещенное 0-2 OH; и

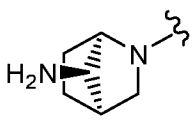
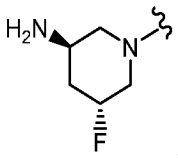
$R_b$ выбран из H, $CH_3$ и $CD_3$.

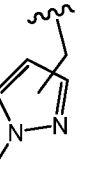
18. Соединение по п. 5, имеющее Формулу (XI):



(XI)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

выбран из  и  ;

$R_1$ выбран из $-CH_3$ и  ; и

$R_{5b}$ выбран из –OH, $-NH_2$ и $CONH_2$.

19. Фармацевтически приемлемая композиция, содержащая соединение по п. 1 и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель.

20. Композиция по п. 19 в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом.

21. Способ ингибирования PAD4 у субъекта или в биологическом образце, включающий стадию контактирования PAD4 с соединением по п. 1.

22. Способ лечения опосредованного PAD4 заболевания, нарушения или состояния, выбранного из группы, состоящей из острого лимфоцитарного лейкоза, анкилозирующего спондилита, онкологического заболевания, хронического лимфоцитарного лейкоза, колита, волчанки, ревматоидного артрита, рассеянного склероза и язвенного колита, у субъекта, имеющего опосредованное PAD4 заболевание, нарушение или состояние, включающий стадию введения указанному субъекту композиции по п. 19.

23. Способ по п. 22, где опосредованное PAD4 заболевание, нарушение или состояние выбрано из ревматоидного артрита, системной красной волчанки, кожной красной волчанки, язвенного колита и онкологического заболевания.

24. Соединения по любому из п.п. 1-18 или композиция по п. 19 для применения в терапии.