

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291098 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.30(22) Дата подачи заявки
2020.09.24

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЕ, ОБЛАДАЮЩЕЕ ИНГИБИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ BRD4, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 201910951369.3

(32) 2019.10.08

(33) CN

(86) PCT/CN2020/117478

(87) WO 2021/068755 2021.04.15

(71) Заявитель:
ХАЙХЭ БИОФАРМА КО., ЛТД. (CN)

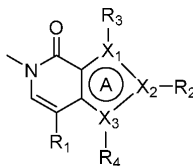
(72) Изобретатель:

Ся Линь, Гэн Мэйюй, Ли Лэпин,
Дин Цзянь, Шень Айцзюнь, Лю
Хунчунь, Ян Хаожань, Ли Ялэй, Чжан
Миньминь (CN)

(74) Представитель:

Котлов Д.В., Яшмолкина М.Л.,
Яремчук А.А., Лазебная Е.А., Равлина
Е.А. (RU)

(57) В настоящем изобретении раскрыто соединение, обладающее ингибирующей активностью в отношении BRD4, способ его получения и его применение. Структура соединения по настоящему изобретению, обладающего ингибирующей активностью в отношении BRD4, показана в формуле I, и определение каждого заместителя соответствует описанию и формуле изобретения. Соединение по настоящему изобретению обладает высокой ингибирующей активностью бромодоменного белка, в частности ингибирующей активностью в отношении BRD4, и может быть использовано для лечения и/или профилактики соответствующих заболеваний, опосредованных бромодоменными белками.



A1

202291098

202291098

A1

СОЕДИНЕНИЕ, ОБЛАДАЮЩЕЕ ИНГИБИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ BRD4, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к области медицинской химии. В частности, настоящее изобретение относится к новому классу соединений, дейтерированных соединений, стереоизомеров, рацематов, геометрических изомеров, таутомеров, пролекарств, гидратов, сольватов или их фармацевтически приемлемых солей и содержащей их фармацевтической композиции, которые представляют собой ингибиторы BRD4 с новыми структурами.

Уровень техники

Бромодомен представляет собой домен белка, который распознает ацетилированные остатки лизина, и это распознавание является необходимым условием для связывания некоторых регуляторных белков с гистонами и ремоделирования структуры хроматина. Бромодомен-содержащие белки (BCPs, БСБ) делятся на восемь семейств в соответствии со сходством структуры и последовательности. В настоящее время наиболее изученным является семейство BET, которое включает в себя четыре члена: BRD4, BRD3, BRD2 и BRDT. Бромодомен-содержащие белки BET содержат несколько наборов модульных структур: два N-концевых tandemных BRD (BD1 и BD2), связанных с распознаванием ацетилирования; дополнительный участок белок-белкового взаимодействия (ET); BRDT и длинные мутанты BRD4 (BRD4L), оба содержат C-концевую область (CTM), которая взаимодействует с позитивным фактором элонгации транскрипции (P-TEFb); консервативная область и домен, богатый серин-глутамат-аспаратом (SEED).

В исследованиях показано, что дисрегуляция экспрессии BRD4 связана с развитием различных онкологических заболеваний, таких как гемобластозы, рак молочной железы и рак толстой кишки. BRD3 и BRD4 неправильно сливаются с ядерным белком в клетках яичка (NUT), что приводит к возникновению аденокарциномы в NUT. Белок BRD4 может связываться с РНК-полимеразой II (Pol II) и позитивным фактором элонгации транскрипции (P-TEFb) и участвовать в транскрипции онкогенов MYC, BCL2, BCL6 и других. В исследовании, проведенном в Медицинском центре Лангоне Нью-Йоркского университета в 2014 году, показано, что белок BRD4 занимает генетическую позицию супер-энхансера, что позволяет опухолевым клеткам сохранять относительно незрелое состояние, подобное стволовым клеткам, которое в определенной степени стимулирует развитие онкологического заболевания. Апоптоз опухолевых клеток может быть вызван целенаправленным ингибированием BRD4, то есть пролиферация опухолевых клеток может быть замедлена, тем самым достигается противоопухолевый эффект. Поэтому в последние годы BRD4 привлекает пристальное внимание в качестве потенциальной мишени противоопухолевой терапии, и в этом направлении проводится ряд исследований.

В настоящее время в некоторых литературных источниках сообщается об исследованиях низкомолекулярных ингибиторов BRD4, таких как WO2017/177955, WO2018/188047 и др., в

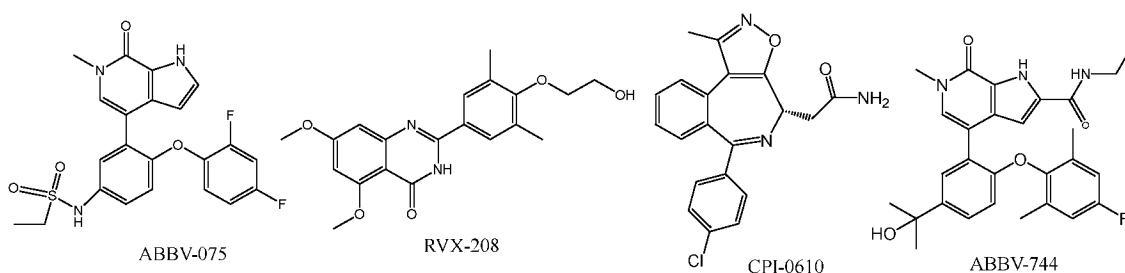
которых раскрываются некоторые соединения, способные ингибировать BRD4. Следующие серии низкомолекулярных ингибиторов BRD4 включены в фазу клинических исследований.

Соединение мивебреси́б (ABBV-075) представляет собой пиридоновый ингибитор BRD4, разработанный компанией «Эббви» (Abbvie), который демонстрирует хорошие свойства в отношении метаболизма и фармакокинетики. Соединения показали хорошую биологическую активность в различных моделях опухолей и в настоящее время находятся в фазе I клинических исследований для лечения солидных опухолей и гемобластозов.

Соединение апабеталон (RVX-208), полученное из ресвератрола — производного растительного полифенола. Это соединение было первоначально разработано компанией «Ресверлоджикс» (Resverlogix) и проявляет более мощную ингибирующую активность в отношении BRD4 BD2 (K_d для BRD4-BD2 составляет 135 нМ; K_d для BRD4-BD1 — 1142 нМ). Апабеталон (RVX-208) может эффективно снижать уровень содержания липидов в крови у пациентов с гиперлипидемией и сахарным диабетом. Исследования для лечения преддиабета находятся в клинической фазе II, а исследование для лечения атеросклероза и острого коронарного синдрома (ОКС) — в клинической фазе III.

Соединение CPI-0610 представляет собой ингибитор BRD4, содержащий изоксазольную структуру, разработанный компанией «Констеллейшн» (Constellation). Его IC_{50} для BRD4-BD1 составляет 35 нМ, а IC_{50} для BRD4-BD2 — 6 нМ, что свидетельствует о слабой селективности в отношении BD2. Это соединение уменьшает размер очагов из клеток острого лейкоза на 41 % при пероральном введении мышам в дозе 60 мг/кг/сут. Также показана его высокая эффективность у пациентов с лимфомой, и в настоящее время проходит I фаза клинических исследований.

Представленный в настоящее время Abbv744 является единственным селективным ингибитором BRD4-BD2 для опухолей, с высокой селективностью — активность в отношении BD2 превышает таковую в отношении BD1 в 100 раз. Доклинические данные указывают на то, что селективный ингибитор BD2 Abbv744 более безопасен. В настоящее время он используется для лечения гемобластозов и солидных опухолей в I фазе клинических исследований.

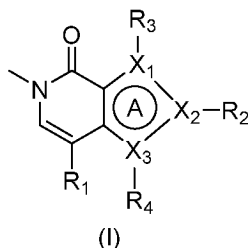


Однако синтезированные стабильные ингибиторы BRD4 с хорошей эффективностью и низкой токсичностью все еще находятся в стадии исследования и разработки. Учитывая широкие перспективы применения ингибиторов BRD4 в качестве монотерапии или в составе комбинаций при лечении опухолей и других заболеваний, остается крайне важным поиск более эффективных и безопасных ингибиторов BRD4 для удовлетворения потребностей пациентов.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Целью настоящего изобретения является создание соединения, обладающего ингибирующей активностью BRD4, способа его получения и применения.

Первый аспект настоящего изобретения представляет соединение по формуле (I), его дейтерированное соединение, стереоизомер, рацемат, геометрический изомер, таутомер, пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемую соль:



где,

кольцо А представляет собой пятичленный ароматический гетероцикл, а X₁, X₂ и X₃ представляют собой независимо друг от друга С, N, О или S, но не являются одновременно С; предпочтительно, один из X₁, X₂ и X₃ является N, а два других — С;

R₃ отсутствует или является заместителем на X₁; R₂ отсутствует или является заместителем на X₂; R₄ отсутствует или является заместителем на X₃;

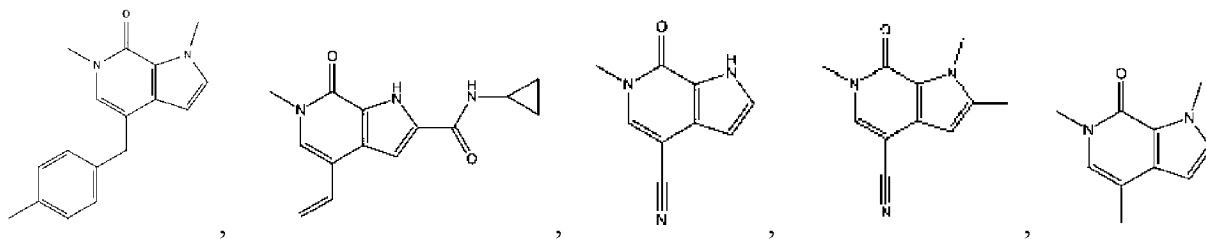
один из R₁ и R₄ отсутствует или представляет собой водород, галоген, а другой выбирают из группы, включающей незамещенный или замещенный C₁–C₆ алкил, незамещенный или замещенный C₂–C₆ алкенил, незамещенный или замещенный C₃–C₆ циклоалкил, незамещенный или замещенный 4–8-членный гетероциклоалкил, незамещенный или замещенный 5–12-членный арилокси, незамещенный или замещенный амино, незамещенный или замещенный 5–12-членный гетероарил, незамещенный или замещенный нафтил, незамещенный или замещенный C₁–C₆ алкиламиноацил, и незамещенный или замещенный C₁–C₆ алкиламидо; где «замещенный» означает замещение одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей =O, гидроксил, галоген, незамещенный или галогенированный C₁–C₆ алкокси, незамещенный или галогенированный C₃–C₈ циклоалкил, C₃–C₆ циклоалкилокси, C₁–C₆ сложноэфирную группу, C₁–C₆ алкоксикарбонил, C₁–C₆ алкилкарбонил, C₁–C₆ алкиламиноацил, C₁–C₆ алкиламидо, незамещенный C₁–C₆ алкил или C₁–C₆ алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы А, незамещенный C₅–C₁₀ арил или C₅–C₁₀ арил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы В, незамещенный 5–8-членный гетероарил или 5–8-членный гетероарил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы В, незамещенный 4–8-членный гетероциклоалкилацил или 4–8-членный гетероциклоалкилацил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы В, и незамещенный C₅–C₈ арилокси или C₅–C₈ арилокси, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы В; где группа А включает следующие заместители: амино, нитро, циано, гидроксил, галоген, фенил, незамещенный или

галогенированный C_3-C_8 циклоалкил, незамещенный или галогенированный C_3-C_6 циклоалкилокси; группа В включает следующие заместители: C_1-C_6 алкил, нитро, циано, галоген, галогенированный C_1-C_6 алкил, гидрокси, гидроксиметил, amino, незамещенный или галогенированный C_1-C_6 алкокси, C_3-C_6 циклоалкилокси, незамещенный или C_1-C_6 алкил, замещенный 3–8-членный гетероциклоалкил, C_1-C_6 сложноэфирную группу, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкилкарбонил, C_1-C_6 алкиламиноацил, C_1-C_6 алкиламидо, $-SO-(C_1-C_6$ алкил), $-SO_2-(C_1-C_6$ алкил);

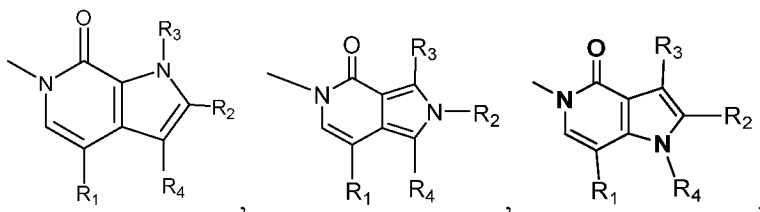
R_2 выбирают из группы, состоящей из H, $-COO-R_6$, $-CO-NH-R_6$, $-NH-CO-R_6$, $-SO_2-NHR_6$, незамещенного или замещенного 5–8-членного гетероарила и незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила; где «замещенный» означает замещение одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из незамещенного C_1-C_6 алкила или C_1-C_6 алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы C, галогена, гидрокси, C_5-C_8 арила, 5–8-членного гетероарила, 3–12-членного гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_6 циклоалкила, C_3-C_6 циклоалкилокси, C_1-C_6 сложноэфирной группы, C_1-C_6 алкоксикарбонила, нитро, циано, C_1-C_6 алкиламидо и незамещенного amino или amino, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы D; группа C включает следующие заместители: галоген, гидроксил, C_3-C_6 циклоалкил, 3–12-членный гетероциклоалкил, 3–12-членный гетероциклоалкил, замещенный C_1-C_6 алкилом; группа D включает следующие заместители: C_1-C_6 алкил, галогенированный C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкиламидо, C_3-C_6 циклоалкил; R_6 выбирают из группы, состоящей из незамещенного или галогенированного C_1-C_6 алкила, незамещенного или галогенированного C_3-C_6 циклоалкила, незамещенного 5–8-членного гетероарила или 5–8-членного гетероарила, замещенного C_1-C_6 алкилом, и незамещенного 5–8-членного гетероциклоалкила или 5–8-членного гетероциклоалкила, замещенного C_1-C_6 алкилом;

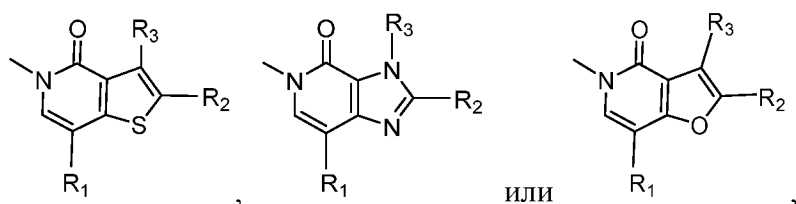
R_3 представляет собой C_1-C_6 алкил, галоген, незамещенный amino или amino, замещенный аминокзащитной группой (такой как boc, Cbz, Fmoc и т. д.), C_1-C_6 алкиламидо, нитро, циано, карбоксил или водородом, предпочтительно водородом;

и соединение по формулы (I) не является следующим соединением:



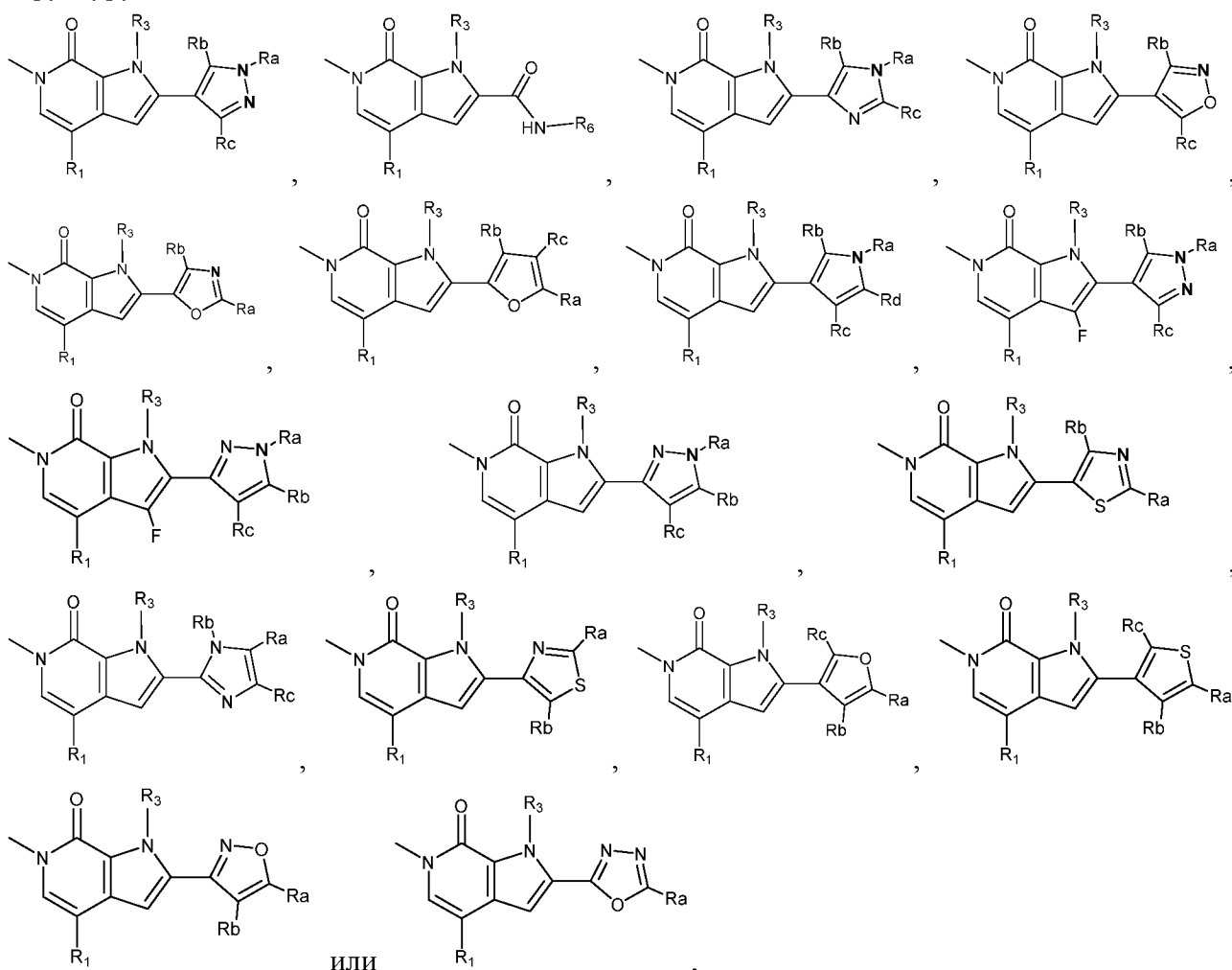
В другом предпочтительном варианте осуществления соединение имеет следующую структуру:





где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 определены выше.

В другом предпочтительном варианте осуществления соединение имеет следующую структуру:



где R_1 , R_3 и R_6 определены выше; R_a , R_b , R_c и R_d независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген, незамещенный или галогенированный C_1 – C_6 алкил, незамещенный amino или amino, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы D, C_1 – C_6 алкилами, нитро или 3–12-членного гетероциклоалкила; группа D включает следующие заместители: C_1 – C_6 алкил, галогенированный C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 алкилами, C_3 – C_6 циклоалкил.

В другом предпочтительном варианте осуществления один из R_1 и R_4 представляет собой водород или отсутствует, а другой выбирают из незамещенного или замещенного C_1 – C_4 алкила, незамещенного или замещенного C_2 – C_4 алкенила, незамещенного или замещенного C_3 – C_6 циклоалкила, незамещенного или замещенного N-содержащего 5-членного

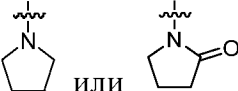
гетероциклоалкила, незамещенного или замещенного amino, незамещенного или замещенного N-содержащего 5–10-членного гетероарила, незамещенного или замещенного нафтила или незамещенного или замещенного C₁–C₆ алкиламиноацила;

где «замещенный» означает замещение одним или несколькими заместителями, выбранными из =O, гидроксила, галогена, C₁–C₄ алкокси, C₃–C₆ циклоалкила, C₃–C₆ циклоалкил-O-, C₁–C₆ сложноэфирной группы, C₁–C₄ алкоксикарбонила, C₁–C₄ алкилкарбонила, C₁–C₄ алкиламиноацила, C₁–C₄ алкиламида, незамещенного C₁–C₄ алкила или of C₁–C₄ алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы A, незамещенного C₅–C₁₀ арила или C₅–C₁₀ арила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы B, незамещенного 5–8-членного гетероарила или 5–8-членного гетероарила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы B, незамещенного 4–6-членного гетероциклоалкила или 4–6-членного гетероциклоалкила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы B, или незамещенного C₆–C₈ арилокси или C₆–C₈ арилокси, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы B; где R₁ или R₄ представляет собой замещенный C₁–C₄ алкил или замещенный C₂–C₄ алкенил; «замещенный» означает замещение одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, C₁–C₄ алкокси, незамещенного C₅–C₁₀ арила или C₅–C₁₀ арила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы B, незамещенного 5–8-членного гетероарила или 5–8-членного гетероарила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы B, или незамещенного C₆–C₈ арилокси или C₆–C₈ арилокси, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы B;

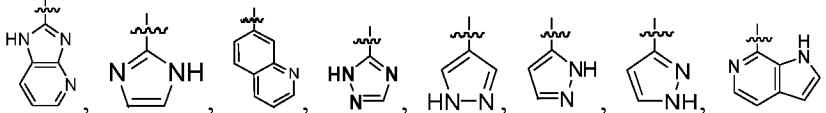
группа A включает следующие заместители: amino, нитро, циано, гидроксил, галоген, фенил, незамещенный или галогенированный C₃–C₈ циклоалкил, незамещенный или галогенированный C₃–C₈ циклоалкилокси;

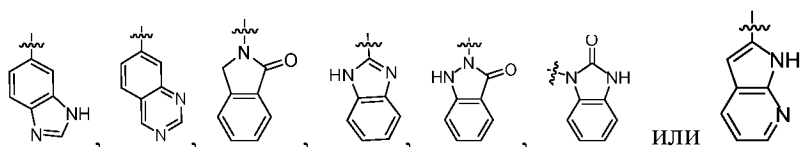
группа B включает следующие заместители: C₁–C₄ алкил, нитро, циано, фтор, хлор, бром, трифторметокси, гидроксил, гидроксиметил, amino, C₁–C₄ алкокси, C₃–C₆ циклоалкилокси, незамещенный 4–8-членный гетероциклоалкил или 4–8-членный гетероциклоалкил, замещенный C₁–C₆ алкилом, C₁–C₆ сложноэфирной группой, C₁–C₆ алкоксикарбонилем, C₁–C₆ алкилкарбонилем, C₁–C₆ алкиламиноацилом, C₁–C₆ алкиламидом, -SO-(C₁–C₆ алкилом), -SO₂-(C₁–C₆ алкилом).

В другом предпочтительном варианте осуществления N-содержащий пятичленный

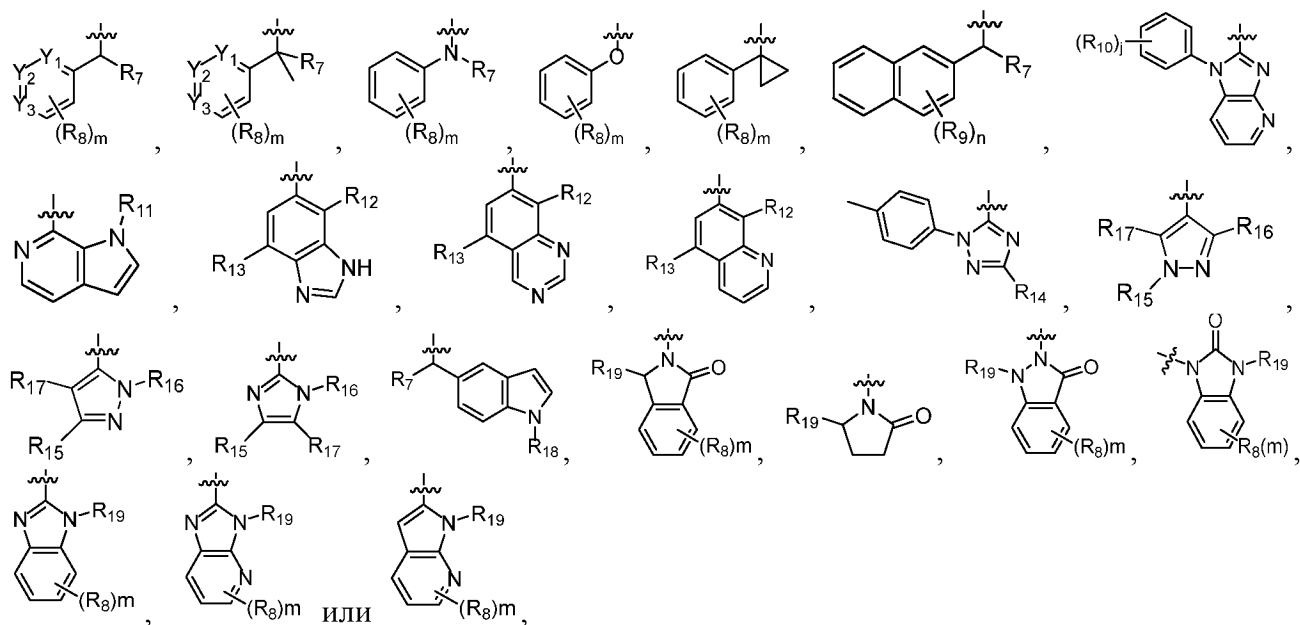
гетероциклоалкил представляет собой  .

В другом предпочтительном варианте осуществления N-содержащий 5–10-членный

гетероарил представляет собой  ,



В другом предпочтительном варианте осуществления один из R_1 и R_4 представляет собой водород, галоген или отсутствует, а другой выбирают из



где Y_1 , Y_2 и Y_3 выбирают из C или N, при этом не являются одновременно азотом;

R_7 выбирают из водорода, незамещенного или галогенированного C_1 – C_5 алкила, незамещенного или галогенированного C_3 – C_8 циклоалкила, гидроксид, C_1 – C_4 алкила, замещенного гидроксид, метокси, галогена, фенила, бензила, феноксид, феноксид, замещенного трифторметил, трифторметокси, феноксид, замещенного трифторметокси, 5–8-членного гетероарила или 3–8-членного гетероциклоалкила;

R_8 представляет собой заместитель на фениле или шестичленном гетероариле, m — номер заместителя R_8 и выбирается из целого числа от 0 до 4 (m предпочтительно 0, 1, 2); если $m \geq 2$, все R_8 могут быть одинаковым или разным; все заместители, представленные R_8 , независимо выбирают из водорода, C_1 – C_6 алкила, нитро, циано, галогена, трифторметокси, гидроксид, гидроксиметил, amino, C_1 – C_6 алкокси, C_3 – C_6 циклоалкилокси, незамещенного 3–8-членного гетероциклоалкила или 3–8-членного гетероциклоалкила, замещенного C_1 – C_6 алкилом;

R_9 представляет собой заместитель на нафтиле, n — номер заместителя R_9 и выбирается из целого числа от 0 до 4 (n предпочтительно 0, 1, 2); если $n \geq 2$, все R_9 могут быть одинаковым или разным; все заместители, представленные R_9 , независимо выбирают из группы, включающей C_1 – C_6 алкил, нитро, циано, галоген, трифторметокси, гидроксид, гидроксиметил, amino, C_1 – C_6 алкокси, C_3 – C_6 циклоалкилокси и незамещенного 4–8-членного гетероциклоалкила или 4–8-членного гетероциклоалкила, замещенного C_1 – C_6 алкилом;

R_{10} представляет собой заместитель на фениле, j — номер заместителя R_{10} и выбирается из целого числа от 0 до 4 (j предпочтительно 0, 1, 2); если $j \geq 2$, все R_{10} могут быть одинаковым или разным; все заместители, представленные R_{10} , независимо выбирают из C_1 – C_6 алкила,

нитро, циано, галогена, трифторметокси, гидроксид, гидроксиметил, амино, C₁–C₆ алкокси, C₃–C₆ циклоалкилокси;

R₁₁ выбирают из водорода или C₁–C₆ алкила;

R₁₂ и R₁₃ независимо выбирают из водорода, C₁–C₆ алкила, C₃–C₆ циклоалкила, C₃–C₆ циклоалкилокси, C₁–C₆ алкилкарбоната, C₁–C₆ алкокси, амино, гидроксид или C₁–C₆ алкила, замещенного гидроксидом;

R₁₄ выбирают из C₁–C₆ алкила, C₁–C₆ сложноэфирной группы, C₁–C₆ алкоксикарбоната, C₁–C₆ алкиламиноацила или C₁–C₆ алкиламидо;

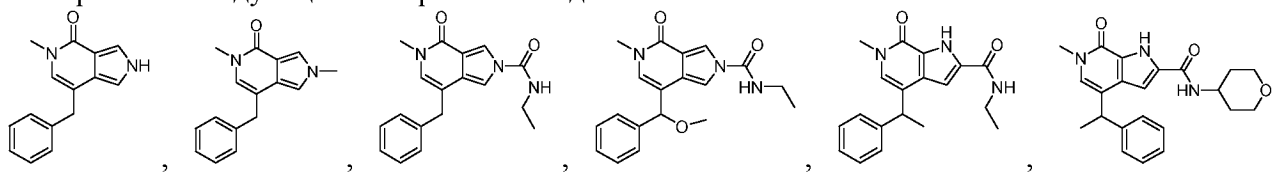
R₁₅, R₁₆ и R₁₇ независимо друг от друга выбирают из водорода, C₁–C₆ алкила, C₁–C₆ алкила, C₁–C₆ алкила, замещенного фенилом, C₃–C₆ циклоалкила, C₁–C₆ алкила, замещенного циклогексидом, фенила, фенила, замещенного C₁–C₆ алкилом, гидроксид, гидроксиметил, гидроксидэтил, трифторметокси, C₁–C₆ алкокси, C₁–C₆ алкилкарбоната, C₁–C₆ сложноэфирной группы, C₁–C₆ алкоксикарбоната, C₁–C₆ алкиламиноацила, C₁–C₆ алкиламидо или фенокси;

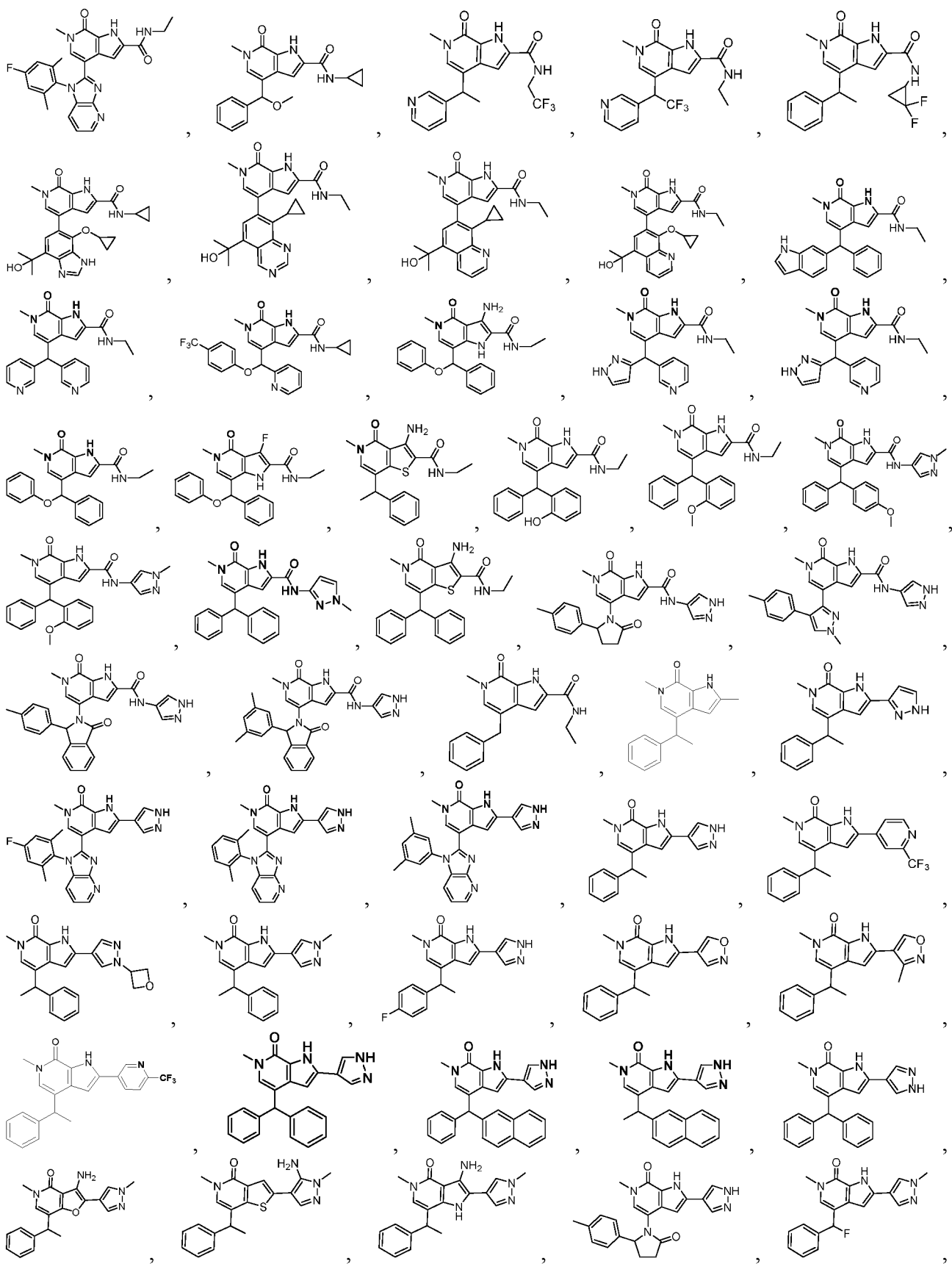
R₁₈ выбирают из водорода, C₁–C₆ алкила или гидроксид;

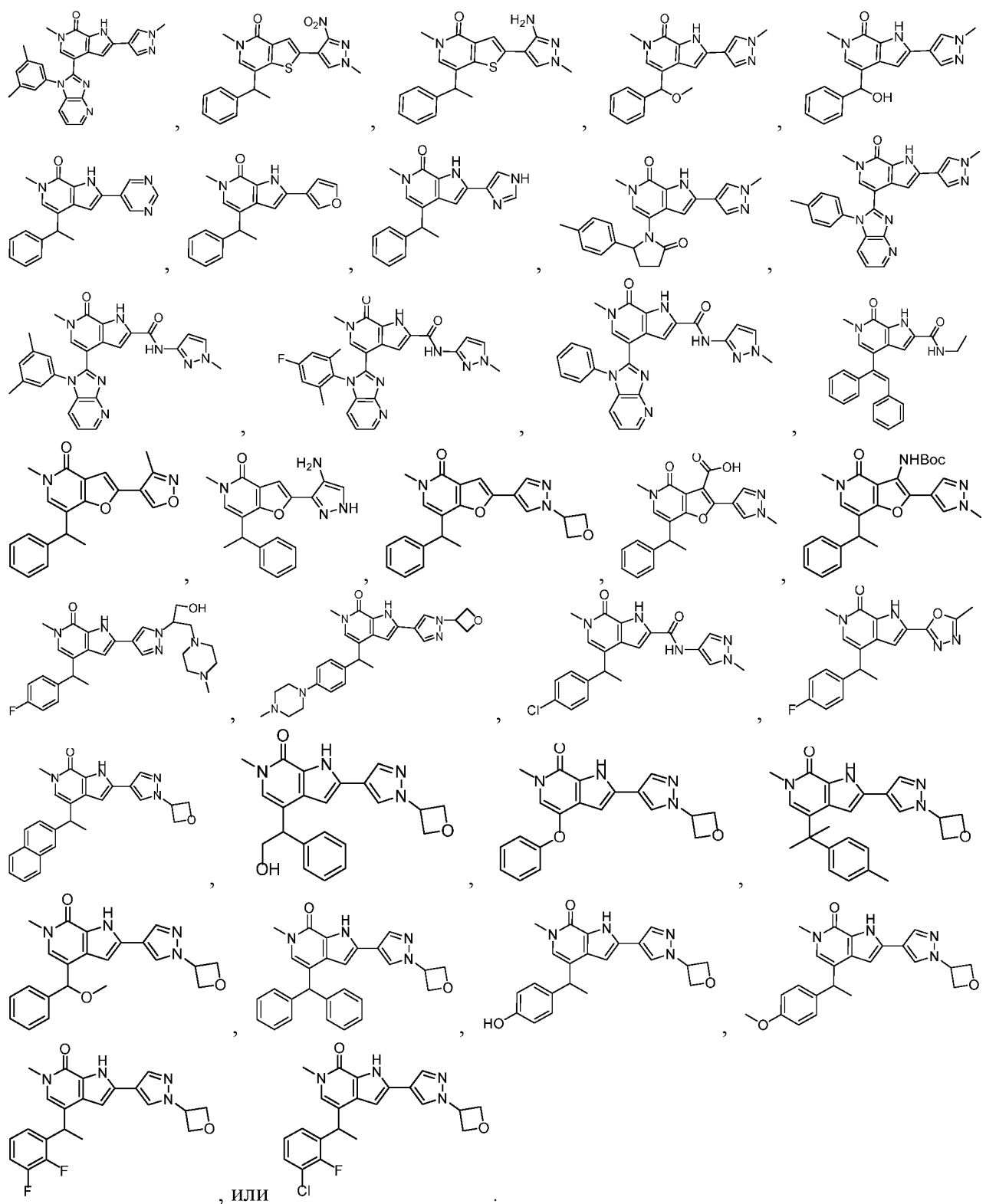
R₁₉ выбирают из незамещенного фенила или фенила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, незамещенного или галогенированного C₁–C₆ алкила, незамещенного или галогенированного C₁–C₆ алкокси, гидроксид, -SO-(C₁–C₆ алкил) или -SO₂-(C₁–C₆ алкил).

В другом предпочтительном варианте осуществления R₂ выбирают из H, -COO-R₆, -CO-NH-R₆, -NH-CO-R₆, -SO₂-NHR₆, незамещенного или замещенного 5–8-членного гетероарила или незамещенного или замещенного C₁–C₄ алкила; где «замещенный» означает замещение одним или несколькими заместителями, выбранными из незамещенного C₁–C₆ алкила или C₁–C₆ алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы C, галогена, гидроксид, амино, C₆–C₈ арила, 5–6-членного гетероарила, 5–8-членного гетероциклоалкила, C₁–C₄ алкокси, C₃–C₆ циклоалкила, C₃–C₆ циклоалкилокси, C₁–C₆ сложноэфирной группы, C₁–C₄ алкоксикарбоната, нитро, циано или C₁–C₄ алкиламидо; R₆ выбирают из незамещенного или галогенированного C₁–C₄ алкила, незамещенного или галогенированного C₃–C₆ циклоалкила, незамещенного 5–6-членного гетероарила или 5–6-членного гетероарила, замещенного C₁–C₆ алкилом, незамещенного 5–6-членного гетероциклоалкила или 5–6-членного гетероциклоалкила, замещенного C₁–C₆ алкилом; а группа C включает следующие заместители: галоген, гидроксид, 4–6-членный гетероциклоалкил или 4–6-членный гетероциклоалкил, замещенный C₁–C₄ алкилом.

В другом предпочтительном варианте осуществления соединение по формуле (I) выбирают из следующих конкретных соединений:







Соединения по настоящему изобретению обладают асимметричным центром, хиральной осью и хиральной плоскостью, и могут существовать в виде рацематов, R-изомеров или S-изомеров. Специалисты в данной области могут получить R-изомер и/или S-изомер из рацемата путем разделения обычными техническими средствами.

Второй аспект настоящего изобретения представляет фармацевтическую композицию, включающую соединение, дейтерированное соединение, стереоизомер, рацемат, геометрический изомер, таутомер, пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемую соль в соответствии с первым аспектом; и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

Новые соединения, представленные в настоящем изобретении, могут быть использованы отдельно или в смеси с фармацевтически приемлемым вспомогательным материалом (таким как вспомогательное вещество, разбавитель и т. д.) для приготовления таблеток, капсул, гранул или сиропов для приема внутрь. Фармацевтическая композиция может быть приготовлена в соответствии с обычными методами, принятыми в фармации.

Третий аспект настоящего изобретения предусматривает использование соединения, дейтерированного соединения, стереоизомера, рацемата, геометрического изомера, таутомера, пролекарства, гидрата, сольвата или фармацевтически приемлемой соли согласно первому аспекту или фармацевтической композиции согласно второму аспекту для получения лекарственного препарата для лечения и/или профилактики заболевания, опосредованного бромодоменным белком; или в качестве ингибитора бромодоменного белка.

В другом предпочтительном варианте осуществления заболевание, опосредованное бромодоменным белком, выбирают из онкологического заболевания, воспалительного заболевания, сердечно-сосудистого заболевания, вирусной инфекции, фиброзного заболевания, метаболического заболевания, острого отторжения трансплантированных органов, синдрома полиорганной дисфункции или болезни Альцгеймера.

Следует понимать, что в пределах объема настоящего изобретения все вышеупомянутые технические особенности настоящего изобретения и все технические характеристики, конкретно описанные ниже (например, примеры), могут быть объединены друг с другом для образования нового или предпочтительного технического решения. Каждая особенность, раскрытая в спецификации, может быть заменена любой альтернативной особенностью, которая обеспечивает ту же, равную или аналогичную цель. Ввиду ограничений объема они не будут повторяться в данном документе.

Подробное описание

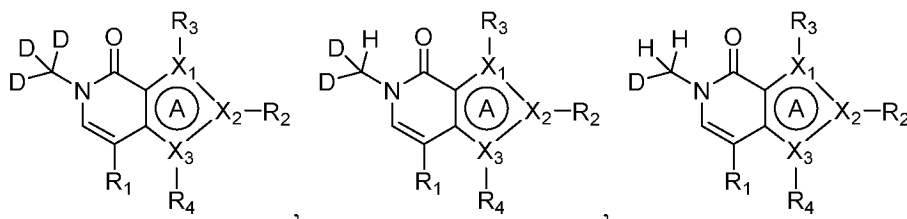
Авторы настоящей заявки провели обширные и интенсивные исследования и разработали и синтезировали серию низкомолекулярных соединений с новой структурой, представленной общей формулой (I). Эти соединения или дейтерированные соединения, стереоизомеры, рацематы, геометрические изомеры, таутомеры, пролекарства, гидраты, сольваты, кристаллические формы или фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические композиции обладают высокой ингибирующей активностью в отношении бромодоменного белка, особенно ингибирующей активностью в отношении BRD4, и могут быть использованы для лечения и/или профилактики заболеваний, опосредованных бромодоменным белком,

предоставляя новый вариант терапии таких заболеваний, как онкологические и воспалительные. На этой основе было создано настоящее изобретение.

Термины

Следующие термины и символы, используемые в данной заявке, имеют значения, указанные ниже, если контекст, в котором они используются, не предусматривает иное.

Упомянутое «дейтерированное соединение» в настоящем изобретении относится к форме, в которой любой водород в соединении является дейтерием, в частности, включая следующие соединения:



Тире («—») не между двумя буквами или символами указывает на место присоединения заместителя. Например, C₁–C₆ алкилкарбонил означает C₁–C₆ алкил, присоединенный к остальной части молекулы через карбонил. Однако, когда место присоединения заместителя очевидно для специалистов в данной области, например, для галогенового заместителя, «—» может быть опущен.

Когда валентная связь группы отмечена волнистой линией «», как, например, в «», волнистая линия указывает место присоединения группы к остальной части молекулы.

Термин «галоген» в настоящем документе означает фтор, хлор, бром или йод.

Термин «алкил» в настоящем документе означает алкил с прямой или разветвленной цепью.

Термин «гетероарил» в настоящем документе означает моноциклическую ароматическую углеводородную группу, имеющую 5, 6 или 7 атомов в кольце, например, 6 атомов в кольце, где один или несколько, например, 1, 2 или 3, например, 1 или 2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S (например, N) находятся в кольце, а остальные атомы кольца представляют собой атомы углерода; и

бициклическую ароматическую углеводородную группу (конденсированную), имеющую 8–12 кольцевых атомов, например, 9 или 10 атомов, где один или несколько, например, 1, 2, 3 или 4, например, 1 или 2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S находятся в кольце, а остальные атомы кольца представляют собой атомы углерода и как минимум одно кольцо является ароматическим;

если общее число атомов S и атомов O в гетероариле превышает 1, эти гетероатомы S и O не являются смежными друг с другом;

в частности, такие как имидазолил, пиридил, пирролил, тиазолил, фуранил, оксазолил, изоксазолил, пиразолил, тиенил, пиримидинил, 1,2,4-триазолил и т.д.; предпочтительно пятичленный гетероарил, такой как имидазолил, изоксазолил, 1,2,4-триазолил, бензоксазолил, имидазопиридил, триазолопиридил, бензофуранил, пиразолопиримидинил, бензодиоксолил, индолил, хинолил, изохинолил и так далее.

Термин «гетероциклоалкил» в настоящем документе означает гетероциклоалкил (включая моноциклическое кольцо, мостиковое кольцо или спирокольцо), содержащий по меньшей мере 1 атом углерода и 1–4 гетероатома, выбранных из O, S и N, например, 3–12-членный гетероциклоалкил, 3–8-членный гетероциклоалкил, 3–6-членный гетероциклоалкил и т.д.; такие как оксэтанил, оксациклогексил, азетидинил, оксиранил, азиридинил, тиетанил, 1,2-дитиоциклобутил, 1,3-дитиоциклобутил, азепаанил, оксепанил, 3-азабицикло[3.1.0]гексил, 3,6-диазабицикло[3.1.1]гептил, 6-азабицикло[3.1.1]гептил, 3-азабицикло[3.1.1]гептил, 3-азабицикло[4.1.0]гептил, азабицикло[2.2.2]гексил, 2-азабицикло[3.2.1]октил, 8-азабицикло[3.2.1]октил, 2-азабицикло[2.2.2]октил, 8-азабицикло[2.2.2]октил, 7-оксабицикло[2.2.1]гептил, азаспиро[3.5]нонанил, азаспиро[2.5]октил, азаспиро[4.5]децил, азаспиро[5.5]ундецил и так далее.

Термины «алкилкарбонил» или «алкилацил» в настоящем документе означают алкил, присоединенный к другой группе через карбонил, т. е. алкил-C(O)-, где алкил соответствует приведенному выше определению. Аналогичным образом «циклоалкилкарбонил», «циклоалкилацил», «гетероциклоалкилкарбонил» и «гетероциклоалкилацил» присоединены к другой группе через карбонил.

Термины «алкоксикарбонил» или «алкилоксикарбонил» в настоящем документе означают алкокси, присоединенный к другой группе через карбонил, т. е. алкокси-C(O)-.

Термин «C₁–C₆ сложноэфирная группа» в настоящем документе означает группу C₁–C₆ алкил-C(O)-O-, где алкил соответствует приведенному выше определению.

Термин «алкиламиноацил» в настоящем документе означает алкил-NH-C(O)-. Например, C₁–C₆ алкиламиноацил представляет собой C₁–C₆ алкил-NH-C(O)-.

Термин «алкиламидо» в настоящем документе означает алкил-C(O)-NH-. Например, C₁–C₆ алкиламидо представляет собой C₁–C₆ алкил-C(O)-NH-.

Термин «C₃–C₆ циклоалкилокси» или «C₃–C₆ циклоалкокси» в настоящем документе означает C₃–C₆ циклоалкил-O-.

Термин «арилокси» в настоящем документе означает арил-O-.

Термин «замещенный» в настоящем документе означает моно- или полизамещенный, например, ди-, три-, тетра- или пентазамещенным.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» в настоящем документе означает нетоксичную, биологически переносимую соль присоединения кислоты или соль присоединения основания соединения по формуле (I), пригодную для введения пациентам, включая, помимо прочих, следующие: соли присоединения кислоты соединений по формуле (I) с неорганическими кислотами, такие как гидрохлорид, гидробромид, карбонат, бикарбонат, фосфат, сульфат, сульфит, нитрат и т. д.; и соли присоединения кислоты соединений по формуле (I) с органическими кислотами, такие как формиат, ацетат, малат, малеат, фумарат, тартрат, сукцинат, цитрат, лактат, метансульфонат, п-толуолсульфонат, 2-гидроксиэтансульфонат, бензоат, салицилат, стеарат и соли, образованные с алканодикарбоновыми кислотами формулы HOOC-(CH₂)_n-COOH (где n составляет 0–4). «Фармацевтически приемлемая соль» также включает соль присоединения основания

соединения по формуле (I), имеющего кислотную группу, с фармацевтически приемлемым катионом, таким как натрий, калий, кальций, алюминий, литий и аммоний.

Соединения по настоящему изобретению могут существовать в форме сольвата. Термин «сольват» означает форму присоединения растворителя, включающую стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя. Если растворителем является вода, образующийся сольват представляет собой гидрат, а если растворителем является этанол, образующийся сольват представляет собой этанолат.

Термин «пролекарство» в настоящем документе означает активное или неактивное соединение, которое после введения в организм химически модифицируется в соединение по настоящему изобретению в результате физиологического воздействия *in vivo*, (например, гидролиза, метаболизма и т. д.). Пригодность и методы получения и использования пролекарств хорошо известны специалистам в данной области. Примерами пролекарств являются, например, сложные эфиры свободных карбоновых кислот, S-ацилпроизводные тиолов и O-ацилпроизводные спиртов или фенолов. Подходящими пролекарствами обычно являются фармацевтически приемлемые производные сложных эфиров, которые могут быть преобразованы в исходную карбоновую кислоту путем сольволиза в физиологических условиях, такие как низшие алкиловые эфиры, циклоалкиловые эфиры, низшие алкениловые эфиры, бензиловые эфиры, моно- или ди-замещенные низшие алкиловые эфиры, такие как ω -(амино, моно- или ди-низшие алкиламино, карбоксил, низший алкоксикарбонил)-низшие алкиловые эфиры, α -(низший алканоилокси, низший алкоксикарбонил или ди-низший алкиламинокарбонил)-низшие алкиловые эфиры, такие как пивалоилоксиметиловый эфир и другие, которые обычно используются в данной области.

Специалистам в данной области будет понятно, что некоторые соединения по формуле (I) могут содержать один или более хиральных центров и, следовательно, существовать в виде двух или более стереоизомеров. Соответственно, соединение по настоящему изобретению может существовать в виде отдельного стереоизомера (например, энантиомера, диастереомера) и их смесей в любом соотношении, например, рацемата, и, в соответствующих случаях, оно может существовать в виде своего таутомера и геометрического изомера.

Термин «стереоизомер» в настоящем документе обозначает соединения, которые имеют одинаковый химический состав, но отличаются расположением атомов или групп в пространстве. Стереоизомер включает энантиомер, диастереомер, конформер и т. п.

Используемый в настоящем документе термин «энантиомеры» обозначает два стереоизомера соединения, которые являются не совпадающими при наложении зеркальными отражениями друг друга.

Термин «диастереомер» в настоящем документе обозначает стереоизомер, имеющий два или более центров хиральности, молекулы которого не являются зеркальным отражением друг друга. Смесь диастереомеров может быть разделена с помощью аналитических методов высокого разрешения, таких как электрофорез и хроматография, например, ВЭЖХ.

Термины «рацемическая смесь» и «рацемат» обозначают эквимольную смесь двух энантиомеров без оптической активности.

Рацемическая смесь может быть использована «как есть» или может быть разделена на отдельные изомеры для использования. Можно получить стереохимически чистые соединения или увеличить содержание в смеси одного или нескольких изомеров путем разделения.

Термин «таутомер» или «таутомерная форма» в настоящем документе относится к структурным изомерам с различной энергией, которые могут превращаться друг в друга через низкий энергетический барьер. Например, протонные таутомеры (также известные как таутомеры с переносом протона) включают взаимопревращения путем миграции протонов, такие как изомеризация кето-енола и имино-енамина. Валентные таутомеры включают взаимопревращения за счет рекомбинации некоторых из связывающих электронов.

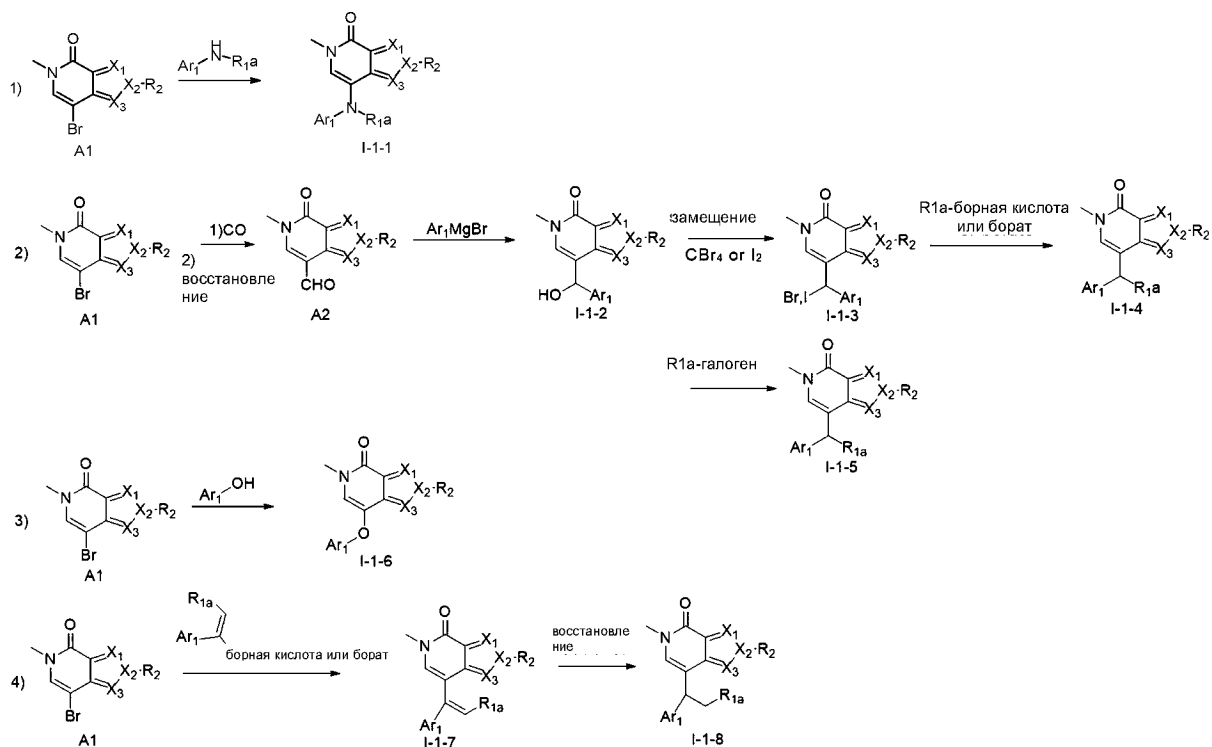
Термин «геометрический изомер» в настоящем документе обозначает изомер, обусловленный неспособностью двойной связи или одинарной связи кольцевого атома углерода свободно вращаться, также известный как цис-транс-изомер. Изомеры с группами заместителей на одной стороне плоскости являются цис-изомерами, а изомеры с заместителями на разных сторонах плоскости — транс-изомерами.

Термин «терапия» в настоящем документе означает введение одного или нескольких лекарственных веществ человеку, страдающему от заболевания или имеющему симптомы заболевания, с целью устранения, смягчения, облегчения, изменения, лечения, улучшения, купирования или воздействия на заболевание или симптомы заболевания.

Термин «профилактика» в настоящем документе означает введение одного или нескольких лекарственных веществ человеку с предрасположенностью к заболеванию с целью предотвращения развития заболевания у этого человека.

Способ получения

В другом предпочтительном варианте осуществления способ получения соединения по настоящему изобретению выбирают из следующих способов:



способ 1),

реакция соединения A1 с Ar_1-NH-R_{1a} через сопряжение с получением соединения I-1-1;

или

способ 2),

реакция соединения A1 с CO через восстановление с получением соединения A2;

реакция соединения A2 с Ar_1-MgBr через сопряжение с получением соединения I-1-2;

реакция соединения I-1-2 с CBr_4 или I_2 через замещение для получения соединения I-1-3;

реакция соединения I-1-3 с R_{1a} -бороновой кислотой или R_{1a} -боратом для получения соединения I-1-4; или

реакция соединения I-1-2 с R_{1a} -галогеном через сопряжение с получением соединения I-1-5; или

способ 3),

реакция соединения A1 с Ar_1-OH через сопряжение с получением соединения I-1-6; или

способ 4),

реакция соединения A1 с $Ar_1-\overset{R_{1a}}{\underset{\text{—}}{\text{C}}}=\text{C}$ -бороновой кислотой или боратом через сопряжение с получением соединения I-1-7;

восстановление соединения I-1-7 с получением соединения I-1-8,

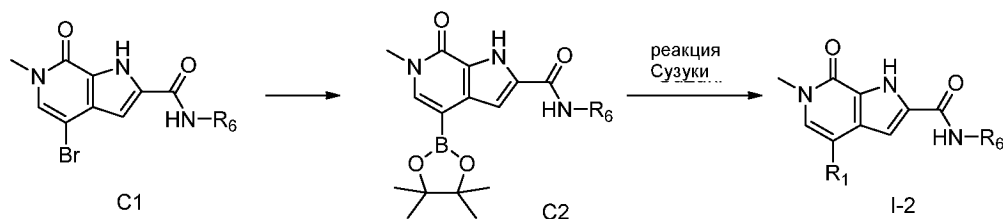
где каждый заместитель определен, как указано выше; галоген представляет собой F, Cl, Br или I; Ar_1 представляет собой незамещенный C_5-C_{10} арил или C_5-C_{10} арил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы В, или незамещенный 5–8-членный гетероарил или 5–8-членный гетероарил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы В; R_{1a} выбирают из водорода, незамещенного или галогенированного C_1-C_6 алкокси, незамещенного или галогенированного C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_6 циклоалкилокси, C_1-C_6 сложноэфирной группы, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилкарбонила, C_1-C_6 алкиламиноацита, C_1-C_6 алкиламидо, незамещенного C_1-C_6 алкила или C_1-C_6 алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы А, незамещенного C_5-C_{10} арила или C_5-C_{10} арила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы В, незамещенного 5–8-членного гетероарила или 5–8-членного гетероарила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы В, незамещенного 4–8-членного гетероциклоалкилацила или 4–8-членного гетероциклоалкилацила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы В, или незамещенного C_5-C_8 арилокси или C_5-C_8 арилокси, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы В; где «замещенный» означает замещение одним или несколькими заместителями, выбранными из =O, гидроксигруппы, галогена, C_1-C_4 алкокси, C_3-C_6 циклоалкила, C_3-C_6 циклоалкил-О-, C_1-C_6 сложноэфирной группы, C_1-C_4 алкоксикарбонила, C_1-C_4 алкилкарбонила, C_1-C_4 алкиламиноацита, C_1-C_4 алкиламидо, незамещенного C_1-C_4 алкила или C_1-C_4 алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы А,

незамещенного C₅–C₁₀ арила или C₅–C₁₀ арила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы В, незамещенного 5–8-членного гетероарила или 5–8-членного гетероарила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы В, незамещенного 4–6-членного гетероциклоалкилацила или 4–6-членного гетероциклоалкилацила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы В, или незамещенного C₆–C₈ арилокси или C₆–C₈ арилокси, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы В;

группа А включает следующие заместители: amino, нитро, циано, гидроксил, галоген, фенил, незамещенный или галогенированный C₃–C₈ циклоалкил, незамещенный или галогенированный C₃–C₈ циклоалкилокси;

группа В включает следующие заместители: C₁–C₄ алкил, нитро, циано, фтор, хлор, бром, трифторметокси, гидроксил, гидроксиметил, amino, C₁–C₄ алкокси, C₃–C₆ циклоалкилокси, незамещенный 4–8-членный гетероциклоалкил или 4–8-членный гетероциклоалкил, замещенный C₁–C₆ алкилом, C₁–C₆ сложноэфирной группой, C₁–C₆ алкоксикарбонилем, C₁–C₆ алкилкарбонилем, C₁–C₆ алкиламиноацилом, C₁–C₆ алкиламидом, -SO-(C₁–C₆ алкилом), -SO₂-(C₁–C₆ алкилом).

В другом предпочтительном варианте осуществления способ получения соединения по настоящему изобретению включает следующие этапы:

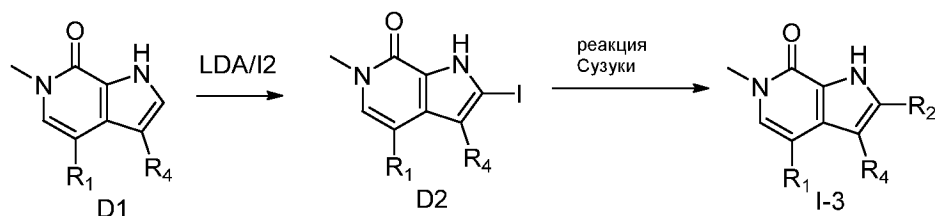


(a) реакция соединения C1 с бис(пинаколато)дифороном посредством реакции Сузуки с получением боронатного соединения C2;

(b) реакция соединения C2 с R₁-Br или R₁-I или R₁-OTf посредством реакции Сузуки с последующей реакцией восстановления для получения соединения I-2;

где каждый заместитель определен выше, а R₁ не является водородом, галогеном или отсутствует.

В другом предпочтительном варианте осуществления способ получения соединения по настоящему изобретению включает следующие этапы:



(a) дегидрирование соединения D1 с помощью LDA (лития диизопропиламид) при низкой температуре, а затем реакции йодирования для получения соединения D2;

реакция соединения D2 с R₂-бороновой кислотой или R₂-боратом посредством реакции Сузуки с получением соединения I-3;

где R_1 и R_4 определены выше; R_2 представляет собой незамещенный или замещенный 5–8-членный гетероарил; где «замещенный» означает замещение одним или несколькими заместителями, выбранными из C_1 – C_6 алкила, галогенированного C_1 – C_6 алкила, галогена, гидрокси, C_5 – C_8 арила, 5–8-членного гетероарила, 3–12-членного гетероциклоалкила, C_1 – C_6 алкокси, C_3 – C_6 циклоалкила, C_3 – C_6 циклоалкилокси, C_1 – C_6 сложноэфирной группы, C_1 – C_6 алкоксикарбонила, нитро, циано, C_1 – C_6 алкиламида или незамещенного amino или amino, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы D; группа D включает следующие заместители: C_1 – C_6 алкил, галогенированный C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 алкиламида, C_3 – C_6 циклоалкил.

Применение

Соединения и фармацевтические композиции по настоящему изобретению используются для производства лекарственного средства для лечения и/или профилактики заболевания, опосредованного бромодоменным белком; или продукта, используемого в качестве ингибитора бромодоменного белка.

В другом предпочтительном варианте осуществления заболевание, опосредованное бромодоменным белком, выбирают из онкологического заболевания, воспалительного заболевания, сердечно-сосудистого заболевания, вирусной инфекции, фиброзного заболевания, метаболического заболевания, острого отторжения трансплантированных органов, синдрома полиорганной дисфункции или болезни Альцгеймера.

Онкологическим заболеванием называют физиологическое состояние у млекопитающих, которое обычно характеризуется нерегулируемым ростом клеток. Например, онкологическое заболевание выбирают из гемобластоза, рака легких, множественной миеломы, нейробластомы, рака толстой кишки, рака яичек или рака яичников. В частности, онкологическое заболевание выбирают из рака легких (например, мелкоклеточный рак легкого или немелкоклеточный рак легкого), NUT-срединная карцинома (напр., BRD3-NUT-срединная карцинома или BRD4-NUT-срединная карцинома), лейкоз, недифференцированный лейкоз (НДЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), миеломоноцитарный лейкоз бифенотипа В или эритролейкоз. В частности, онкологическое заболевание выбирают из лимфомы Беркитта, рака молочной железы, рака толстой кишки, нейробластомы, мультиформной глиобластомы, хронического лимфоцитарного лейкоза или плоскоклеточной карциномы.

Воспалительное заболевание представляет собой заболевание, при котором наблюдается воспалительная реакция на бактериальную, вирусную, грибковую, паразитарную и/или протозойную инфекцию.

В частности, воспалительное заболевание выбирают из следующих: остеоартрит, острая подагра, рассеянный склероз, воспалительные заболевания кишечника (например, болезнь Крона и язвенный колит), нейровоспаление, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, пневмония, миозит, экзема, дерматит, акне, целлюлит, облитерирующее заболевание сосудов, тромбоз, алоpecia, нефрит, васкулит, ретинит, увеит, склерит, склерозирующий холангит, гипofизит, тиреоидит, септический шок, синдром системной воспалительной реакции (ССВО), синдром токсического шока, острое повреждение легких,

ОРДС (острый респираторный дистресс-синдром), острая почечная недостаточность, ожог, панкреатит (например, острый панкреатит), послеоперационный синдром, саркоидоз, реакция Герксгеймера, энцефалит, миелит, менингит или малярия. В частности, воспалительным заболеванием является острый или хронический панкреатит. В частности, воспалительным заболеванием является ожог. В частности, воспалительным заболеванием является воспалительное заболевание кишечника. В частности, воспалительным заболеванием является нейровоспаление. В частности, воспалительным заболеванием является сепсис или сепсис-синдром. В частности, воспалительным заболеванием является реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ).

Сердечно-сосудистое заболевание выбирают из следующих: развитие атеросклероза, атеросклероз, окклюзия артериальных стентов, сердечная недостаточность (например, застойная сердечная недостаточность), ишемическая болезнь сердца, миокардит, перикардит, заболевания клапанов сердца, стеноз, рестеноз, стеноз стента, стенокардия, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, протезирование коронарных артерий, сердечно-легочное шунтирование, эндотоксемия, ишемическо-реперфузионное повреждение, цереброваскулярная ишемия (инсульт), реперфузионное повреждение почек, эмболия (например, эмболия легочной артерии, эмболия почечной артерии, эмболия печеночной артерии, эмболия артерий желудочно-кишечного тракта или эмболия периферических артерий конечностей) или ишемия миокарда.

Вирусная инфекция представляет собой ДНК-вирусную инфекцию (например, инфекция, вызванная вирусом с двухцепочечной ДНК, вирусом с одноцепочечной ДНК, вирусом с РНК вирусом с двухцепочечной РНК), РНК-вирусная инфекция, ретровирусная инфекция (вызванная вирусами с обратной транскриптазой), вирусная инфекция, вызванная ретровирусом с одноцепочечной РНК или ретровирусом с двухцепочечной ДНК. В частности, вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), такую как синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД); инфекцию, вызванную вирусом папилломы человека (ВПЧ); инфекцию, вызванную вирусом гепатита С (ВГС); инфекцию, вызванную вирусом герпеса (например, инфекция, вызванная вирусом простого герпеса (ВПГ)), инфекция, вызванная вирусом Эбола, тяжелый острый респираторный синдром (SARS) или инфекция, вызванная вирусом гриппа.

Фиброзное заболевание выбирают из почечного фиброза, послеоперационной стриктуры, образования келоидных рубцов, цирроза печени, билиарного цирроза, фиброза миокарда, склеродермии или идиопатического легочного фиброза.

Метаболическое заболевание выбирают из эндокринных заболеваний (таких как болезнь Аддисона), сахарного диабета (такого как сахарный диабет 1-го типа, сахарный диабет 2-го типа или гестационный сахарный диабет), ожирения, жировой дистрофии печени (неалкогольный стеатогепатит или другие), кахексии, гиперхолестеринемии или нарушения липидного обмена, регулируемого апополипротеином А1 (APOA1).

Настоящее изобретение также предоставляет способ нетерапевтического ингибирования активности бромодоменинового белка, включающий контакт эффективного количества

соединения по формуле (I), дейтерированного соединения, стереоизомера, рацемата, геометрического изомера, таутомера, пролекарства, гидрата, сольвата или фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции с бромодоменным белком, тем самым ингибируя бромодоменный белок.

Настоящее изобретение более подробно описано ниже со ссылкой на конкретные примеры. Следует понимать, что эти примеры используются только для иллюстрации настоящего изобретения, а не для ограничения объема настоящего изобретения. Экспериментальные методы без конкретных условий в следующих примерах, обычно используют в соответствии со стандартными условиями (например, условиям, описанным в Sambrook et al., *Molecular Cloning: Laboratory Manual* (New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989)) или соответствуют условиям, рекомендованным производителем. Если не указано иное, проценты и доли являются массовыми процентами и массовыми долями. Если не указано иное, соотношения жидкостей указаны по объему.

Если не указано иное, все используемые в настоящей заявке профессиональные и научные термины имеют те же значения, что и термины, известные специалистам в этой области. Кроме того, любые способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным, могут быть применены к способу по настоящему изобретению. Описанные здесь методы и материалы предназначены только для демонстрационных целей.

Материалы и реагенты, используемые для проведения экспериментов в следующих примерах, могут быть получены из коммерческих источников, если не указано иное.

В следующих примерах спектры ^1H -ЯМР были получены на приборе Bruker AVANCE III 400 Гц.

Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометрах Waters UPLC H-Class+QDa (ESI), Shimadzu LCMS-2020 и Agilent 1260_6120 (ИЭР); обращенно-фазовую препаративную ВЭЖХ проводили с помощью полностью автоматической системы очистки Waters с УФ-наведением (колонка XBridge Prep C18 10 мкм OBD); модель системы подготовки SFC — Waters Prep-80.

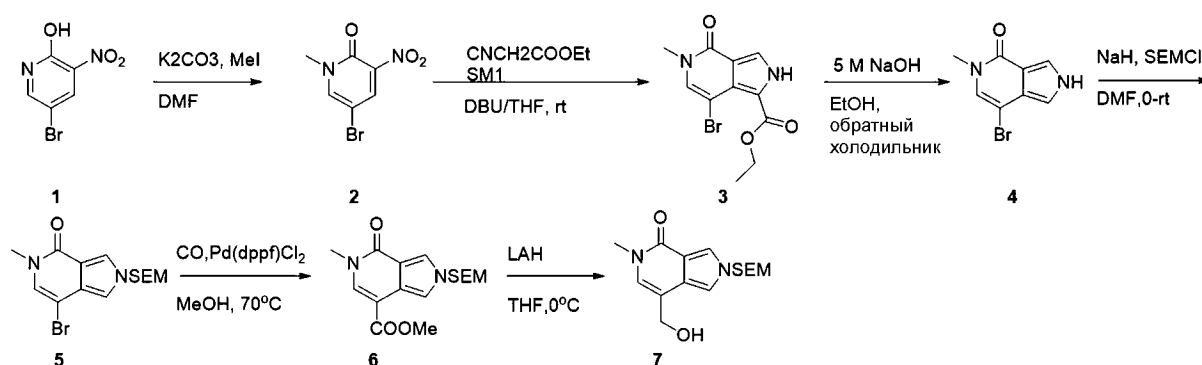
В тексте китайские названия реагентов, представленные химическими формулами или английскими буквенными сокращениями, перечислены ниже:

AcOH	кислота уксусная
AcONH ₄	аммония ацетат
AlMe ₃	триметилалюминий
BF ₃ -Et ₂ O	бора трифторид — раствор диэтилового эфира
BOC	трет-бутоксикарбонил
BOC ₂ O	ди-трет-бутилдикарбонат
CD ₃ OD	дейтерированный метанол
CDI	N,N'-карбонилдиимидазол
CH ₃ COOK или AcOK	калия ацетат
конц.	концентрированный

DCM	дихлорметан
DEA	диэтаноламин
DIAD	диизопропилазодикарбоксилат
DIPEA или DIEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMAP	4-диметиламинопиридин или N,N-диметил-4-аминопиридин
DMEA	N,N-диметилэтаноламин
ДМФА	диметилформамид
ДМСО	диметилсульфоксид
EA или EtOAc	этилацетат
EDCI	1-этил-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
EtOH	этанол
Et ₃ N	триэтиламин
Et ₃ SiH	триэтилсилан
EtI	йодэтан
FA	муравьиная кислота
HOBT	1-гидроксибензотриазол
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ⁱ PrOH или ИПС	изопропанол
ВЭЖХ-МС	жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
MeCN, ACN или CH ₃ CN	ацетонитрил
MeI или Me ₃ I	йодметан
MW	микроволны
MeOH	метанол
N ₂ H ₄	гидразин
NBS	N-бромсукцинимид
Pd/C	палладий/углерод
Pd ₂ dba ₃	трис(дибензилиденацетон)дипалладий
Pd(dppf)Cl ₂ или PdCl ₂ (dppf)	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия дихлорид
PE	петролейный эфир
PhMgBr	фенилмагния бромид
PPh ₃	трифенилфосфин
Pu	пиридин
к.т. или КТ	комнатная температура
RuPhos палладацикл	хлоро(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бибифенил)[2-(2-аминоэтилфенил)]палладий (II)
SEM	2-(триметилсилил)этоксиметил
SEMCl	2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид
SFC	сверхкритическая флюидная хроматография

^t BuNC	2-изоциано-2-метилпропан
<i>t</i> -BuONa	натрия трет-бутоксид
T ₃ P	1-пропилфосфорный ангидрид
TEA	триэтиламин
Tf ₂ O	трифторметансульфоновый ангидрид
ТСХ	тонкослойная хроматография
ТФУК или CF ₃ COOH	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
TMSI	триметилсульфооксида йодид
X-Phos	2-дициклогексилфосфино-2,4,6-триизопропилбифенил

Способ синтеза промежуточного соединения 7:



Этап 1: синтез 5-бromo-1-метил-3-нитропиридин-2(1H)-она (промежуточное соединение 2)

Промежуточное соединение 1 (7,0 г, 32 ммоль), калия карбонат (8,8 г, 64 ммоль) и йодметан (5,5 г, 38,4 ммоль) последовательно добавляли к N,N-диметилформамиду (70 мл) при комнатной температуре и проводили реакцию в течение ночи. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор переливали в ледяную воду и проводили экстракцию этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, фильтрат концентрировали и разделяли на колонке (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 3/1) с получением промежуточного соединения 2 в виде твердого вещества желтого цвета.

ВЭЖХ-МС: *m/z* 232,9 (M+H).

Этап 2: синтез этил-7-бром-5-метил-4-оксо-4,5-дигидро-2H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 3)

Промежуточное соединение 2 (5,6 г, 24 ммоль), этилизоцианоацетат (4 г, 36 ммоль) и 1,8-дизаацклоундецен, диазабицикло (7,3 г, 48 ммоль) последовательно добавляли в тетрагидрофуран (56 мл) при 0 °C и проводили реакцию в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор переливали в воду и проводили экстракцию этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, фильтрат концентрировали и разделяли на колонке (петролейный

эфир/этилацетат (о/о) = 1/2) с получением промежуточного соединения 3 (4,6 г, выход 64 %) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

ВЭЖХ-МС: m/z 299,0 (M+H).

Этап 3: синтез 7-бром-5-метил-2,5-дигидро-4Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-она (промежуточное соединение 4)

Промежуточное соединение 3 (4,6 г, 15,4 ммоль) и 5 М раствор натрия гидроксида (15,4 мл, 77 ммоль) добавляли в этанол (50 мл) и выдерживали с обратным холодильником в течение ночи. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС (HNDED0032-129), реакционный раствор концентрировали. Сухой остаток растворяли в дихлорметане, а органическую фазу промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрием сульфатом, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 4 (3,0 г, выход 86 %) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

ВЭЖХ-МС: m/z 226,9 (M+H).

Этап 4: синтез 7-бром-5-метил-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2,5-дигидро-4Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-она (промежуточное соединение 5)

К раствору промежуточного соединения 4 (3,0 г, 13,3 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) на ледяной бане добавляли 60 % раствор натрия гидроксида (800 мг, 20,0 ммоль) и проводили реакцию в течение 0,5 ч на ледяной бане. SEMCl (2,7 г, 16 ммоль) добавляли по каплям в реакционную систему, и проводили реакцию на ледяной бане в течение 0,5 ч. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционный раствор переливали в ледяную воду и проводили экстракцию этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрием сульфатом, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением промежуточного соединения 5 (4,5 г, выход 95 %).

ВЭЖХ-МС: m/z 357,0 (M+H).

Этап 5: синтез метил-5-метил-4-оксо-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,5-дигидро-2Н-пирроло[3,4-с]пиридин-7-карбоксилата (промежуточное соединение 6)

Промежуточное соединение 5 (3,5 г, 9,8 ммоль), триэтиламин (3,0 г, 29,4 ммоль) и 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий дихлорид (358 мг, 0,49 ммоль) последовательно добавляли в метанол (35 мл), трижды заменяли воздушную прослойку углерода монооксидом и выдерживали с обратным холодильником в течение ночи. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали, а сухой остаток растворяли в этилацетате. Органическую фазу промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрием сульфатом, фильтровали, фильтрат концентрировали и разделяли на колонке (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 2/1) с получением промежуточного соединения 6 (2,5 г, выход 75 %) в виде твердого вещества белого цвета.

ВЭЖХ-МС: m/z 337,1 (M+H).

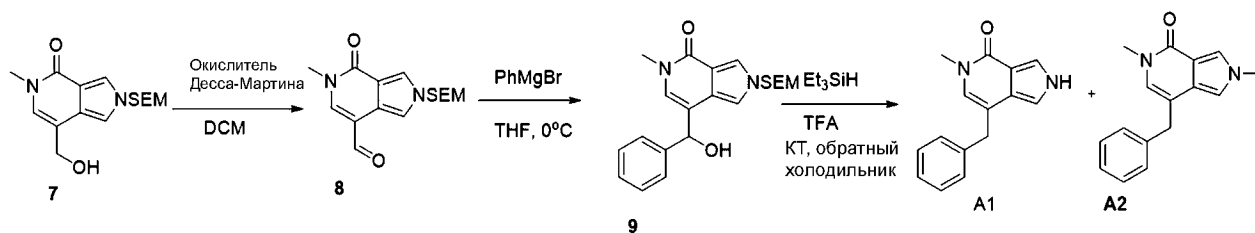
Этап 6: синтез 7-(гидроксиметил)-5-метил-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2,5-дигидро-4Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-она (промежуточное соединение 7)

Промежуточное соединение 6 (2,5 г, 7,44 ммоль) и лития тетрагидроалюминий (707 мг, 18,6 ммоль) последовательно добавляли в тетрагидрофуран (20 мл) на ледяной бане и

проводили реакцию при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционный раствор переливали в ледяную воду, экстрагировали дихлорметаном, и органическую фазу промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, концентрировали и разделяли на колонке (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 1/2) с получением промежуточного соединения 7 (1,0 г, выход 43 %) в виде твердого вещества белого цвета.

ВЭЖХ-МС: m/z 309,1 (M+H).

Способ синтеза примеров соединений A1 и A2:



Этап 1: синтез (5-метил-4-оксо-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,5-дигидро-2Н-пирроло[3,4-с]пиридин-7-карбальдегида) (промежуточное соединение 8)

Окислитель Десса-Мартина (2,8 г, 6,5 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 7 (1,0 г, 3,25 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и проводили реакцию на ледяной бане в течение 1 часа. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор переливали в дихлорметан, промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, концентрировали и разделяли на колонке (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 5/1) с получением промежуточного соединения 8 (400 мг, выход 40 %).

Этап 2: синтез 7-(гидрокси(фенил)метил)-5-метил-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2,5-дигидро-4Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-она (промежуточное соединение 9)

При температуре 0 °С раствор фенилмагния бромида (3 моль/л, 0,7 мл, 1,97 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 8 (400 мг, 1,31 ммоль) в ТГФ (15 мл) в защитной атмосфере азота и проводили реакцию в течение одного часа. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор гасили насыщенным раствором аммония хлорида и проводили экстракцию этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, фильтрат концентрировали и разделяли на колонке (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 1:1) с получением промежуточного соединения 9 (400 мг, выход 79 %) в виде твердого вещества белого цвета.

ВЭЖХ-МС: m/z 385,2 (M+H).

Этап 3: синтез 7-бензил-2,5-дигидро-4Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-она (A1) и 7-бензил-5-метил-2,5-дигидро-4Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-она (A2)

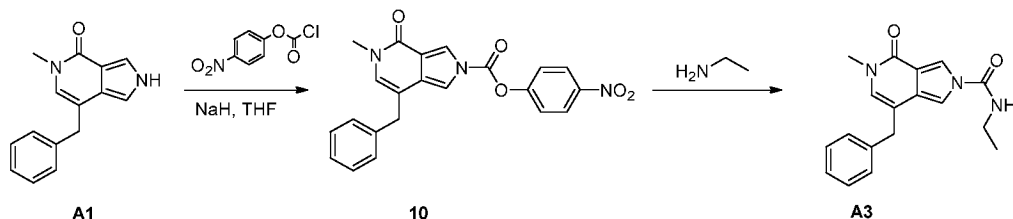
Промежуточное соединение 9 (150 мг, 0,39 ммоль) и триэтилсилан (135 мг, 1,17 ммоль) добавляли в трифторуксусную кислоту (10 мл) и выдерживали в обратном холодильнике в течение ночи. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали досуха. Остаток растворяли в дихлорметане, промывали

насыщенным водным раствором натрия бикарбоната и насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, фильтрат концентрировали и отделяли методом препаративной ВЭЖХ (дихлорметан/метанол (о/о) = 10:1) для получения 7-бензил-2,5-дигидро-4Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-она (A1) (55 мг, чистота 60 %). ВЭЖХ-МС: m/z 239,0 (M+H).

7-бензил-5-метил-2,5-дигидро-4Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-он (A2) (3 мг), твердое вещество белого цвета.

ВЭЖХ-МС: m/z 253,3 (M+H). ¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): 7,44 (синглет, 1H), 7,27–7,23 (мультиплет, 4H), 7,19–7,17 (мультиплет, 1H), 6,77 (синглет, 1H), 6,64 (синглет, 1H), 3,85 (синглет, 2H), 3,82 (синглет, 3H), 3,47 (синглет, 3H).

Способ синтеза примера соединения A3



Этап 1: синтез 4-нитрофенил-7-бензил-5-метил-4-оксо-4,5-дигидро-2Н-пирроло[3,4-с]пиридин-2-карбоксилата (промежуточное соединение 10)

На ледяной бане к раствору промежуточного соединения A1 (50 мг, 0,21 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли 60 % раствор натрия гидроксида (13 мг, 0,315 ммоль) и проводили реакцию в течение 0,5 ч. Добавляли в реакционную систему 4-нитрофенилхлороформат (42 мг, 0,21 ммоль) и проводили реакцию на ледяной бане в течение 0,5 ч. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор переливали в ледяную воду и проводили экстракцию этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением промежуточного соединения 10 (60 мг, неочищенный продукт) в виде маслянистой жидкости желтого цвета, которую непосредственно использовали на следующем этапе.

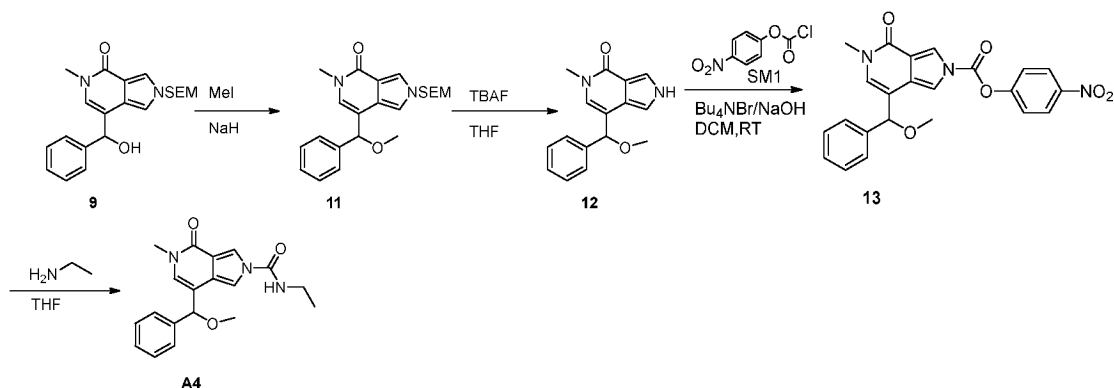
Этап 2: синтез 7-бензил-N-этил-5-метил-4-оксо-4,5-дигидро-2Н-пирроло[3,4-с]пиридин-2-карбоксамида

Промежуточное соединение 10 (60 мг, неочищенный продукт) добавляли к этиламину (3 моль/л раствор в ТГФ, 2 мл) и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали методом препаративной ВЭЖХ с получением 2 мг примера соединения A3 (7-бензил-N-этил-5-метил-4-оксо-4,5-дигидро-2Н-пирроло[3,4-с]пиридин-2-карбоксамида) в виде твердого вещества белого цвета.

ВЭЖХ-МС: m/z 310,3 (M+H).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): 8,03 (синглет, 1H), 7,37 (синглет, 1H), 7,37–7,25 (мультиплет, 4H), 7,20–7,17 (мультиплет, 1H), 6,70 (синглет, 1H), 3,86 (синглет, 2H), 3,38 (синглет, 3H), 3,49–3,41 (мультиплет, 2H), 1,24–1,19 (мультиплет, 3H).

Способ синтеза примера соединения A4



Этап 1: синтез 7-(метокси(фенил)метил)-5-метил-2-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-2,5-дигидро-4Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-она (промежуточное соединение 11)

К раствору промежуточного соединения 9 (400 мг, 1,04 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) на ледяной бане добавляли 60 % раствор натрия гидроксида (62 мг, 1,56 ммоль) и проводили реакцию на ледяной бане в течение 0,5 ч. Йодметан (162 мг, 1,144 ммоль) добавляли по каплям в реакционную систему и проводили реакцию при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционный раствор переливали в ледяную воду и проводили экстракцию этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрием сульфатом, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением промежуточного соединения 11 (400 мг, выход 75 %) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

ВЭЖХ-МС: m/z 399,3 (M+H).

Этап 2: синтез 7-(метокси(фенил)метил)-5-метил-2,5-дигидро-4Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-она (промежуточное соединение 12)

Промежуточное соединение 11 (400 мг, 1 ммоль) добавляли к раствору тетрабутиламмонийфторида (1 моль/л, 15 мл) и проводили реакцию в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС (HNEDED0032-130R3), реакционный раствор концентрировали, а сухой остаток растворяли в этилацетате. Органическую фазу промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрием сульфатом, фильтровали, фильтрат концентрировали и разделяли с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол (o/o) = 30/1) с получением промежуточного соединения 12 (230 мг, выход 85 %) в виде маслянистой жидкости желтого цвета.

ВЭЖХ-МС: m/z 269,0 (M+H).

Этап 3: синтез 4-нитрофенил-7-(метокси(фенил)метил)-5-метил-4-оксо-4,5-дигидро-2Н-пирроло[3,4-с]пиридин-2-карбоксилата (промежуточное соединение 13)

Промежуточное соединение 12 (217 мг, 0,81 ммоль), натрия гидроксид (97 мг, 2,43 ммоль), п-нитрофенилхлороформат (163 мг, 0,81 ммоль) и тетрабутиламмония бромид (13 мг, 0,041 ммоль) добавляли в дихлорметан (5 мл) и проводили реакцию при комнатной температуре в течение одного часа. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор фильтровали и концентрировали для получения промежуточного

соединения 13 (300 мг, неочищенный продукт) в виде твердого вещества желтого цвета.

Этап 4: синтез (N-этил-7-(метокси(фенил)метил)-5-метил-4-оксо-4,5-дигидро-2H-пирроло[3,4-с]пиридин-2-карбоксамида (A4)

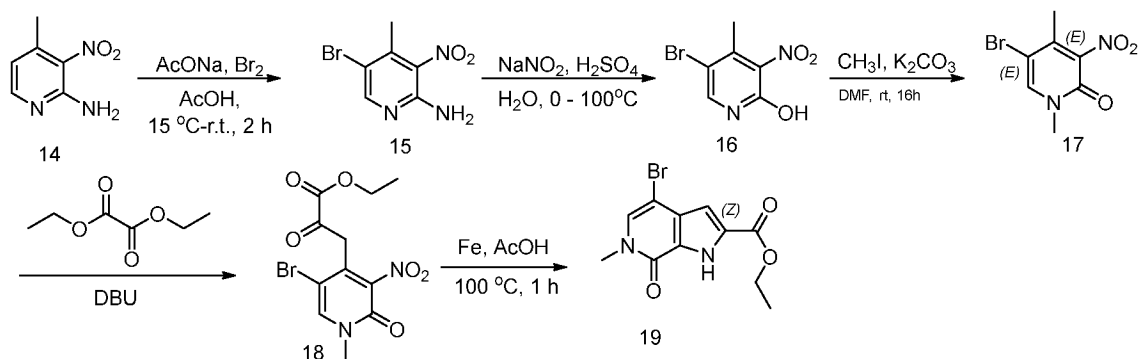
Промежуточное соединение 13 (300 мг, неочищенный продукт) добавляли к этиламину (2 моль/л раствор в ТГФ, 3,5 мл) и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали и очищали методом препаративной ТСХ (дихлорметан/метанол (о/о) = 20/1) для получения соединения A4 (N-этил-7-(метокси(фенил)метил)-5-метил-4-оксо-4,5-дигидро-2H-пирроло[3,4-с]пиридин-2-карбоксамид, 100 мг) в виде твердого вещества белого цвета.

Проводили разделение A4 с помощью SFC для получения соединений A4-P1 (16 мг) и A4-P2 (18 мг).

A4-P1: ВЭЖХ-МС: m/z 308,1 (M-MeO); ^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 8,64–8,61 (мультиплет, 1H), 8,08 (синглет, 1H), 7,46–7,44 (мультиплет, 2H), 7,40 (синглет, 1H), 7,34–7,31 (мультиплет, 2H), 7,26–7,24 (мультиплет, 1H), 7,08 (синглет, 1H), 5,21 (синглет, 1H), 3,38 (синглет, 3H), 3,32–3,23 (мультиплет, 5H), 1,15–1,12 (мультиплет, 3H).

A4-P2: ВЭЖХ-МС: m/z 308,1 (M-MeO); ^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 8,65–8,62 (мультиплет, 1H), 8,08 (синглет, 1H), 7,46–7,44 (мультиплет, 2H), 7,40 (синглет, 1H), 7,34–7,31 (мультиплет, 2H), 7,26–7,22 (мультиплет, 1H), 7,08 (синглет, 1H), 5,21 (синглет, 1H), 3,38 (синглет, 3H), 3,32–3,23 (мультиплет, 5H), 1,15–1,12 (мультиплет, 3H).

Промежуточное соединение 19: способ синтеза 4-бromo-2-(этоксиметил)-6-метил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 19):



Этап 1: синтез 5-бromo-4-метил-3-нитропиридин-2-амин (промежуточное соединение 15)

Промежуточное соединение 14 (39,0 г, 0,25 моль), уксусную кислоту (400 мл) и натрия ацетат (41,8 г, 0,51 моль) добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 1000 мл при комнатной температуре и затем охлаждали до 15 °С. По каплям добавляли раствор жидкого брома (61 г) в уксусной кислоте (100 мл). Температуру системы поддерживали на уровне 15 °С во время добавления по каплям, которое завершалось в течение 2 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционный раствор переливали в ледяную воду (2000 мл) и фильтровали для получения твердого вещества. Твердое вещество растворяли в этилацетате (500 мл), промывали насыщенным раствором натрия бикарбоната (300 мл), высушивали над безводным натрия сульфатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, полученный продукт растворяли в N,N-диметилформамиде (200 мл),

переливали в ледяную воду (2000 мл) и фильтровали. Фильтрационный осадок высушивали для получения 5-бром-4-метил-3-нитропиридин-2-амин (промежуточное соединение 15) (53,1 г, твердое вещество желтого цвета), выход: 89,8 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 231,8/233,8 (M+H).

Этап 2: синтез 5-бромо-4-метил-3-нитропиридин-2-ола (промежуточное соединение 16)

Промежуточное соединение 15 (25 г, 0,11 ммоль) и раствор серной кислоты (25 мл) в воде (600 мл) последовательно добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 1000 мл при комнатной температуре и затем охлаждали до 0 °С. Раствор натрия нитрита (18,6 г) в воде (600 мл) добавляли по каплям в течение двух часов, затем постепенно поднимали температуру до комнатной, нагревали до 100 °С и перемешивали полученный раствор в течение 2 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционный раствор переливали в ледяную воду (2000 мл) и фильтровали. Фильтрационный осадок высушивали для получения 5-бром-4-метил-3-нитропиридин-2-ола (промежуточное соединение 16) (21,3 г, твердое вещество коричневого цвета), выход: 77 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 232,8/234,8 (M+H).

Этап 3: синтез 5-бромо-1,4-диметил-3-нитропиридин-2(1H)-она (промежуточное соединение 17)

Промежуточное соединение 16 (41 г, 0,17 моль), N,N-диметилформамид (400 мл), калия карбонат (72,8 г, 0,53 моль) и йодметан (50 г, 0,35 моль) последовательно добавляли в сухую круглодонную колбу вместимостью 1000 мл и перемешивали полученный раствор в течение 18 ч при комнатной температуре. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционный раствор переливали в ледяную воду (2000 мл) и фильтровали. Полученное твердое вещество высушивали для получения 5-бром-1,4-диметил-3-нитропиридин-2(1H)-она (промежуточное соединение 17) (38 г, твердое вещество коричневого цвета), выход: 87 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 246,8/248,8 (M+H).

Этап 4: синтез этил-3-(5-бром-1-метил-3-нитро-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-карбонилпропионата (промежуточное соединение 18)

Промежуточное соединение 17 (5,0 г, 0,02 моль) и раствор диметил оксалата (200 мл) последовательно добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 500 мл при комнатной температуре, трижды заменяли воздушную прослойку азотом и охлаждали до -15 °С. 1,8-Диазабициклоундек-7-ен (12,3 г, 0,08 моль) медленно добавляли по каплям, постепенно повышая температуру до комнатной, нагревали до 40 °С и перемешивали полученный раствор в течение 18 часов. Реакцию контролировали с помощью ВЭЖХ-МС. Смесь нагревали до 50 °С и перемешивали в течение 3 часов. Количество остатка промежуточного соединения 17 уменьшалось. Реакционную смесь гасили холодным насыщенным водным раствором натрия гидросульфата (500 мл), разбавляли этилацетатом (500 мл), фильтровали для удаления твердых примесей в смеси и затем экстрагировали этилацетатом (трижды по 500 мл). Объединенные органические фазы высушивали над безводным натрием сульфатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, непосредственно

переносили в колонку с силикагелем (загрузка влажным методом), промывали 4–5 объемами колонки смешанным растворителем (петролейный эфир : этилацетат (о/о) = 5:1), промывали 4-5 колонками смешанного растворителя (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 2:1), и окончательно очищен петролейным эфиром: этилацетата (о/о = 1:1) для получения этил-3-(5-бром-1-метил-3-нитро-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-карбонилпропионата (промежуточное соединение 18) (3,35 г, твердое вещество темно-зеленого цвета), выход: 47,8 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 346,7/348,7 (M+H).

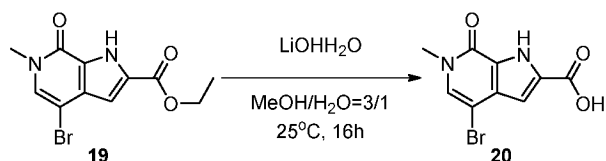
Этап 5: синтез 4-бromo-2-(этоксиметил)-6-метил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (NHX-B38-int)

Промежуточное соединение 18 (12,86 г, 0,037 моль), железный порошок (10,4 г, 0,18 моль) и уксусную кислоту (200 мл) последовательно добавляли в сухую круглодонную колбу вместимостью 500 мл при комнатной температуре, нагревали до 100 °С и перемешивали полученный раствор в течение 1 часа. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли смесью дихлорметана и метанола (о/о = 5:1), регулировали pH до 8–9 насыщенным раствором натрия бикарбоната и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол (о/о) = 15:1). Полученный неочищенный продукт добавляли к этилацетату (50 мл), фильтровали, фильтрационный осадок высушивали для получения 4-бром-2-(этоксиметил)-6-метил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 19) (6,38 г, твердое вещество коричневого цвета), выход: 57,6 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 298,8/300,7 (M+H).

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,25 (синглет, 1H), 7,63 (синглет, 1H), 6,83 (дублет, $J = 2,0$ Гц, 1H), 4,30 (квадруплет, $J = 7,0$ Гц, 2H), 3,51 (синглет, 3H), 1,32 (триплет, $J = 7,0$ Гц, 3H).

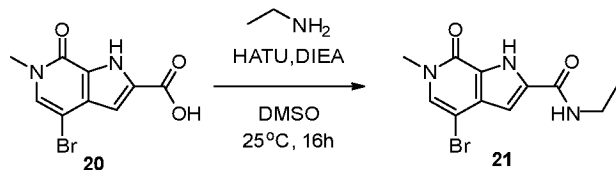
Промежуточное соединение 20: синтез 4-бром-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 20)



Промежуточное соединение 19 (500 мг, 1,67 ммоль), метанол (10 мл), воду (3 мл) и моногидрат гидроксида лития (210 мг, 5,01 ммоль) последовательно добавляли в сухую круглодонную колбу вместимостью 25 мл при комнатной температуре и перемешивали полученный раствор также при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток подкисляли до pH 4 с помощью 1 моль/мл водного раствора хлористоводородной кислоты. Смесь фильтровали при пониженном давлении, и фильтрационный осадок высушивали для получения 4-бром-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 20) (455 мг, твердое вещество желтого цвета), выход: 100 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 272,9 (M+H).

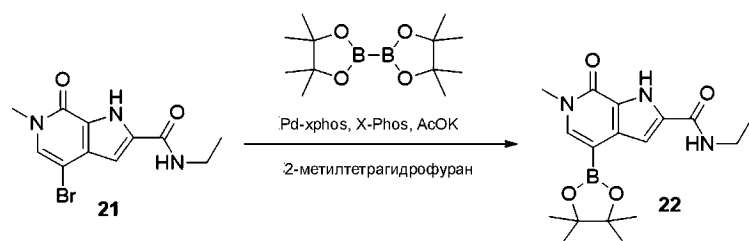
Промежуточное соединение 21: синтез 4-бром-N-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (промежуточное соединение 21)



Промежуточное соединение 20 (455 мг, 1,68 ммоль), диметилсульфоксид (10 мл), 2-(7-азобензотриазол)-N,N,N',N'-тетраметилмочевины гексафторфосфат (957 мг, 2,52 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,83 мл, 5,04 ммоль) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 25 мл при комнатной температуре и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли раствор этиламина в тетрагидрофуране (2,0 М, 1,26 мл, 2,52 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре и проводили реакцию в течение 16 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, к смеси добавляли 100 мл воды, а затем фильтровали при пониженном давлении. Фльтрационный осадок высушивали для получения 4-бром-N-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (промежуточное соединение 21) (440 мг, твердое вещество желтого цвета), выход: 87,92 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 298,0 (M+H).

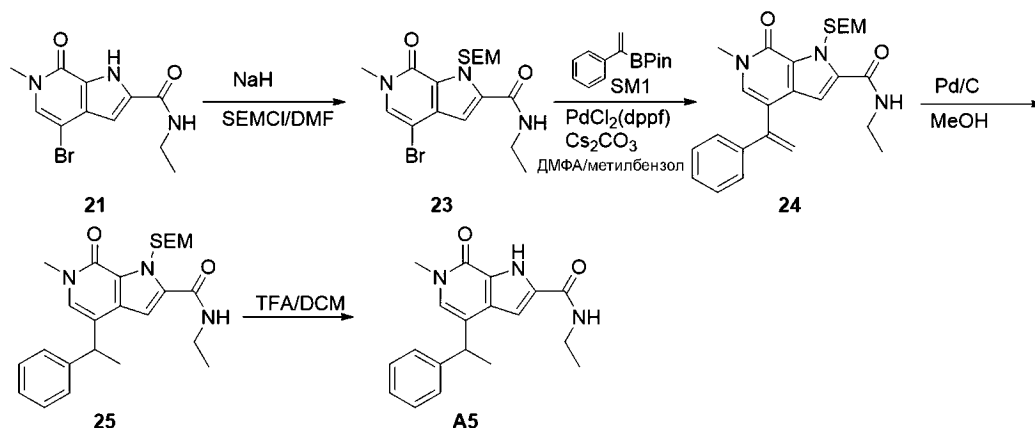
Промежуточное соединение 22. Синтез N-этил-6-метил-7-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (промежуточное соединение 22)



Промежуточное соединение 21 (200 мг, 0,67 ммоль), 2-метилтетрагидрофуран (10 мл), бис(пинаколато)дибор (341 мг, 1,34 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II) (21 мг, 0,03 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2,4,6-триизопропилбифенил (13 мг, 0,03 ммоль) и безводный калия ацетат (198 мг, 2,01 ммоль) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 25 мл при комнатной температуре, затем нагревали до 75 °С и проводили реакцию в течение 16 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, смесь фильтровали при пониженном давлении, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали петролейным эфиром и собирали фильтрационный осадок, получая N-этил-6-метил-7-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (промежуточное соединение 22, 120 мг) в виде твердого вещества желтого цвета, выход: 51,82 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 346,1 (M+H).

Способ синтеза примера соединения A5:



Этап 1: синтез 4-бром-N-этил-6-метил-7-оксо-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (промежуточное соединение 23)

На ледяной бане к раствору промежуточного соединения 21 (300 мг, 1,01 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли 60 % раствор натрия гидроксида (81 мг, 2,02 ммоль) и проводили реакцию при 0 °С в течение одного часа. 2-Хлорметоксиэтил-триметилсилан (253 мг, 2,02 ммоль) добавляли по каплям в реакционную систему, затем проводили реакцию при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор переливали в ледяную воду и проводили экстракцию дихлорметаном. Органическую фазу промывали насыщенным раствором, высушивали над безводным натрием сульфатом, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 23 (300 мг, выход 69 %) в виде твердого вещества белого цвета.

Этап 2: синтез N-этил-6-метил-7-оксо-4-(1-фенилвинил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (промежуточное соединение 24)

Промежуточное соединение 23 (300 мг, 0,7 ммоль), пинаколовый эфир 1-стирилбороновой кислоты (SM1, 177 мг, 0,77 ммоль), 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия дихлорид (26 мг, 0,035 ммоль) и цезия карбонат (683 мг, 2,1 ммоль) последовательно добавляли к N,N-диметилформамиду/толуолу (2 мл/10 мл) при комнатной температуре, трижды заменяли воздушную прослойку азотом и затем проводили реакцию при 110 °С в течение 2 дней. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор переливали в воду, экстрагировали дихлорметаном, органическую фазу промывали насыщенным раствором, высушивали над безводным натрием сульфатом, фильтровали, а фильтрат концентрировали и разделяли на колонке (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 5/1) с получением промежуточного соединения 24 (162 мг, выход 44 %) в виде твердого вещества белого цвета.

ВЭЖХ-МС: m/z 452,4 (M+H).

Этап 3: синтез N-этил-6-метил-7-оксо-4-(1-фенэтил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (промежуточное соединение 25)

Промежуточное соединение 24 (70 мг, 0,16 ммоль) и палладий/углерод (5 мг) добавляли в метанол (5 мл), заменяли воздушную прослойку водородом и проводили реакцию при 0 °С в течение 3 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционный раствор фильтровали, а фильтрат концентрировали для получения промежуточного соединения 25 (70 мг, неочищенный продукт) в виде твердого вещества белого цвета.

ВЭЖХ-МС: m/z 454,4 (M+H).

Этап 4: синтез N-этил-6-метил-7-оксо-4-(1-фенэтил)-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (A5)

Промежуточное соединение 25 (70 мг, 0,155 ммоль) и трифторуксусную кислоту (5 мл) добавляли в дихлорметан (5 мл) и проводили реакцию в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали, остаток растворяли в дихлорметане, промывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната и рассолом, высушивали над безводным натрия сульфатом, концентрировали и очищали с помощью препаративной ТСХ (дихлорметан/метанол (о/о) = 10:1) с получением соединения A5 (N-этил-6-метил-7-оксо-4-(1-фенэтил)-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида), 23 мг, выход: 46 %. ВЭЖХ-МС: m/z 324,2 (M+H).

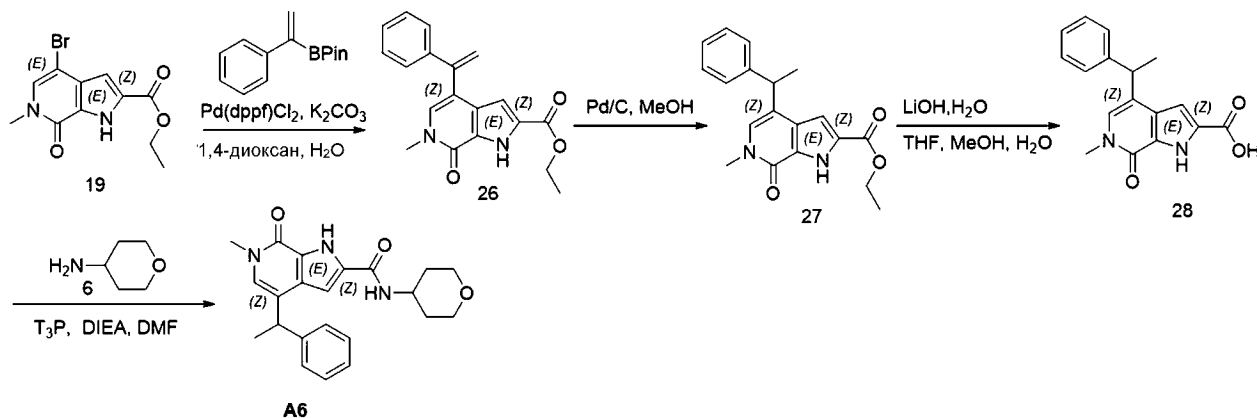
Проводили разделение соединения A5 с помощью SFC для получения A5-P1 (4 мг) и A5-P2 (4 мг).

Спектральные данные A5-P1 следующие: ВЭЖХ-МС: m/z 324,2 (M+H).

^1H -ЯМР (MeOD, 400 МГц): 7,21–7,15 (мультиплет, 4H), 7,08–7,04 (мультиплет, 1H), 6,98 (синглет, 1H), 6,69 (синглет, 1H), 4,17–4,11 (мультиплет, 1H), 3,55 (синглет, 3H), 3,29–3,23 (мультиплет, 2H), 1,55 (дублет, $J = 8,0$ Гц, 3H), 1,11–1,07 (мультиплет, 3H).

Спектральные данные A5-P2 следующие: ВЭЖХ-МС: m/z 324,2 (M+H). ^1H -ЯМР (MeOD, 400 МГц): 7,21–7,15 (мультиплет, 4H), 7,08–7,04 (мультиплет, 1H), 6,98 (синглет, 1H), 6,69 (синглет, 1H), 4,17–4,11 (мультиплет, 1H), 3,55 (синглет, 3H), 3,29–3,23 (мультиплет, 2H), 1,55 (дублет, $J = 8$ Гц, 3H), 1,11–1,07 (мультиплет, 3H).

Способ синтеза примера соединения A6:



Этап 1: синтез этил-6-метил-7-карбонил-4-(1-фенилвинил)-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (промежуточное соединение 26)

Промежуточное соединение 19 (120 мг, 0,4 ммоль), промежуточное соединение 2 (120 мг, 0,52 ммоль), калия карбонат (166 мг, 1,2 ммоль), 1,4-диоксан (40 мл) и дистиллированную воду (6 мл) последовательно добавляли в сухую круглодонную колбу вместимостью 100 мл при комнатной температуре, затем добавляли комплекс [1,1'-бис(трифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия с дихлорметаном (33 мг, 0,04 моль). Заменяли воздушную прослойку над смесью азотом, нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 18 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, смесь концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией (чистый этилацетат) для получения этил-6-метил-7-карбонил-4-(1-фенилвинил)-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (промежуточное соединение 26) (60 мг, маслянистая жидкость желтого цвета), выход: 46,5 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 322,9 (M+H).

Этап 2: синтез этил-6-метил-7-карбонил-4-(1-фенилэтил)-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (промежуточное соединение 27)

Промежуточное соединение 26 (40 мг, 0,12 ммоль), метанол (40 мл) и водный палладиевый катализатор на углеродной основе (40 мг) последовательно добавляли в сухую круглодонную колбу вместимостью 100 мл при комнатной температуре и перемешивали полученный раствор в атмосфере водорода в течение 4 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали для получения этил-6-метил-7-карбонил-4-(1-фенилэтил)-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (промежуточное соединение 27) (40 мг, твердое вещество почти белого цвета), выход: 99 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 324,9 (M+H).

Этап 3: синтез 6-метил-7-карбонил-4-(1-фенилэтил)-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 28)

Промежуточное соединение 27 (40 мг, 0,12 ммоль), лития гидроксида моногидрат (16 мг, 0,37 ммоль), дистиллированную воду (5 мл), метанол (5 мл) и тетрагидрофуран (20 мл) последовательно добавляли в сухую круглодонную колбу вместимостью 100 мл при комнатной температуре и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 18 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли дистиллированную воду (10 мл) для растворения полученного остатка и регулировали pH до 4–5 с помощью 2 н. водного раствора хлористоводородной кислоты. Смесь фильтровали, а фильтрационный осадок высушивали для получения 6-метил-7-карбонил-4-(1-фенилэтил)-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 28) (26,6 мг, твердое вещество бледно-желтого цвета), выход: 80 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 296,9 (M+H).

Этап 4: синтез 6-метил-7-карбонил-4-(1-фенилэтил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (A6)

Промежуточное соединение 28 (30 мг, 0,09 ммоль), промежуточное соединение 6 (21 мг,

0,21 ммоль), N,N-диметилформамид (10 мл), 1-пропилфосфорной кислоты циклический ангидрид (258 мг, 0,39 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (51 мг, 0,39 ммоль) последовательно добавляли в сухую круглодонную колбу вместимостью 100 мл при комнатной температуре и перемешивали полученный раствор также при комнатной температуре в течение 18 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, pH корректировали до 8–9 с помощью насыщенного водного раствора натрия бикарбоната и затем добавляли насыщенный рассол (30 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (трижды по 20 мл) и объединенные органические фазы промывали насыщенным рассолом (трижды по 30 мл), высушивали над безводным натрием сульфатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для получения 6-метил-7-карбонил-4-(1-фенилэтил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (А6) (12 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 29 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 379,8 (M+H).

Проводили хиральное разделение А6 с получением А6-Р1 (4,3 мг, твердое вещество белого цвета) и А6-Р2 (4,2 мг, твердое вещество белого цвета).

Условия разделения:

Хиральная колонка: OJ-H;

Подвижная фаза: 70 % углерода диоксид + 30 % этанол (0,2 % диэтиламин)

Скорость потока: 40 г/мин

Спектральные данные А6-Р1 следующие:

ВЭЖХ-МС: m/z 380,0 (M+H).

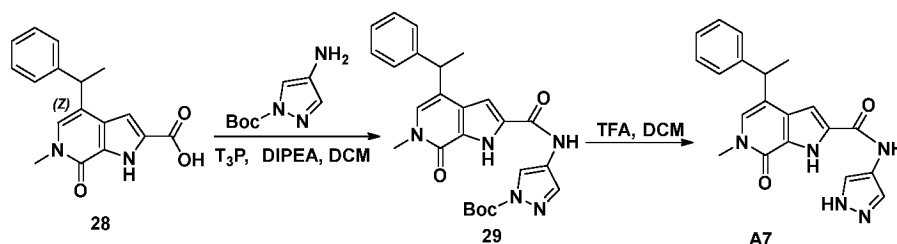
^1H -ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,34–7,23 (мультиплет, 4H), 7,19–7,14 (мультиплет, 1H), 7,08 (дублет, $J = 0,8$ Гц, 1H), 6,86 (синглет, 1H), 4,24 (квадруплет, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,09–4,02 (мультиплет, 1H), 3,98–3,95 (мультиплет, 2H), 3,65 (синглет, 3H), 3,53–3,47 (мультиплет, 2H), 1,88–1,85 (мультиплет, 2H), 1,69–1,56 (мультиплет, 5H).

Спектральные данные А6-Р2 следующие:

ВЭЖХ-МС: m/z 380,0 (M+H).

^1H -ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,32–7,24 (мультиплет, 4H), 7,19–7,14 (мультиплет, 1H), 7,08 (дублет, $J = 0,8$ Гц, 1H), 6,86 (синглет, 1H), 4,24 (квадруплет, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,08–4,03 (мультиплет, 1H), 3,98–3,95 (мультиплет, 2H), 3,65 (синглет, 3H), 3,53–3,47 (мультиплет, 2H), 1,89–1,84 (мультиплет, 2H), 1,68–1,59 (мультиплет, 5H).

Способ синтеза примера соединения А7:



Этап 1: синтез трет-бутил-4-(6-метил-7-карбонил-4-(1-фенилэтил)-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3]пиридин-2-карбоксамида)-1H-пиразол-1-карбоксилата (промежуточное соединени

е 29)

Промежуточное соединение 28 (51 мг, 0,17 ммоль), трет-бутил 3-аминопиразолкарбоксилат (31 мг, 0,17 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (44 мг, 0,34 ммоль) и дихлорметан (10 мл) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 50 мл при комнатной температуре, а затем добавляли 1-пропилфосфорный ангидрид (50 % раствор в этилацетате, 216 мг, 0,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли воду (5 мл) и экстрагировали смесь дихлорметаном (дважды по 10 мл). Объединенные органические фазы концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол (о/о) = 20:1) для получения трет-бутил-4-(6-метил-7-карбонил-4-(1-фенилэтил)-6,7-дигидро-1H-пирроло-[2,3]пиридин-2-карбоксамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилата (промежуточное соединение 29) (21 мг, твердое вещество желтого цвета), выход: 27 %.

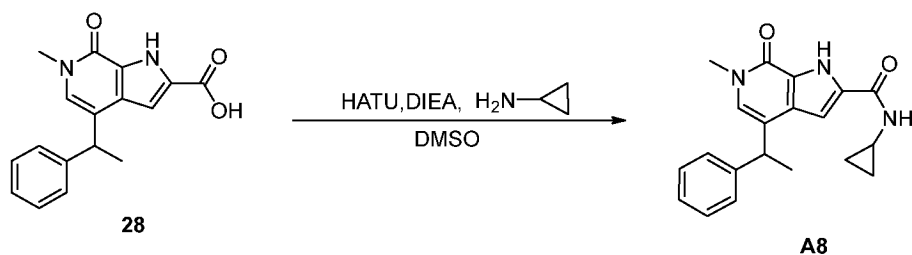
ВЭЖХ-МС: m/z 362,2 (M+H-Вос);

Этап 2: синтез 6-метил-7-карбонил-4-(1-фенилэтил)-N-(1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3]пиридин-2-карбоксамид (A7)

Промежуточное соединение 29 (21 мг, 0,045 ммоль), трифторуксусную кислоту (1 мл) и дихлорметан (10 мл) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 50 мл при комнатной температуре и перемешивали полученный раствор также при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали методом обращенно-фазовой подготовки с получением 6-метил-7-карбонил-4-(1-фенилэтил)-N-(1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3]пиридин-2-карбоксамид (A7) (2,3 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 14 %.

Спектральные данные A7 следующие: ВЭЖХ-МС: m/z 362,2 (M+H). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,96–7,87 (мультиплет, 2H), 7,35–7,25 (мультиплет, 4H), 7,18 (триплет, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,12 (синглет, 1H), 6,95 (синглет, 1H), 4,28 (квадруплет, $J = 7,6$ Гц 1H), 3,67 (синглет, 3H), 1,68 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Способ синтеза примера соединения A8:



Этап 1: синтез N-циклопропил-6-метил-7-оксо-4-(1-фенэтил)-6,7-дигидро-1H-пирроло [2,3-с]пиридин-2-карбоксамид (A8)

Промежуточное соединение 28 (100 мг, 0,337 ммоль), циклопропиламин (57,8 мг, 1,01 ммоль), азабензотриазола тетраметилурония гексафторфосфат (HATU) (192 мг, 0,506 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (262 мг, 2,02 ммоль) и 5 мл диметилсульфоксида последовательно добавляли в одnogорлую колбу вместимостью 50 мл при комнатной температуре и проводили реакцию также при комнатной температуре в течение двух часов.

После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор разбавляли водой и дважды проводили экстракцию этилацетатом. Органическую фазу собирали, промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрия сульфатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметанол/метанол (о/о) = 15:1) для получения 80 мг неочищенного продукта, который затем подвергали хиральному разделению для получения продукта А8 (P1: 26 мг, твердое вещество белого цвета; P2: 27 мг, твердое вещество белого цвета). Использовали тот же метод разделения, что и для А6-P1 и А6-P2.

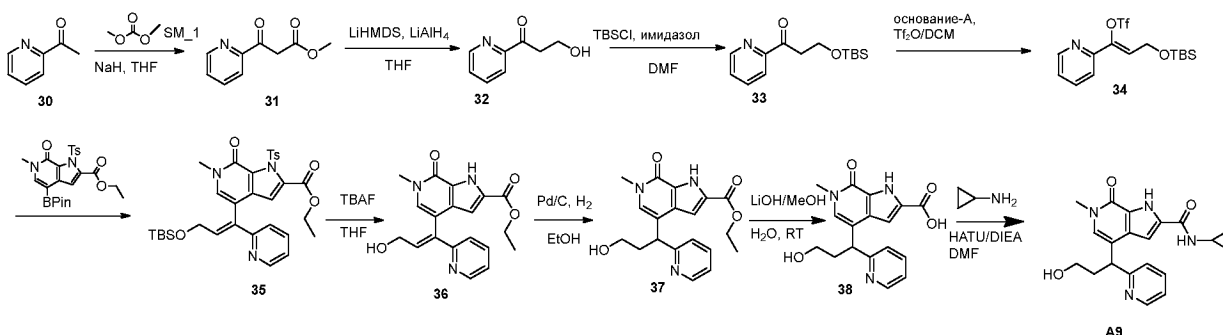
Спектральные данные А8-P1 следующие:

ВЭЖХ-МС: m/z 336,4 (M+H). ^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 12,05 (широкий синглет, 1H), 8,31 (дублет, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,32–7,25 (мультиплет, 4H), 7,18–7,15 (мультиплет, 2H), 6,67 (синглет, 1H), 4,18–4,14 (мультиплет, 1H), 3,55 (синглет, 3H), 2,80–2,76 (мультиплет, 1H), 1,57 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 3H), 0,72–0,69 (мультиплет, 2H), 0,52–0,49 (мультиплет, 2H).

Спектральные данные А8-P2 следующие:

ВЭЖХ-МС: m/z 336,4 (M+H). ^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 12,05 (широкий синглет, 1H), 8,31 (дублет, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,32–7,25 (мультиплет, 4H), 7,17–7,14 (мультиплет, 2H), 6,67 (синглет, 1H), 4,18–4,16 (мультиплет, 1H), 3,55 (синглет, 3H), 2,79–2,77 (мультиплет, 1H), 1,57 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 3H), 0,71–0,68 (мультиплет, 2H), 0,52–0,48 (мультиплет, 2H).

Способ синтеза примера соединения А9:



Этап 1: синтез метилпиридин-2-формацетата (31)

Тетрагидрофуран (200 мл), натрия гидрид (3,6 г, 89,25 ммоль), промежуточное соединение 30 (4,32 г, 35,70 ммоль) и диметилкарбонат (12 мл, 142,80 ммоль) добавляли в сухую круглодонную колбу вместимостью 500 мл при комнатной температуре и нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов. Затем смесь перемешивали и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь гасили добавлением уксусной кислоты (20 мл) на ледяной бане, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (трижды по 200 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида (300 мл), высушивали над безводным натрия сульфатом и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метилпиридин-2-формацетата (промежуточное соединение 31) (3,5 г, жидкость желтого цвета), выход: 54,0 %.

Этап 2: синтез 3-гидрокси-1-(2-пиридин)-1-пропанона (промежуточное соединение 32)

Промежуточное соединение 31 (8,0 г, 44,69 ммоль) и лития гексаметилдисилазид (45,7 мл, 44,69 ммоль) последовательно добавляли в сухую круглодонную колбу вместимостью 250 мл

и перемешивали полученный раствор при 0 °С в течение 30 минут. Затем добавили лития алюмогидрид (3,40 г, 89,38 ммоль), и смесь перемешивали при 0 °С в течение 4 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, добавляли воду (2,3 мл), смесь фильтровали и промывали этилацетатом (200 мл). Фильтрат высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении для получения 3-гидрокси-1-(2-пиридин)-1-пропанона (промежуточное соединение 32) (9,1 г, неочищенный продукт, жидкость желтого цвета), который использовали непосредственно на следующем этапе. ВЭЖХ-МС: m/z 152,2 (M+H).

Этап 3: синтез 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-она (промежуточное соединение 33)

Промежуточное соединение 32 (4,20 г, 27,8 ммоль), N,N-диметилформамид (50 мл), имидазол (1,89 г, 83,4 ммоль) и трет-бутилхлордиметилсилан (4,2 г, 41,7 ммоль) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 100 мл при комнатной температуре, перемешивали полученный раствор также при комнатной температуре и проводили реакцию в течение 16 часов. После завершения реакции добавляли воду (200 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (дважды по 100 мл). Органические фазы высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-она (промежуточное соединение 33) (1,2 г, жидкость желтого цвета), выход на двух этапах: 35,29 %.

Этап 4: синтез 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(пиридин-2-ил)проп-1-ен-1-илтрифторметансульфоновой кислоты (промежуточное соединение 34)

На ледяной бане промежуточное соединение 33 (530 мг, 2,0 ммоль), дихлорметан (20 мл), 2,6-ди-трет-бутил-4-метилпиридин (615 мг, 3 ммоль) и трифторметансульфоновый ангидрид (677 мг, 2,4 ммоль) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 100 мл, перемешивали полученный раствор и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения реакции добавляли воду (50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (трижды по 50 мл). Органические фазы собирали, высушивали над безводным натрия сульфатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и проводили колоночную хроматографию (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 10:1) для получения 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(пиридин-2-ил)проп-1-ен-1-илтрифторметансульфоновой кислоты (промежуточное соединение 34) (300 мг, жидкость желтого цвета), выход: 38,0 %. ВЭЖХ-МС: m/z 398,1 (M+H).

Этап 5: синтез 4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(пиридин-2-ил)проп-1-ен-1-ил)-6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (промежуточное соединение 35)

Промежуточное соединение 34 (300 мг, 0,6 ммоль), этил-6-метил-7-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-п-толил-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилат (262 мг, 0,66 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (55 мг, 0,06 ммоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадамantan (53 мг, 0,18 ммоль), натрия карбонат (191 мг, 1,8 ммоль), 1,4-диоксан (20 мл) и воду (5 мл) последовательно добавляли в

сухую одnogорлую колбу вместимостью 100 мл при комнатной температуре, перемешивали полученный раствор при 50 °С и проводили реакцию в течение 3 часов. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении и проводили колоночную хроматографию (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 10:1) для получения этил-4-(3-((трет-бутил-диметилсилил)окси)-1-(пиридин-2-ил)проп-1-ен-1-ил)-6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата 35 (200 мг, твердое вещество желтого цвета), выход: 53,0 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 622,3 (M+H).

Этап 6: синтез этил-4-(3-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)проп-1-ен-1-ил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (промежуточное соединение 36)

Промежуточное соединение 35 (180 мг, 0,6 ммоль), тетрабутиламмония фторид (1 мл, 1 ммоль) и тетрагидрофуран (5 мл) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 25 мл при комнатной температуре, перемешивали полученный раствор и проводили реакцию в течение 3 часов. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении и проводили колоночную хроматографию (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 2:1) для получения 4-(3-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)проп-1-ен-1-ил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (промежуточное соединение 36) (55 мг, твердое вещество желтого цвета), выход: 54,0 %. ВЭЖХ-МС: m/z 354,2 (M+H).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,43 (синглет, 1H), 8,60 (дублет, J = 3,9 Гц, 1H), 7,59 (триплет, J = 7,3 Гц, 1H), 7,21–7,10 (мультиплет, 2H), 7,05 (мультиплет, 1H), 6,95 (синглет, 1H), 6,51 (дублет, J = 1,8 Гц, 1H), 4,37–4,23 (мультиплет, 4H), 3,65 (синглет, 3H), 3,00–2,93 (мультиплет, 1H), 1,32 (триплет, J = 7,1 Гц, 3H).

Этап 7: синтез этил-4-(3-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (промежуточное соединение 37)

Промежуточное соединение 36 (50 мг, 0,14 ммоль), палладиевый катализатор на углеродной основе (50 мг) и этанол (10 мл) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 50 мл при комнатной температуре, перемешивали полученный раствор в атмосфере водорода и проводили реакцию в течение 3 часов. После завершения реакции смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали для получения этил-4-(3-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (промежуточное соединение 37) (38 мг, твердое вещество желтого цвета), выход: 76 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 356,2 (M+H).

Этап 8: синтез 4-(3-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 38)

Промежуточное соединение 37 (38 мг, 0,11 ммоль), лития гидроксид (0,33 мл, 0,33 ммоль; 1 моль/л), метанол (2 мл) и воду (1 мл) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 25 мл при комнатной температуре, перемешивали полученный раствор и проводили реакцию в течение 6 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и корректировали pH до 3–4. Смесь концентрировали при пониженном давлении и концентрат

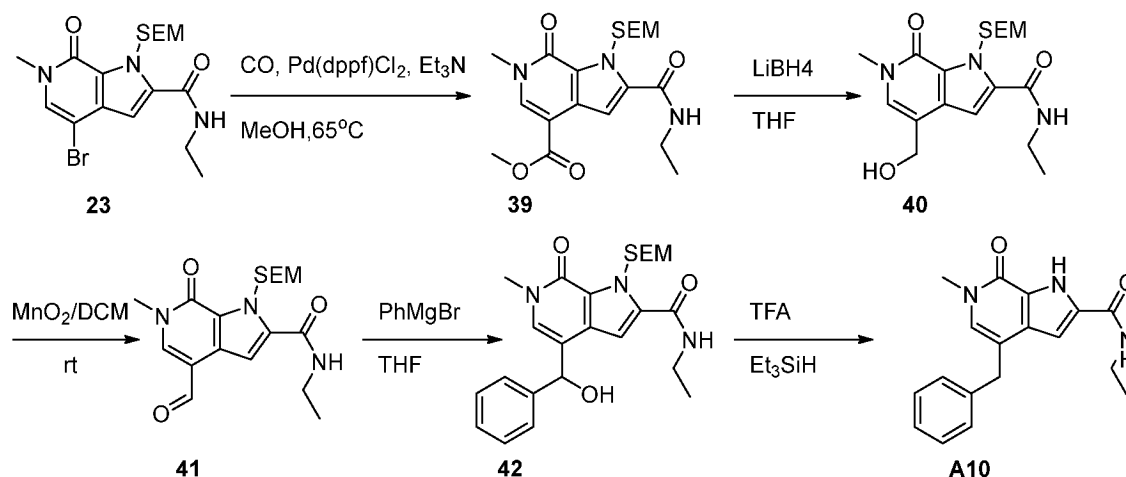
подвергали обратной препаративной хроматографии для получения 4-(3-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 38) (25 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 71 %. ВЭЖХ-МС: m/z 328,2 (M+H).

Этап 9: синтез N-циклопропил-4-(3-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (A9)

Промежуточное соединение 38 (25 мг, 0,076 ммоль), циклопропиламин (22 мг, 0,382 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (50 мг, 0,382 ммоль) и N,N-диметилформамид (1 мл) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 25 мл при комнатной температуре, затем добавляли 2-(7-азобензотриазол)-N,N,N',N'-тетраметилмочевины гексафторфосфат (44 мг, 0,11 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре и проводили реакцию в течение 2 часов. После завершения реакции смесь очищали с помощью высокоэффективной жидкофазной обращенно-препаративной хроматографии с получением N-циклопропил-4-(3-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (A9) (2 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 12,5 %. ВЭЖХ-МС: m/z 367,3 (M+H).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,02 (синглет, 1H), 8,51 (дублет, $J = 3,9$ Гц, 1H), 8,33 (дублет, $J = 3,8$ Гц, 1H), 7,67 (триплет, $J = 7,7$, 1,8 Гц, 1H), 7,33 (дублет, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,25–7,10 (мультиплет, 2H), 6,89 (синглет, 1H), 4,48 (триплет, $J = 5,1$ Гц, 1H), 4,26 (триплет, $J = 7,5$ Гц, 1H), 3,51 (синглет, 3H), 3,42–3,32 (мультиплет, 2H), 2,83–2,76 (мультиплет, 1H), 2,39–2,31 (мультиплет, 1H), 2,25–2,16 (мультиплет, 1H), 0,76–0,64 (мультиплет, 2H), 0,57–0,46 (мультиплет, 2H).

Способ синтеза примера соединения A10:



Этап 1: синтез метил-2-(этилкарбамоил)-6-метил-7-оксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 39)

Промежуточное соединение 23 (800 мг, 1,87 ммоль), триэтиламин (567 мг, 5,61 ммоль), палладия 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен)дихлорид (137 мг, 0,187 ммоль) последовательно добавляли в метанол (50 мл), трижды заменяли воздушную прослойку углерода монооксидом и выдерживали с обратным холодильником в течение ночи. После

завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали досуха, а остаток растворяли в этилацетате. Органическую фазу промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, фильтрат концентрировали и разделяли на колонке (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 4/1) с получением промежуточного соединения 39 (540 мг, выход 70 %) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. ВЭЖХ-МС: m/z 380,2 (M-Et).

Этап 2: синтез N-этил-4-(гидроксиметил)-6-метил-7-оксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (промежуточное соединение 40)

Промежуточное соединение 39 (540 мг, 1,33 ммоль) и лития борогидрид (146 мг, 6,65 ммоль) последовательно добавляли в ТГФ (10 мл) и проводили реакцию при 50 °С в течение ночи. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционный раствор переливали в ледяную воду и проводили экстракцию этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 40 (277 мг, выход 55 %) в виде твердого вещества белого цвета.

ВЭЖХ-МС: m/z 380,2 (M+H).

Этап 3: синтез N-этил-4-формил-6-метил-7-оксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (промежуточное соединение 41)

Промежуточное соединение 40 (277 мг, 0,73 ммоль) и марганца диоксид (635 мг, 7,3 ммоль) добавляли в дихлорметан (15 мл) и проводили реакцию в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС (HNC16015-038R), реакционный раствор фильтровали, а фильтрат концентрировали для получения промежуточного соединения 41 (240 мг, выход: 87 %).

ВЭЖХ-МС: m/z 378,2 (M+H).

Этап 4: синтез N-этил-4-(гидрокси(фенил)метил)-6-метил-7-оксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (промежуточное соединение 42)

Раствор фенилмагния бромида (3 моль/л, 0,64 мл, 1,92 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 41 (240 мг, 0,64 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) в защитной атмосфере азота и проводили реакцию при температуре 0 °С в течение одного часа. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор гасили насыщенным раствором аммония хлорида и проводили экстракцию этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, фильтрат концентрировали и разделяли с помощью препаративной ТСХ (дихлорметан/метанол (о/о) = 20:1) с получением промежуточного соединения 42 (240 мг, выход 82 %) в виде твердого вещества белого цвета. ВЭЖХ-МС: m/z 456,2 (M+H).

Этап 5: синтез 4-бензил-N-этиламино-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида

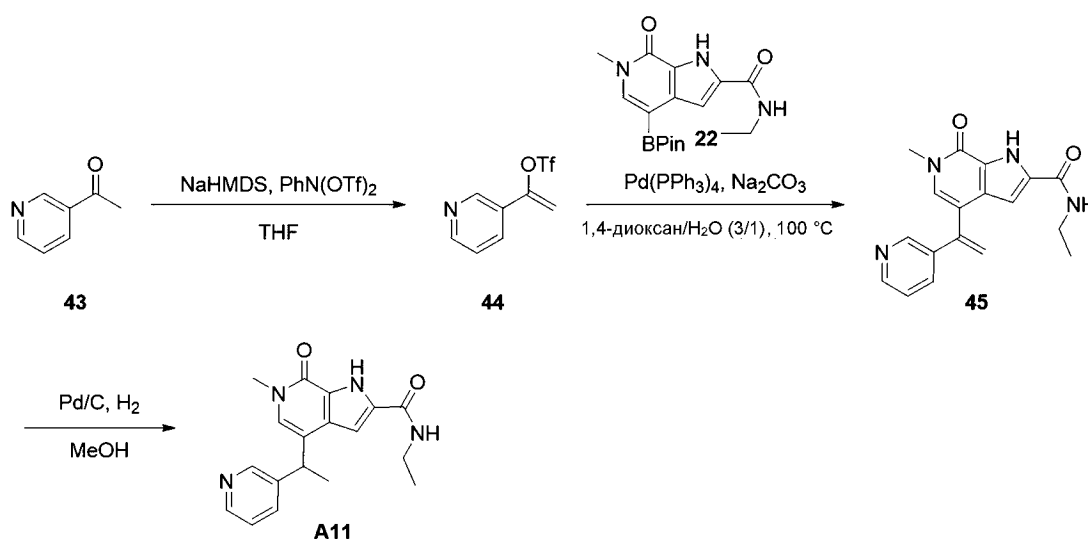
Промежуточное соединение 42 (50 мг, 0,11 ммоль) и триэтилсилан (38 мг, 0,33 ммоль)

добавляли к ТФУК (5 мл) и проводили реакцию при 50 °С в течение 2 дней. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС (HNS16015-040С), реакционный раствор концентрировали досуха, остаток растворяли в дихлорметане, промывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната и насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, а фильтрат концентрировали и разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ (дихлорметан/метанол (о/о) = 15:1) с получением соединения А10 (7 мг, выход: 20 %).

ВЭЖХ-МС: m/z 310,2 (M+H).

^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 12,16 (широкий сигнал, 1H), 8,32 (широкий сигнал, 1H), 7,29 (широкий сигнал, 4H), 7,15 (широкий сигнал, 2H), 6,78 (синглет, 1H), 3,88 (синглет, 2H), 3,50 (синглет, 3H), 3,26 (широкий сигнал, 2H), 1,13 (широкий сигнал, 3H).

Способ синтеза примера соединения А11



Этап 1: синтез 1-(пиридин-3-ил)винилтрифторметансульфоната (промежуточное соединение 44)

Промежуточное соединение 43 (3,00 г, 24,76 ммоль) и тетрагидрофуран (60 мл) последовательно добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 100 мл при комнатной температуре и 3 раза заменяли воздушную прослойку азотом. Систему охлаждали до -70 °С, и медленно по каплям добавляли натрия бис(триметилсилил)амид (2 М раствор, 18,57 мл, 37,15 ммоль), перемешивали при -40 °С и проводили реакцию в течение 1 часа. К раствору N-фенилбис(трифторметансульфонил)имида (8,85 г, 24,76 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) медленно добавляли раствор N-фенилбис(трифторметансульфонил)имида, перемешивали полученный раствор при 0 °С и проводили реакцию в течение 4 ч. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакцию гасили смесью метанол/этилацетат (1/10, 33 мл) при -70 °С и смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 5:1) для получения 1-(пиридин-3-ил)винилтрифторметансульфоната (промежуточное соединение 44) (1,8 г, маслянистая жидкость желтого цвета), чистота: 50 %.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 8,73–8,72 (мультиплет, 1H), 8,68–8,66 (мультиплет, 1H), 7,65–

7,57 (мультиплет, 2H), 8,32 (дублет, $J = 4,8$ Гц, 1H), 5,75 (дублет, $J = 4,8$ Гц, 1H).

Этап 2: синтез N-этил-6-метил-7-оксо-4-(1-(пиридин-3-ил)винил)-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (промежуточное соединение 45)

Промежуточное соединение 44 (150 мг, 0,43 ммоль), промежуточное соединение 22 (440 мг, 1,74 ммоль), 1,4-диоксан (3 мл), воду (1 мл), палладия тетракистрифенилфосфин (50 мг, 0,04 ммоль) и натрия карбонат (115 мг, 1,09 ммоль) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 25 мл при комнатной температуре, нагревали до 100 °C и проводили реакцию в течение 2 часов.

После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (дихлорметан/метанол (о/о) = 10:1) с получением N-этил-6-метил-7-оксо-4-(1-(пиридин-3-ил)винил)-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (промежуточное соединение 45) (110 мг, твердое вещество желтого цвета), выход: 78,53 %. ВЭЖХ-МС: m/z 323,1 (M+H).

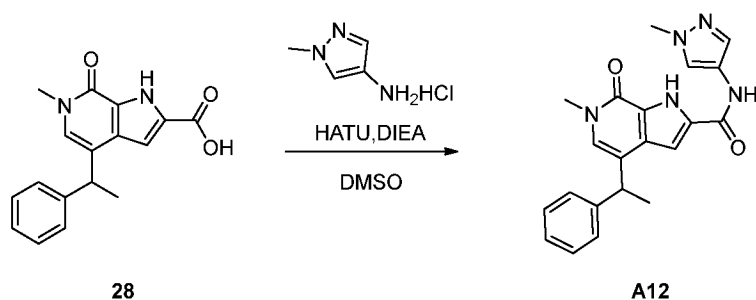
Этап 3: синтез N-этил-6-метил-7-оксо-4-(1-(пиридин-3-ил)этил)-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (A11)

Промежуточное соединение 45 (110 мг, 0,34 ммоль), метанол (5 мл) и палладиевый катализатор на углеродной основе (11 мг) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 25 мл при комнатной температуре и 3 раза заменяли воздушную прослойку водородом. Смесь перемешивали при комнатной температуре и проводили реакцию в течение 16 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (дихлорметан/метанол (о/о) = 10:1) для получения N-этил-6-метил-7-оксо-4-(1-(пиридин-3-ил)этил)-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида A11 (30 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 27,2 %. Конечное промежуточное соединение разделяли с помощью SFC с получением A11-P1 (15 мг) и A11-P2 (15 мг).

Спектральные данные A11-P1 следующие: ВЭЖХ-МС: m/z 325,2 (M+H). RT = 0,731 мин (2,50 мин). ^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 12,12 (синглет, 1H), 8,60 (дублет, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,39–8,37 (мультиплет, 1H), 8,29–8,26 (мультиплет, 1H), 7,67 (дублет, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,30–7,27 (мультиплет, 1H), 7,23 (синглет, 1H), 6,70 (синглет, 1H), 4,26–4,20 (мультиплет, 1H), 3,55 (синглет, 3H), 3,25–3,20 (мультиплет, 2H), 1,60 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,10 (триплет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Спектральные данные A11-P2 следующие: ВЭЖХ-МС: m/z 335,2 (M+H). ^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 12,14 (синглет, 1H), 8,60 (дублет, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,39–8,37 (мультиплет, 1H), 8,26 (дублет, $J = 4,4$ Гц, 1H), 7,67 (дублет, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,30–7,27 (мультиплет, 1H), 7,21 (синглет, 1H), 6,69 (синглет, 1H), 4,25–4,20 (мультиплет, 1H), 3,54 (синглет, 3H), 3,27–3,20 (мультиплет, 2H), 1,61–1,56 (мультиплет, 3H), 1,10 (триплет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Способ синтеза примера соединения A12

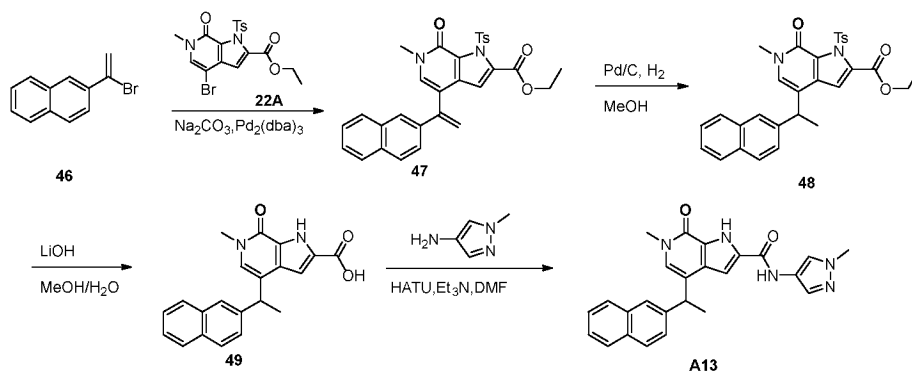


Промежуточное соединение 28 (200 мг, 0,67 ммоль), диметилсульфоксид (3 мл), 2-(7-азобензотриазол)-N,N,N',N'-тетраметилмочевины гексафторфосфат (385 мг, 1,01 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,67 мл, 4,04 ммоль) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 25 мл при комнатной температуре и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли свободную форму промежуточного соединения 1-метил 4-аминопиразола гидрохлорида (135 мг, 1,01 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре и проводили реакцию в течение 16 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (дихлорметан/метанол (о/о) = 10:1) для получения 6-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7-оксо-4-(1-фенэтил)-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксиамида A12 (52 мг, твердое вещество желтого цвета), выход: 20,50 %. Конечное промежуточное соединение разделяли с помощью SFC с получением A12-P1 (29 мг) и A12-P2 (23 мг).

Спектральные данные примера соединения A12-P1 следующие: ВЭЖХ-МС: m/z 376,2 (M+H). ^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 12,21 (синглет, 1H), 10,27 (синглет, 1H), 7,96 (синглет, 1H), 7,50 (синглет, 1H), 7,34–7,26 (мультиплет, 4H), 7,20–7,14 (мультиплет, 2H), 6,82 (синглет, 1H), 4,22–4,17 (мультиплет, 1H), 3,81 (синглет, 3H), 3,55 (синглет, 3H), 1,60–1,57 (мультиплет, 3H).

Спектральные данные примера соединения A12-P2 следующие: ВЭЖХ-МС: m/z 376,1 (M+H). ^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 12,24–12,19 (мультиплет, 1H), 10,26 (синглет, 1H), 7,96 (синглет, 1H), 7,50 (синглет, 1H), 7,33–7,26 (мультиплет, 4H), 7,20–7,15 (мультиплет, 2H), 6,82 (синглет, 1H), 4,22–4,17 (мультиплет, 1H), 3,81 (синглет, 3H), 3,55 (синглет, 3H), 1,59 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Способ синтеза примера соединения A13:



Этап 1: синтез этил-6-метил-4-(1-нафталин-2-ил)винил)-7-оксо-1-метилбензолсульфони-л-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 47)

Промежуточное соединение 22А (180 мг, 0,773 ммоль), промежуточное соединение 46 (464 мг, 0,930 ммоль), натрия карбонат (246 мг, 2,31 ммоль), 1,1'-бисдифенилфосфиноферроцен палладия дихлорид (70 мг, 0,077 ммоль) и адамантан (67 мг, 0,23 ммоль) последовательно добавляли в трехгорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую 10 мл 1,4-диоксана и 2,5 мл воды при комнатной температуре и проводили реакцию при 100 °С в защитной атмосфере азота в течение двух часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор разбавляли водой, дважды экстрагировали этилацетатом, органическую фазу собирали, промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 1:1) для получения продукта 47 (145 мг, твердое вещество желтого цвета), выход: 32,2 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 527,1 (M+H).

Этап 2: синтез этил-6-метил-4-(1-нафталин-2-ил)этил)-7-оксо-1-п-тозил-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 48)

Промежуточное соединение 47 (145 мг, 0,276 ммоль) и Pd/C (15 мг, 10 % (м/м)) последовательно добавляли в одnogорлую колбу вместимостью 100 мл, содержащую 10 мл метанола, при комнатной температуре и проводили реакцию также при комнатной температуре в защитной атмосфере водорода в течение ночи. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную систему фильтровали, а фильтрат концентрировали для получения неочищенного продукта (промежуточного соединения 48) (130 мг, твердое вещество желтого цвета), выход: 89,2 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 529,2 (M+H).

Этап 3: синтез 6-метил-4-(1-нафталин-2-ил)этил)-7-6-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 49)

Промежуточное соединение 48 (130 мг, 0,25 ммоль), натрия гидроксид (29,5 мг, 0,73 ммоль), 12 мл метанола и 4 мл воды последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 100 мл при комнатной температуре и проводили реакцию при 60 °С в

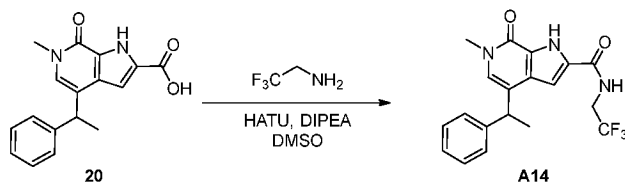
течение 3 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали, к остатку добавляли небольшое количество воды, и корректировали pH до 5–6 с использованием 4 моль хлористоводородной кислоты. Смесь фильтровали, фильтрационный осадок высушивали и получали промежуточное соединение 49 (80 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 82,3 %. ВЭЖХ-МС: m/z 347,1 (M+H).

Этап 4: 6-метил-7-оксо-4-(1-фенэтил)-N-(1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамид (A13)

Промежуточное соединение 49 (80 мг, 0,23 ммоль), HATU (132 мг, 0,34 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (179 мг, 1,39 ммоль) и 1-метил-1H-пиразол-4-амин (93 мг, 0,69 ммоль) последовательно добавляли в одnogорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую 5 мл диметилсульфоксида, при комнатной температуре и проводили реакцию в течение одного часа. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор разбавляли водой, дважды экстрагировали этилацетатом, органическую фазу собирали, промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 20:1) с получением продукта A13 (16 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 16,3 %.

Спектральные данные примера соединения A13 следующие: ВЭЖХ-МС: m/z 426,4 (M+H). ^1H -ЯМР (DMSO, 400 МГц): 12,26 (синглет, 1H), 10,25 (синглет, 1H), 7,93 (синглет, 1H), 7,88–7,82 (мультиплет, 4H), 7,49–7,44 (мультиплет, 4H), 7,27 (синглет, 1H), 6,83 (синглет, 1H), 4,41–4,35 (мультиплет, 1H), 3,80 (синглет, 3H), 3,59 (синглет, 3H), 1,69 (дублет, J = 6,8 Гц, 3H).

Способ синтеза примера соединения A14:



Промежуточное соединение 20 (120 мг, 0,41 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (5 мл), затем в систему последовательно добавляли 2-(7-оксобензотриазол)-N,N,N',N'-тетраметилмочевины гексафторфосфат (232 мг, 0,61 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (159 мг, 1,23 ммоль) и 2,2,2-трифторэтиламин (60 мг, 0,61 ммоль) и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 16 часов. Когда результаты ВЭЖХ-МС указывали то, что исходный материал израсходован и образовалось новое промежуточное соединение, реакционную систему переливали в воду (10 мл), трижды экстрагировали этилацетатом (10 мл), объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида (10 мл) и трижды водой, высушивали над безводным натрия сульфатом и фильтровали. Концентрированную органическую фазу разделяли методом препаративной ТСХ (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением соединения A14 (115 мг, выход: 74,4 %) в виде твердого вещества желтого цвета. Полученное промежуточное соединение разделяли с помощью SFC с получением A14-P1 (17 мг) и A14-P2 (24 мг).

Спектральные данные A14-P1 следующие:

ВЭЖХ-МС: m/z 378,3 (M+H).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,28 (синглет, 1H), 8,81 (синглет, 1H), 7,26–7,18 (мультиплет, 4H), 7,14 – 7,07 (мультиплет, 2H), 6,75 (синглет, 1H), 4,14 – 3,96 (мультиплет, 3H), 3,48 (синглет, 3H), 1,51 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

^{19}F -ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ –70,56 (синглет).

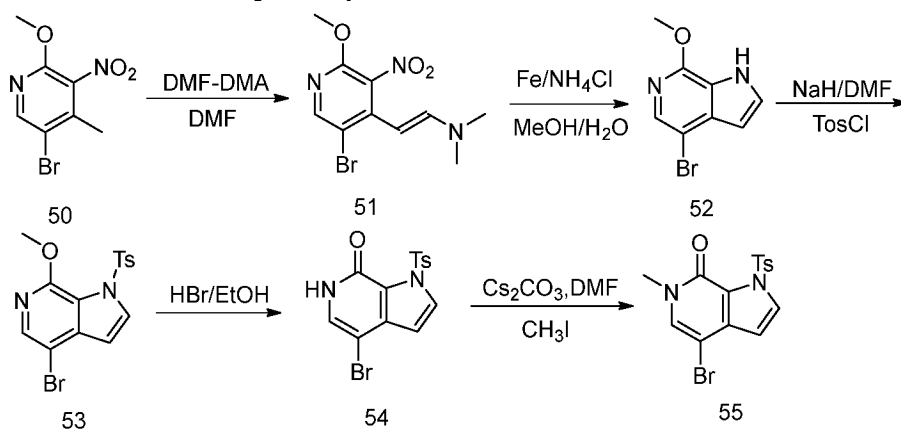
Спектральные данные A14-P2 следующие:

ВЭЖХ-МС: m/z 378,3 (M+H).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,97 (синглет, 1H), 7,34–7,25 (мультиплет, 4H), 7,20–7,14 (мультиплет, 2H), 6,85 (синглет, 1H), 4,25–4,03 (мультиплет, 3H), 3,55 (синглет, 3H), 1,58 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

^{19}F -ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ –70,28 (синглет).

Способ синтеза промежуточного соединения 55:



Этап 1: (E)-2-(5-бром-2-метокси-3-нитропиридин-4-ил)-N,N-диметилвинил-1-амин (промежуточное соединение 51)

Соединение 1 (1,5 г, 6 ммоль) и 15 мл ДМФА добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 50 мл, нагревали до 80 °С, затем медленно по каплям добавляли 7 мл (48 ммоль) ДМФА-ДМА. После добавления по каплям температуру повышали до 95 °С и проводили реакцию в течение ночи. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли холодную воду и фильтровали, получая (E)-2-(5-бром-2-метокси-3-нитропиридин-4-ил)-N,N-диметилвинил-1-амин, 1,2 г борной кислоты.

Этап 2: синтез 4-бром-7-метокси-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридина (промежуточное соединение 52)

Промежуточное соединение 51 (40 г, 0,14 моль), железный порошок (39 г, 0,7 моль), аммония хлорид (37 г, 0,7 моль), 800 мл метанола и 100 мл воды последовательно добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 2000 мл, нагревали до 90 °С и выдерживали в течение ночи, после чего фильтровали без охлаждения и разделяли с помощью колоночной хроматографии для получения промежуточного соединения 52 (18 г, 0,08 моль).

Этап 3: синтез 1-п-тозил-N-4-бром-7-метокси-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридина (промежуточное соединение 53)

Соединение 52 (18 г, 0,08 моль) и 70 мл ДМФА помещали в сухую трехгорлую колбу

вместимостью 250 мл, медленно добавляли NaH (9,6 г, 0,24 моль) на ледяной бане и проводили реакцию в течение 1 ч, затем добавили раствор TosCl (23 г, 0,12 моль) в ДМФА. После добавления реакцию проводили при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем гасили насыщенным раствором аммония хлорида. Проводили колоночную хроматографию смеси для получения промежуточного соединения 53 (25 г, 0,07 моль).

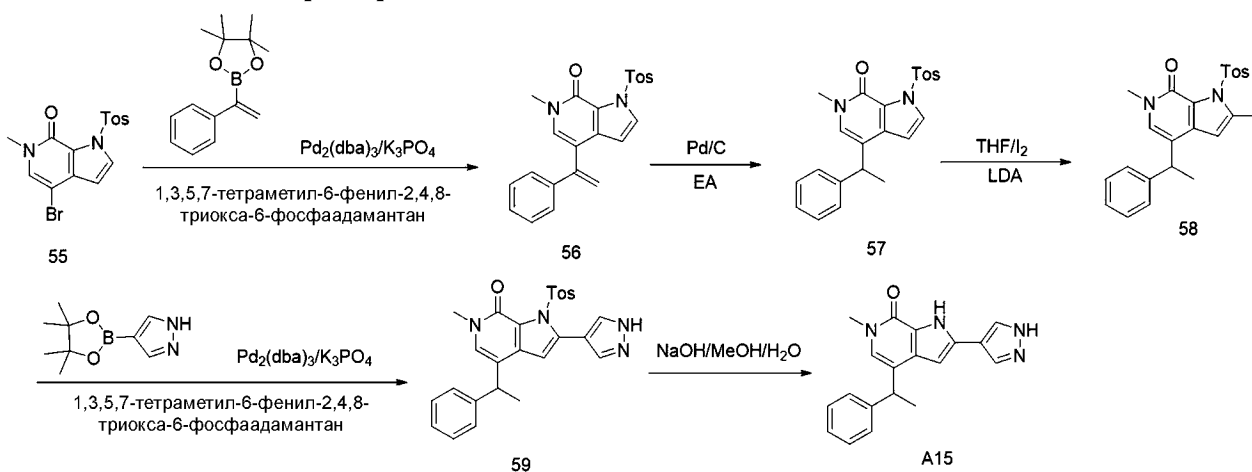
Этап 4: синтез 1-N-п-тозил-4-бром-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридина (промежуточное соединение 54)

Промежуточное соединение 53 (14 г, 0,04 моль), HBr (70 мл, 40 % водный раствор) и 40 мл этанола добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 250 мл и проводили реакцию при 90 °С в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали для получения промежуточного соединения 54 (12 г, 0,03 моль).

Этап 5: синтез 4-бром-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридина (промежуточное соединение 55)

Соединение 5 (12 г, 0,04 моль), цезия карбонат (16 г, 0,05 моль) и 100 мл ДМФА последовательно добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 250 мл, добавляли йодметан (22 г, 0,16 моль) при комнатной температуре и проводили реакцию также при комнатной температуре в течение ночи. Смесь гасили водой, экстрагировали и разделяли с помощью колоночной хроматографии с получением промежуточного соединения 55 (8,5 г, 0,03 моль).

Способ синтеза примера соединения A15



Этап 1: синтез 6-метил-4-(1-фенилвинил)-1-тозил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 56)

4-Бром-6-метил-1-п-тозил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (промежуточное соединение 55) (1 г, 2,63 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(1-фенилвинил)-1,3,2-диоксаборолан (604 мг, 2,63 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (241 мг, 0,26 ммоль), K_3PO_4 (1,2 г, 5,26 ммоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадамтан (77 мг, 0,26 ммоль), 8 мл 1,4-диоксана и 2 мл H_2O последовательно добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 50 мл и проводили реакцию при 70 °С в защитной атмосфере азота в течение 12 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, смесь фильтровали, фильтрат осадок промывали большим количеством этилацетата, фильтрат высушивали с помощью

ротормого испарителя, затем к неочищенному продукту медленно добавляли 100 мл воды. Смесь экстрагировали этилацетатом (трижды по 100 мл), органические фазы объединяли и промывали насыщенным рассолом (трижды по 50 мл), высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который затем подвергали колоночной хроматографии с получением 600 мг 6-метил-4-(1-фенилвинил)-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 56).

ВЭЖХ-МС: m/z 405,1 (M+H).

Этап 2: синтез 6-метил-4-(1-фенэтил)-1-п-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (57)

6-Метил-4-(1-фенилвинил)-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (промежуточное соединение 56) (600 мг, 1,49 ммоль) и 40 мл этилацетата последовательно добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 100 мл, замещали воздушную прослойку водородом, а затем добавляли 220 мг Pd/C. После замещения воздушной прослойки водородом проводили реакцию в смеси в течение ночи. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, смесь фильтровали, а фильтрационный осадок промывали большим количеством этилацетата. Фильтрат высушивали с помощью ротормого испарителя с получением 600 мг 6-метил-4-(1-фенэтил)-1-п-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 57).

ВЭЖХ-МС: m/z 407,1 (M+H).

Этап 3: синтез 2-йод-6-метил-4-(1-фенэтил)-1-п-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 58)

6-Метил-4-(1-фенэтил)-1-п-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (57) (250 мг, 0,615 ммоль) и 4 мл ТГФ последовательно добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 100 мл, медленно добавляли LDA (0,9 мл, 1,8 ммоль) при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ и проводили реакцию при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 40 минут. Затем добавляли йод (460 мг, 1,8 ммоль) и проводили реакцию в течение десяти минут. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного раствора аммония хлорида и проводили экстракцию этилацетатом (трижды по 50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным рассолом (трижды по 50 мл), высушивали над безводным натрия сульфатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного продукта, который подвергали колоночной хроматографии для получения 130 мг 2-йодо-6-метил-4-(1-фенэтил)-1-п-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло [2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 58).

ВЭЖХ-МС: m/z 533,0 (M+H).

Этап 4: синтез 6-метил-4-(1-фенэтил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 59)

2-Йод-6-метил-4-(1-фенэтил)-1-п-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (промежуточное соединение 58) (50 мг, 0,1 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (6) (60 мг, 0,3 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9 мг, 0,01 ммоль), K_3PO_4

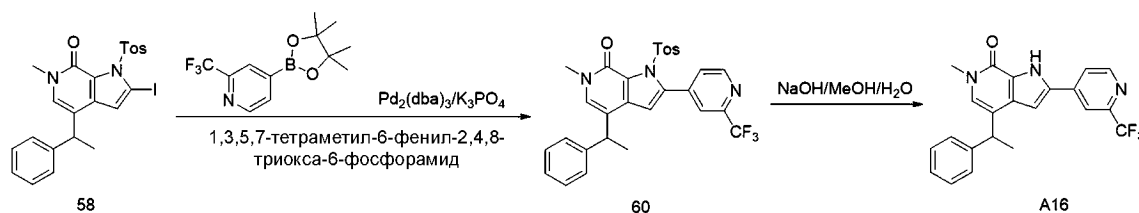
(53 мг, 0,25 ммоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадмантан (3 мг, 0,01 ммоль), 4 мл 1,4-диоксана и 1 мл H₂O добавляли последовательно в сухую трехгорлую колбу вместимостью 50 мл и проводили реакцию при 70 °С в течение 12 ч в защитной атмосфере азота. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь фильтровали, фильтрационный осадок промывали большим количеством этилацетата, фильтрат высушивали с помощью роторного испарителя, а затем добавляли 50 мл воды. Смесь экстрагировали этилацетатом (трижды по 50 мл), органические фазы объединяли и промывали насыщенным рассолом (трижды по 50 мл), высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который затем подвергали колоночной хроматографии с получением 30 мг 6-метил-4-(1-фенэтил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 59). ВЭЖХ-МС: *m/z* 473,0 (М+Н).

Этап 5: синтез 6-метил-4-(1-фенэтил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (A15)

6-Метил-4-(1-фенэтил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (7) (30 мг, 0,064 ммоль), метанол (2 мл) и воду (0,5 мл) последовательно добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 50 мл, затем добавляли натрия гидроксид (7 мг, 0,18 ммоль) и проводили реакцию при 80 °С в течение 2 ч. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, смесь концентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного продукта, который подвергали колоночной хроматографии для получения 7 мг 6-метил-4-(1-фенэтил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (A15).

ВЭЖХ-МС: *m/z* 319,0 (М+Н). ¹Н-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 12,92 (синглет, 1Н), 11,99 (синглет, 1Н), 8,23 (синглет, 1Н), 7,96 (синглет, 1Н), 7,34 (дублет, *J* = 7,4 Гц, 2Н), 7,27 (триплет, *J* = 7,6 Гц, 2Н), 7,15 (триплет, *J* = 7,2 Гц, 1Н), 7,09 (синглет, 1Н), 6,33 (дублет, *J* = 1,8 Гц, 1Н), 4,16 (квадруплет, *J* = 7,1 Гц, 1Н), 3,53 (синглет, 3Н), 1,59 (дублет, *J* = 7,2 Гц, 3Н).

Способ синтеза примера соединения A16:



Этап 1: синтез 6-метил-4-(1-фенэтил)-1-тозил-2-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 60)

2-Йод-6-метил-4-(1-фенэтил)-1-п-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (промежуточное соединение 58) (50 мг, 0,1 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)-2-(трифторметил)пиридин (82 мг, 0,3 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9 мг, 0,01 ммоль), K_3PO_4 (53 мг, 0,25 ммоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадмантан (3 мг, 0,01 ммоль), 4 мл 1,4-диоксана и 1 мл H_2O добавляли последовательно в сухую трехгорлую колбу вместимостью 50 мл и проводили реакцию при 70 °С в течение 12 ч в защитной атмосфере азота. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь фильтровали, фильтрационный осадок промывали большим количеством этилацетата, фильтрат высушивали с помощью роторного испарителя, а затем добавляли 50 мл воды. Смесь экстрагировали этилацетатом (трижды по 50 мл), а органические фазы объединяли и промывали насыщенным рассолом (трижды по 50 мл), высушивали над безводным натрием сульфатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного продукта, который подвергали колоночной хроматографии для получения 40 мг 6-метил-4-(1-фенэтил)-1-тозил-2-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 60).

ВЭЖХ-МС: m/z 552,0 (M+H).

Этап 2: синтез 6-метил-4-(1-фенэтил)-2-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (A16)

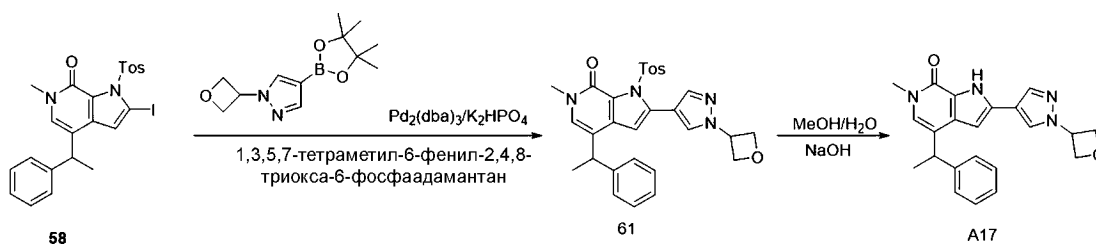
6-Метил-4-(1-фенэтил)-1-тозил-2-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (60) (40 мг, 0,73 ммоль), метанол (2 мл) и воду (0,5 мл) последовательно добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 50 мл, затем добавляли натрия гидроксид (8 мг, 0,22 ммоль) и проводили реакцию при 80 °С в течение 2 ч. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, смесь концентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного продукта, который подвергали колоночной хроматографии для получения 12 мг 6-метил-4-(1-фенэтил)-2-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (A16).

Данные спектрограммы примера соединения A16 следующие:

ВЭЖХ-МС: m/z 398,0 (M+H).

^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 12,77 (синглет, 1H), 8,71 (дублет, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,49 (дублет, $J = 0,9$ Гц, 1H), 8,15 (двойной дублет, $J = 5,2, 1,4$ Гц, 1H), 7,39 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,27 (двойной дублет, $J = 14,8, 7,2$ Гц, 2H), 7,19 – 7,12 (мультиплет, 3H), 4,21 (квадруплет, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,54 (синглет, 3H), 1,61 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Способ синтеза примера соединения A17:



Этап 1: синтез 6-метил-2-(1-(оксэтан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-(1-фенэтил)-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 61)

2-Йод-6-метил-4-(1-фенэтил)-1-п-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (промежуточное соединение 58) (130 мг, 0,24 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (92 мг, 0,37 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22 мг, 0,024 ммоль), K_2HPO_4 (63 мг, 0,36 ммоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадмантан (7 мг, 0,024 ммоль), 4 мл 1,4-диоксана и 1 мл H_2O добавляли последовательно в сухую трехгорлую колбу вместимостью 50 мл и проводили реакцию при 50 °С в течение 12 ч в защитной атмосфере азота. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь фильтровали, фильтрационный осадок промывали большим количеством этилацетата, фильтрат высушивали с помощью роторного испарителя, а затем добавляли 50 мл воды. Смесь экстрагировали этилацетатом (трижды по 50 мл), органические фазы объединяли и промывали насыщенным рассолом (трижды по 50 мл), высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который затем подвергали колоночной хроматографии с получением 40 мг 6-метил-2-(1-(оксэтан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-(1-фенэтил)-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 61).

ВЭЖХ-МС: m/z 529,1 (M+H).

Этап 2: синтез 6-метил-2-(1-(оксэтан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-(1-фенэтил)-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с] пиридин-7-она (A17)

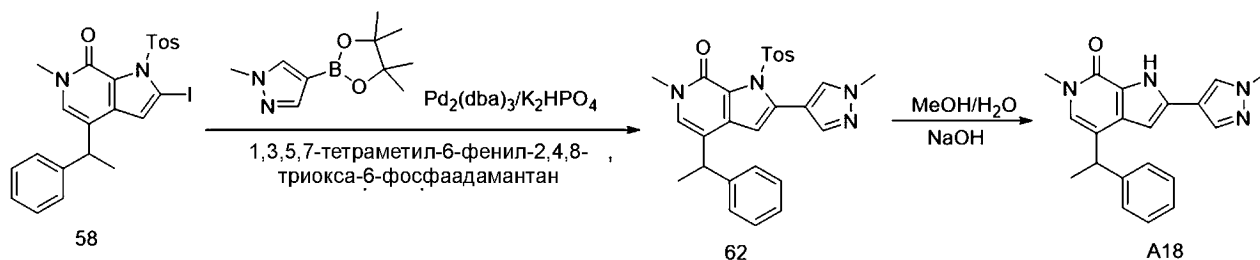
6-Метил-2-(1-(оксэтан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-(1-фенэтил)-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (промежуточное соединение 61) (40 мг, 0,076 ммоль), метанол (2 мл) и воду (0,5 мл) последовательно добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 50 мл, затем добавляли цезия карбонат (74 мг, 0,23 ммоль) и проводили реакцию при 70 °С в течение 12 ч. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного продукта, который подвергали колоночной хроматографии для получения 18 мг 6-метил-2-(1-(оксэтан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-(1-фенэтил)-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с] пиридин-7-она (A17).

ВЭЖХ-МС: m/z 375,0 (M+H).

^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 12,07 (синглет, 1H), 8,37 (синглет, 1H), 8,08 (синглет, 1H), 7,34 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,27 (триплет, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,14 (двойной дублет, $J = 14,8, 7,5$ Гц, 2H), 6,34 (дублет, $J = 2,1$ Гц, 1H), 5,61 – 5,50 (мультиплет, 1H), 4,93 (триплет, $J = 7,1$ Гц, 2H), 4,86 (триплет, $J = 6,4$ Гц, 2H), 4,15 (квадруплет, $J = 7,3$ Гц, 1H), 3,53 (синглет, 3H), 1,59 (дублет,

$J = 7,2$ Гц, 3H).

Способ синтеза примера соединения A18:



Этап 1: синтез 6-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(1-фенэтил)-1-тозил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с] пиридин-7-она (промежуточное соединение 62)

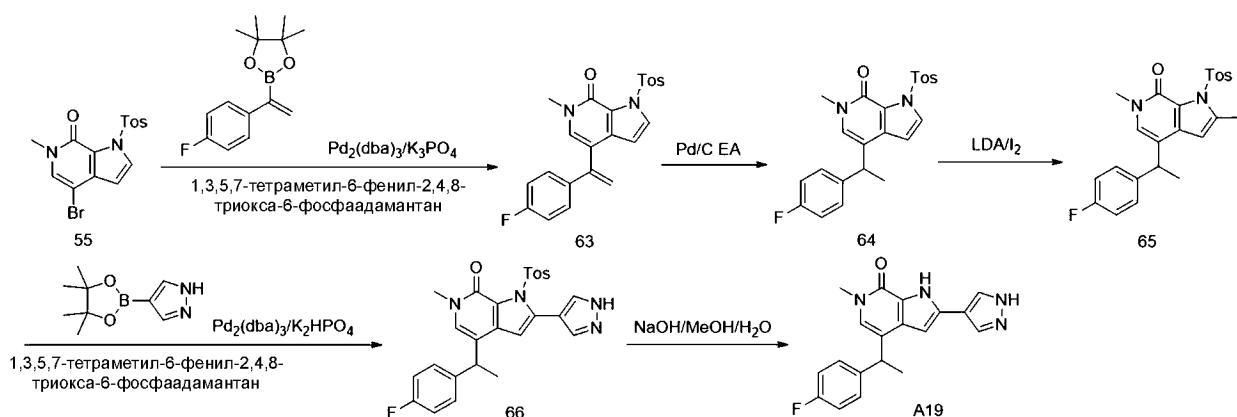
2-Йод-6-метил-4-(1-фенэтил)-1-п-тозил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (промежуточное соединение 58) (130 мг, 0,24 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (76 мг, 0,37 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22 мг, 0,024 ммоль), K_2HPO_4 (63 мг, 0,36 ммоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадмантан (7 мг, 0,024 ммоль), 4 мл 1,4-диоксана и 1 мл H_2O добавляли последовательно в сухую трехгорлую колбу вместимостью 50 мл и проводили реакцию при 50 °С в течение 12 ч в защитной атмосфере азота. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь фильтровали, фильтрационный осадок промывали большим количеством этилацетата, фильтрат высушивали с помощью роторного испарителя, а затем добавляли 50 мл воды. Смесь экстрагировали этилацетатом (трижды по 50 мл), а органические фазы объединяли и промывали насыщенным рассолом (трижды по 50 мл), высушивали над безводным натрия сульфатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного продукта, который подвергали колоночной хроматографии для получения 57 мг 6-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(1-фенэтил)-1-тозил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 62). ВЭЖХ-МС: m/z 487,1 (M+H).

Этап 2: синтез 6-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(1-фенэтил)-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (A18)

6-Метил-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(1-фенэтил)-1-тозил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (промежуточное соединение 62) (57 мг, 0,18 ммоль), метанол (2 мл) и воду (0,5 мл) последовательно добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 50 мл, затем добавляли натрия гидроксид (22 мг, 0,54 ммоль) и проводили реакцию при 80 °С в течение 2 ч. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, смесь концентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного продукта, который подвергали колоночной хроматографии для получения 9,7 мг 6-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(1-фенэтил)-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (A18).

ВЭЖХ-МС: m/z 333,0 (M+H). ^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 12,02 (синглет, 1H), 8,13 (синглет, 1H), 7,90 (синглет, 1H), 7,36–7,30 (мультиплет, 2H), 7,26 (триплет, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,16 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,10 (синглет, 1H), 6,28 (дублет, $J = 2,1$ Гц, 1H), 4,15 (квадруплет, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,83 (синглет, 3H), 3,53 (синглет, 3H), 1,58 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Способ синтеза примера соединения A19



Этап 1: синтез 4-(1-(4-фторфенил)винил)-6-метил-1-п-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 63)

4-Бром-6-метил-1-п-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (промежуточное соединение 55) (307 мг, 0,81 ммоль), 2-(1-(4-фторфенил)винил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (200 мг, 0,81 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (73 мг, 0,08 ммоль), K_3PO_4 (342 мг, 1,62 ммоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадамтан (24 мг, 0,08 ммоль), 4 мл 1,4-диоксана и 1 мл H_2O добавляли последовательно в сухую трехгорлую колбу вместимостью 50 мл и проводили реакцию при 70 °С в течение 12 ч в защитной атмосфере азота. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь фильтровали, а фильтрационный осадок промывали большим количеством этилацетата. Фильтрат высушивали с помощью роторного испарителя, а затем к неочищенному продукту медленно добавляли 100 мл воды. Смесь экстрагировали этилацетатом (трижды по 100 мл), а органические фазы объединяли и промывали насыщенным рассолом (трижды по 50 мл), высушивали над безводным натрия сульфатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного продукта, который подвергали колоночной хроматографии для получения 210 мг 4-(1-(4-фторфенил)винил)-6-метил-1-п-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 63).

ВЭЖХ-МС: m/z 405,1 (M+H).

Этап 2: синтез 4-(1-(4-фторфенил)этил)-6-метил-1-п-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 64)

4-(1-(4-Фторфенил)винил)-6-метил-1-п-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (промежуточное соединение 63) (210 мг, 0,50 ммоль) и 40 мл этилацетата последовательно добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 100 мл, замещали воздушную прослойку водородом, а затем добавляли 80 мг Pd/C . После замены воздушной прослойки водородом реакцию проводили в течение ночи. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь фильтровали, а фильтрационный осадок промывали большим количеством этилацетата. Фильтрат высушивали с помощью роторного испарителя с получением 200 мг 4-(1-(4-фторфенил)этил)-6-метил-1-п-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 64).

ВЭЖХ-МС: m/z 407,1 (M+H).

Этап 3: синтез 4-(1-(4-фторфенил)этил)-2-иод-6-метил-1-п-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 65)

4-(1-(4-Фторфенил)этил)-6-метил-1-п-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (промежуточное соединение 64) (200 мг, 0,47 ммоль) и 4 мл ТГФ последовательно добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 100 мл, медленно добавляли LDA (0,7 мл, 1,41 ммоль) при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ и проводили реакцию в течение 40 минут. Затем добавляли йод (360 мг, 1,41 ммоль) и проводили реакцию в течение десяти минут. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного раствора аммония хлорида и проводили экстракцию этилацетатом (трижды по 50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным рассолом (трижды по 50 мл), высушивали над безводным натрия сульфатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного продукта, который подвергали колоночной хроматографии для получения 210 мг 4-(1-(4-фторфенил)этил)-2-иодо-6-метил-1-п-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 65).

ВЭЖХ-МС: m/z 533,0 (M+H).

Этап 4: синтез 4-(1-(4-фторфенил)этил)-6-метил-2-(1Н-пиразол-4-ил)-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 66)

4-(1-(4-Фторфенил)этил)-2-иодо-6-метил-1-п-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (промежуточное соединение 65) (210 мг, 0,38 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (111 мг, 0,57 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (35 мг, 0,038 ммоль), K_2HPO_4 (100 мг, 0,57 ммоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадмантан (11 мг, 0,038 ммоль), 4 мл 1,4-диоксана и 1 мл H_2O добавляли последовательно в сухую трехгорлую колбу вместимостью 50 мл и проводили реакцию при $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 12 ч в защитной атмосфере азота. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь фильтровали, а фильтрационный осадок промывали большим количеством этилацетата. Фильтрат высушивали с помощью роторного испарителя, а затем добавляли 50 мл воды. Смесь экстрагировали этилацетатом (трижды по 50 мл), а органические фазы объединяли и промывали насыщенным рассолом (трижды по 50 мл), высушивали над безводным натрия сульфатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного продукта, который подвергали колоночной хроматографии для получения 90 мг 4-(1-(4-фторфенил)этил)-6-метил-2-(1Н-пиразол-4-ил)-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 66).

ВЭЖХ-МС: m/z 491,0 (M+H).

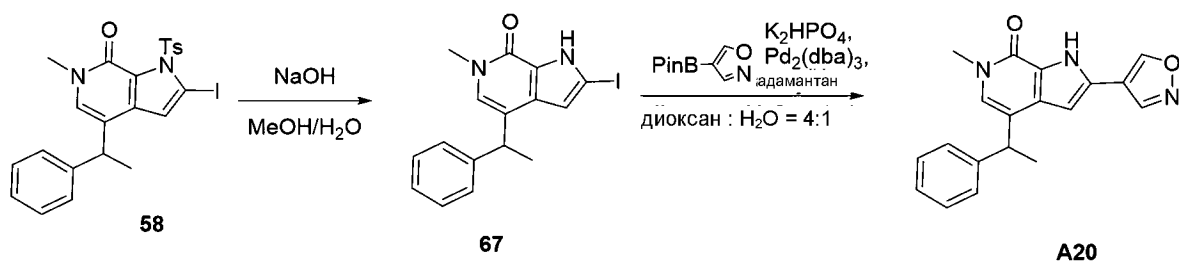
Этап 5: синтез 4-(1-(4-фторфенил)этил)-6-метил-2-(1Н-пиразол-4-ил)-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (A19)

4-(1-(4-Фторфенил)этил)-6-метил-2-(1Н-пиразол-4-ил)-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (промежуточное соединение 66) (90 мг, 0,18 ммоль), метанол (2 мл) и воду (0,5 мл) последовательно добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 50 мл, затем добавляли натрия гидроксид (22 мг, 0,54 ммоль) и проводили реакцию при $80\text{ }^{\circ}\text{C}$

в течение 2 ч. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, смесь концентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного продукта, который подвергали колоночной хроматографии для получения 25 мг 4-(1-(4-фторфенил)этил)-6-метил-2-(1Н-пиразол-4-ил)-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (A19).

ВЭЖХ-МС: m/z 337,1 (M+H). ^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 12,92 (синглет, 1H), 12,00 (синглет, 1H), 8,23 (синглет, 1H), 7,96 (синглет, 1H), 7,42 – 7,25 (мультиплет, 2H), 7,16–6,95 (мультиплет, 3H), 6,32 (дублет, $J = 2,1$ Гц, 1H), 4,17 (квадруплет, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,53 (синглет, 3H), 1,58 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Способ синтеза примера соединения A20:



Этап 1: 2-йод-6-метил-4-(1-фенэтил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7(6Н)-он (промежуточное соединение 67)

Промежуточное соединение 58 (150 мг, 0,28 ммоль), натрия гидроксид (56,4 мг, 1,41 ммоль), 9 мл метанола и 3 мл воды последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 50 мл и проводили реакцию при 60 °С в течение 2 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. К реакционному раствору добавляли воду и затем осаждали твердое вещество белого цвета, фильтровали и фильтрационный осадок высушивали, получая неочищенный продукт (промежуточное соединение 67) (90 мг, твердое вещество белого цвета).

ВЭЖХ-МС: m/z 379,2 (M+H).

Этап 2: 2-(изоксазол-4-ил)-6-метил-4-(1-фенэтил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7(6Н)-он (A20)

Промежуточное соединение 5 (70 мг, 0,132 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксолан-2-ил)изоксазол (28,4 мг, 0,146 ммоль), калия гидрофосфат (45 мг, 0,198 ммоль), трис(дибензилиденинацетон)дипалладий (6,0 мг, 0,007 ммоль) и адамантан (3,9 мг, 0,013 ммоль) последовательно добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 25 мл, содержащую 3,2 мл 1,4-диоксана, и 0,8 мл воды при комнатной температуре и проводили реакцию при 50 °С в течение 3 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор разбавляли водой, дважды экстрагировали этилацетатом, органическую фазу собирали, промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрием сульфатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и подвергали препаративной хроматографии с получением продукта A20 (7 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 11,8 %.

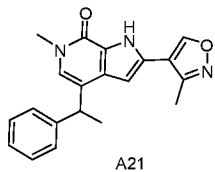
ВЭЖХ-МС: m/z 320,1 (M+H).

^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 12,33 (синглет, 1H), 9,34 (синглет, 1H), 9,15 (синглет, 1H),

7,35–7,14 (мультиплет, 6H), 6,58 (синглет, 1H), 4,19–4,14 (мультиплет, 1H), 3,55 (синглет, 3H), 1,60 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Способ синтеза примера соединения A21:

Пример соединения A21 синтезировали в соответствии с примером соединения A20 и с использованием 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксолан-2-ил)-3-метилизоксазола в качестве исходного материала, а структура была следующей:



Получали продукт А21 (81 мг, твердое вещество белого цвета) и подвергали хиральному разделению с получением продукта Р1 (32 мг, твердое вещество белого цвета) Р2; (33 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 45,7 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 334,4 (М+Н). ^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 12,22 (синглет, 1Н), 9,21 (синглет, 1Н), 7,37–7,14 (мультиплет, 6Н), 6,31 (синглет, 1Н), 4,24–4,19 (мультиплет, 1Н), 3,55 (синглет, 3Н), 2,33 (синглет, 3Н), 1,59 (дублет, $J = 7,6$ Гц, 3Н).

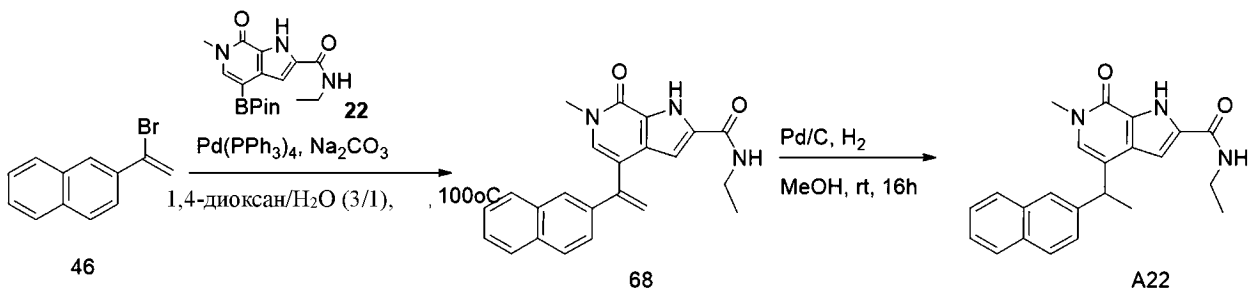
Данные по A21-P1 следующие:

ВЭЖХ-МС: m/z 334,1 (М+Н). ^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 12,21 (синглет, 1Н), 9,22 (синглет, 1Н), 7,37–7,35 (мультиплет, 2Н), 7,29–7,25 (мультиплет, 2Н), 7,17–7,15 (мультиплет, 2Н), 6,31 (синглет, 1Н), 4,24–4,21 (мультиплет, 1Н), 3,55 (синглет, 3Н), 2,33 (синглет, 3Н), 1,59 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 3Н).

Данные по A21-P2 следующие:

ВЭЖХ-МС: m/z 334,1 (М+Н). ^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 12,22 (синглет, 1Н), 9,22 (синглет, 1Н), 7,37–7,35 (мультиплет, 2Н), 7,29–7,25 (мультиплет, 2Н), 7,17–7,15 (мультиплет, 2Н), 6,32 (синглет, 1Н), 4,24–4,19 (мультиплет, 1Н), 3,55 (синглет, 3Н), 2,33 (синглет, 3Н), 1,59 (дублет, $J = 7,6$ Гц, 3Н).

Способ синтеза примера соединения A22:



Этап 1: синтез N-этил-6-метил-4-(1-(нафталин-2-ил)этенил)-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пироло[2,3-с]пиридин-2-карбоксиамида (промежуточное соединение 68)

Промежуточное соединение 46 (150 мг, 0,43 ммоль), промежуточное соединение 3 (122 мг, 0,52 ммоль), 1,4-диоксан (3 мл), воду (1 мл), палладия тетракистрифенилфосфин (50 мг, 0,04 ммоль) и натрия карбонат (115 мг, 1,09 ммоль) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 25 мл при комнатной температуре, нагревали до 100 °С и

проводили реакцию в течение 2 часов. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (дихлорметан/метанол (о/о) = 20:1) с получением N-этил-6-метил-4-(1-(нафталин-2-ил)винил)-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (промежуточное соединение 68) (120 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 74,35 %.

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 8,28–8,26 (мультиплет, 1H), 7,93–7,86 (мультиплет, 4H), 7,58–7,49 (мультиплет, 3H), 7,32 (синглет, 1H), 6,28 (дублет, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,72 (дублет, *J* = 2,4 Гц, 1H), 4,34 (дублет, *J* = 0,8 Гц, 1H), 3,57 (синглет, 3H), 3,21–3,15 (мультиплет, 2H), 1,06 (дублет, *J* = 6,8 Гц, 3H).

Этап 2: синтез N-этил-6-метил-4-(1-(нафталин-2-ил)этил)-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (A22)

Промежуточное соединение 68 (110 мг, 0,30 ммоль), метанол (10 мл) и палладиевый катализатор на углеродной основе (11 мг) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 25 мл при комнатной температуре и 3 раза заменяли воздушную прослойку водородом. Смесь перемешивали при комнатной температуре и проводили реакцию в течение 16 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакцию смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (дихлорметан/метанол (о/о) = 20:1) для получения N-этил-6-метил-4-(1-(нафталин-2-ил)этил)-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (соединение A22) (41 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 37,10 %. Конечное промежуточное соединение разделяли с помощью SFC с получением A22-P1 (20 мг) и A22-P2 (21 мг).

Спектральные данные A22-P1 следующие:

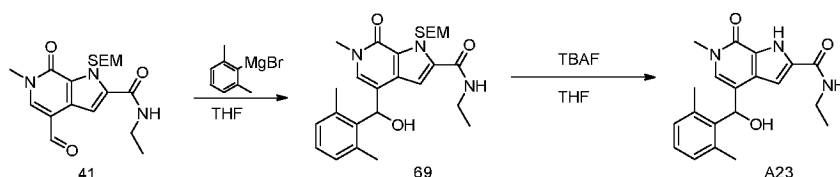
ВЭЖХ-МС: *m/z* 374,1 (M+H). ¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 12,11 (синглет, 1H), 8,25–8,23 (мультиплет, 1H), 7,86–7,80 (мультиплет, 4H), 7,49–7,42 (мультиплет, 3H), 7,24 (синглет, 1H), 6,67 (синглет, 1H), 4,34 (дублет, *J* = 7,2 Гц, 1H), 3,57 (синглет, 3H), 3,23–3,16 (мультиплет, 2H), 1,66 (дублет, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,07 (триплет, *J* = 7,2 Гц, 3H).

Спектральные данные A22-P1 следующие:

ВЭЖХ-МС: *m/z* 374,1 (M+H).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 12,10 (синглет, 1H), 8,26–8,23 (мультиплет, 1H), 7,86–7,80 (мультиплет, 4H), 7,49–7,42 (мультиплет, 3H), 7,25 (синглет, 1H), 6,67 (синглет, 1H), 4,34 (дублет, *J* = 7,2 Гц, 1H), 3,57 (синглет, 3H), 3,23–3,16 (мультиплет, 2H), 1,66 (дублет, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,07 (триплет, *J* = 7,2 Гц, 3H).

Способ синтеза примера соединения A23:



Этап 1: синтез (4-(2,6-диметилфенил)(гидрокси)метил)-N-этил-6-метил-7-оксо-1-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (проме

жучное соединение 69)

Промежуточное соединение 41 (190 мг, 0,503 ммоль) и 10 мл тетрагидрофурана последовательно добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 25 мл при комнатной температуре, трижды замещали воздушную прослойку азотом и добавляли 6 мл диметилфенильного реактива Гриньяра при 0 °С и проводили реакцию в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь дважды экстрагировали этилацетатом, органическую фазу собирали, промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрия сульфатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (4-(2,6-диметилфенил)(гидрокси)метил)-N-этил-6-метил-7-оксо-1-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (промежуточное соединение 69) (270 мг, маслянистая жидкость желтого цвета) в виде неочищенного продукта.

ВЭЖХ-МС: m/z 484,3 (M+H).

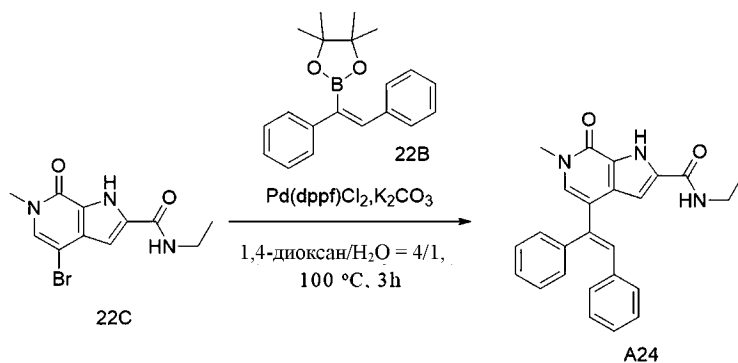
Этап 2: синтез (4-(2,6-диметилфенил)(гидрокси)метил)-N-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (A23)

Промежуточное соединение 69 (20 мг) добавляли в одногорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую 5 мл фторида тетрабутиламмония, при комнатной температуре и проводили реакцию при 60 °С в течение ночи. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор разбавляли водой, дважды экстрагировали этилацетатом, органическую фазу собирали, промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрия сульфатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением (4-(2,6-диметилфенил)(гидрокси)метил)-N-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (соединение A23) (9 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 61,6 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 354,4 (M+H).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 12,19 (синглет, 1H), 8,35–8,33 (мультиплет, 1H), 7,17–7,13 (мультиплет, 1H), 7,06 (дублет, $J = 7,6$ Гц, 2H), 6,97 (синглет, 1H), 6,42 (синглет, 1H), 6,22–6,21 (мультиплет, 1H), 5,89 (дублет, $J = 4,4$ Гц, 1H), 3,53 (синглет, 3H), 3,33–3,28 (мультиплет, 2H), 2,35 (синглет, 6H), 1,18–1,15 (мультиплет, 3H).

Способ синтеза примера соединения A24:

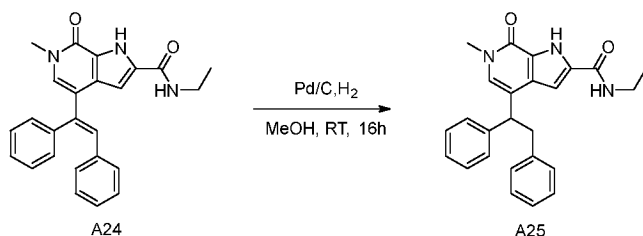


Промежуточное соединение 22C (160 мг, 0,54 ммоль), промежуточное соединение 22B

(214 мг, 0,70 ммоль), 1,4-диоксан (2 мл), воду (0,5 мл), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (39 мг, 0,05 ммоль) и калия карбонат (148 мг, 1,07 ммоль) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 25 мл при комнатной температуре, нагревали до 100 °С и проводили реакцию в течение 3 часов в защитной атмосфере азота. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (дихлорметан/метанол (о/о) = 10:1) с получением (Е)-4-(1,2-дифенилвинил)-N-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (А24) (113,8 мг, твердое вещество желтого цвета), выход: 53,38 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 398,2 (M+H). ^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 12,24 (синглет, 1H), 8,32 (триплет, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,36–7,34 (мультиплет, 3H), 7,22–7,08 (мультиплет, 6H), 7,03 (дублет, $J = 6,8$ Гц, 2H), 6,96 (синглет, 1H), 6,40 (синглет, 1H), 3,52 (синглет, 3H), 3,26–3,19 (мультиплет, 2H), 1,09 (триплет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Способ синтеза примера соединения А25:



Промежуточное соединение А24 (110 мг, 0,28 ммоль), метанол (15 мл) и палладиевый катализатор на углеродной основе (11 мг) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 25 мл при комнатной температуре и 3 раза заменяли воздушную прослойку водородом. Смесь перемешивали при комнатной температуре и проводили реакцию в течение 16 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (дихлорметан/метанол (о/о) = 10:1) для получения N-этил-6-метил-4-(1-(нафталин-2-ил)этил)-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида ННХ-М63 (37 мг, твердое вещество желтого цвета), выход: 33,5 %. Конечное промежуточное соединение разделяли с помощью SFC с получением А25-Р1 (16 мг) и А25-Р2 (21 мг).

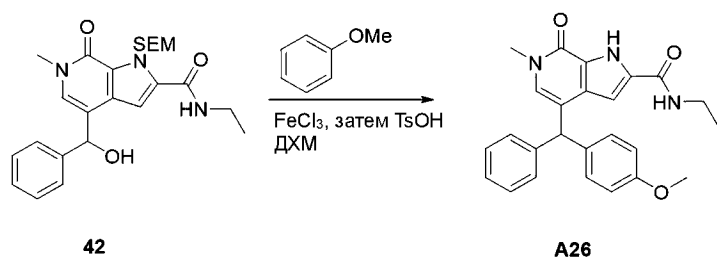
Спектральные данные А25-Р1 следующие:

ВЭЖХ-МС: m/z 400,1 (M+H). ^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 12,11 (синглет, 1H), 8,30 (триплет, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,34 (дублет, $J = 8,4$ Гц, 3H), 7,25–7,08 (мультиплет, 8H), 6,92 (синглет, 1H), 4,37–4,33 (мультиплет, 1H), 3,51 (синглет, 3H), 3,45–3,40 (мультиплет, 2H), 3,30–3,22 (мультиплет, 2H), 1,11 (триплет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Спектральные данные А25-Р2 следующие:

ВЭЖХ-МС: m/z 400,1 (M+H). ^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 8,23 (синглет, 1H), 7,34–7,32 (мультиплет, 2H), 7,24–7,09 (мультиплет, 9H), 6,82 (синглет, 1H), 4,33–4,29 (мультиплет, 1H), 3,49 (синглет, 3H), 3,45 (мультиплет, 2H), 3,29–3,23 (мультиплет, 2H), 1,10 (триплет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

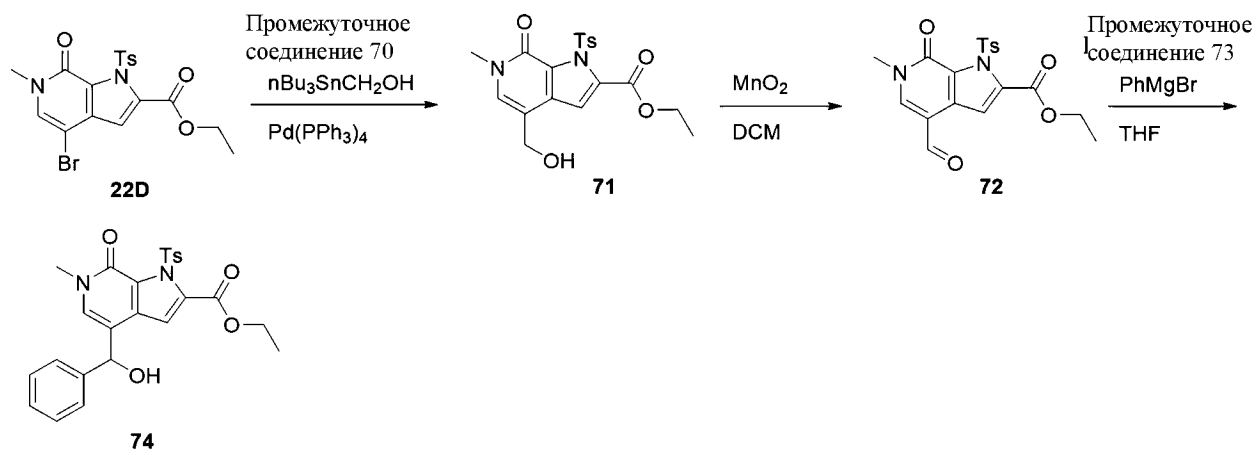
Способ синтеза примера соединения A26



Промежуточное соединение 42 (100 мг, 0,21 ммоль), анизол (70 мг, 0,65 ммоль) и безводный FeCl_3 (4 мг, 0,02 ммоль) последовательно добавляли в одnogорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую безводный дихлорметан (8 мл) при комнатной температуре и проводили реакцию в течение 3 часов при комнатной температуре в защитной атмосфере азота. $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (50 мг, 0,2 ммоль) и анизол (70 мг, 0,65 ммоль) добавляли в систему и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционную смесь концентрировали и разделяли с помощью препаративной ТСХ (ДХМ/МеОН = 10:1) с получением соединения A26 (16 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 7 %.

^1H -ЯМР (d-ДМСО, 400 Гц): 12,17 (синглет, 1H), 8,29–8,26 (мультиплет, 1H), 7,34–7,30 (мультиплет, 2H), 7,24–7,19 (мультиплет, 3H), 7,11 (дублет, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,88 (дублет, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,52 (синглет, 1H), 6,48 (синглет, 1H), 5,54 (синглет, 1H), 3,73 (синглет, 3H), 3,42 (синглет, 3H), 3,27–3,21 (мультиплет, 2H), 1,10 (триплет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Способ синтеза промежуточного соединения 74:



Этап 1: синтез этил-4-(гидроксиметил)-6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (промежуточное соединение 71)

Этил-4-бром-6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилат (промежуточное соединение 22D) (2,0 г, 4,4 ммоль), (трибутилстанил)метанол (промежуточное соединение 70, 2,1 г, 6,6 ммоль) и палладия тетракистрифенилфосфоний (508 мг, 0,44 ммоль) последовательно добавляли в трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл, содержащую 30 мл 1,4-диоксана, трижды замещали воздушную прослойку азотом, нагревали до 80 °С и проводили реакцию в течение ночи. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную систему фильтровали,

концентрировали и разделяли с помощью колоночной хроматографии (этилацетат) с получением продукта 71 (550 мг, выход: 30 %) в виде твердого вещества белого цвета. ВЭЖХ-МС: m/z 405,2 (M+H).

Этап 2: этил-4-формил-6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилат (промежуточное соединение 72)

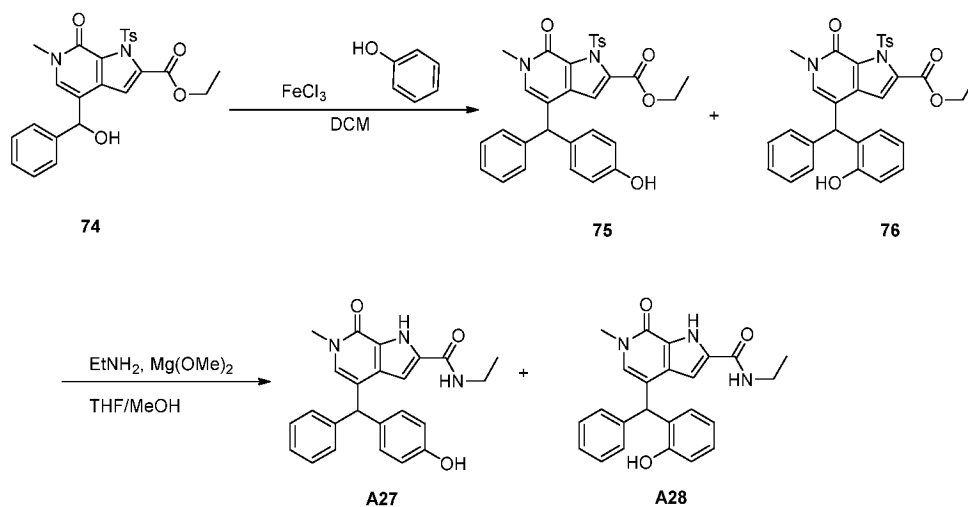
Промежуточное соединение 71 (550 мг, 1,36 ммоль) и марганца диоксид (1,2 г, 13,6 ммоль) при комнатной температуре последовательно добавляли в одnogорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую 20 мл дихлорметана, и проводили реакцию при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор фильтровали и концентрировали для получения промежуточного соединения 72 (475 мг, выход: 86 %) в виде твердого вещества белого цвета.

ВЭЖХ-МС: m/z 403,1 (M+H).

Этап 3: этил-4-(гидрокси(фенил)метил)-6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилат (промежуточное соединение 74)

В трехгорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую 10 мл тетрагидрофурана, добавляли PhMgBr (промежуточное соединение 73) и промежуточное соединение 72 (300 мг, 0,75 ммоль), реакционную систему охлаждали до 0 °С и по каплям добавляли раствор фенилмагниия бромида (3 моль/л, 0,28 мл, 0,825 ммоль) в защитной атмосфере азота. После добавления смесь выдерживали при комнатной температуре в течение одного часа для завершения реакции. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор гасили с помощью насыщенного водного раствора аммония хлорида, экстрагировали этилацетатом, органическую фазу промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, концентрировали и разделяли с помощью препаративной ТСХ (дихлорметан/метанол (о/о) = 15/1) с получением промежуточного соединения 74 (300 мг, выход 83 %) в виде твердого вещества белого цвета.

Способ синтеза примеров соединений A27 и A28



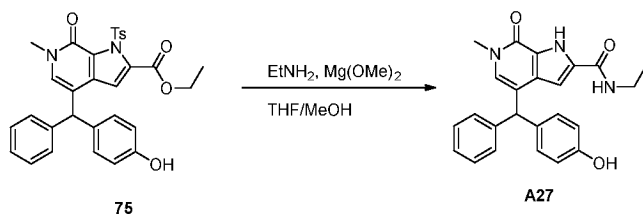
Этап 1: синтез этил-4-((4-гидроксифенил)(фенил)метил)-6-метил-7-оксо-1-толил-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (75) и этил-4-((2-гидроксифенил)(фенил)метил)-6-метил-7-оксо-1-толил-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (пр

омежуточное соединение 76)

Промежуточное соединение 74 (200 мг, 0,42 ммоль), фенол (40 мг, 0,45 ммоль), железа хлорид (6,7 мг, 0,021 ммоль) и 6 мл дихлорметана последовательно добавляли в одnogорлую колбу вместимостью 50 мл при комнатной температуре и проводили реакцию в течение двух часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор разбавляли водой, дважды экстрагировали дихлорметаном, органическую фазу собирали, промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрия сульфатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 1:1) с получением промежуточного соединения 75 (80 мг, твердое вещество белого цвета) и промежуточного соединения 76 (30 мг, твердое вещество оранжевого цвета).

ВЭЖХ-МС: m/z 557,2 (M+H).

Способ синтеза примера соединения A27:

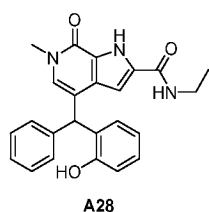


Промежуточное соединение 75 (80 мг, 0,144 ммоль), раствор этиламина в тетрагидрофуране (0,58 мл, 1,151 ммоль) и 7 % раствор магния метоксида (37 мг, 0,432 ммоль) последовательно добавляли в герметичную емкость вместимостью 100 мл при комнатной температуре и проводили реакцию при 55 °С в течение 15 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали досуха, а неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением продукта A27 (16 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 27,7 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 402,3 (M+H). ¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 12,20 (синглет, 1H), 9,34 (синглет, 1H), 8,33 (мультиплет, 1H), 7,36–7,23 (мультиплет, 5H), 7,04 (дублет, J = 8,4 Гц, 2H), 6,75 (дублет, J = 8,8 Гц, 2H), 6,57 (синглет, 1H), 6,52 (синглет, 1H), 5,53 (синглет, 1H), 3,47 (синглет, 3H), 3,30–3,27 (мультиплет, 2H), 1,17–1,14 (мультиплет, 3H).

Пример соединения A28:

Использовали способ, аналогичный способу A27, и промежуточное соединение 75 заменяли промежуточным соединением 76 в качестве исходного материала для синтеза соединения A28, 3 мг, твердого вещества белого цвета, выход: 13,8 %.

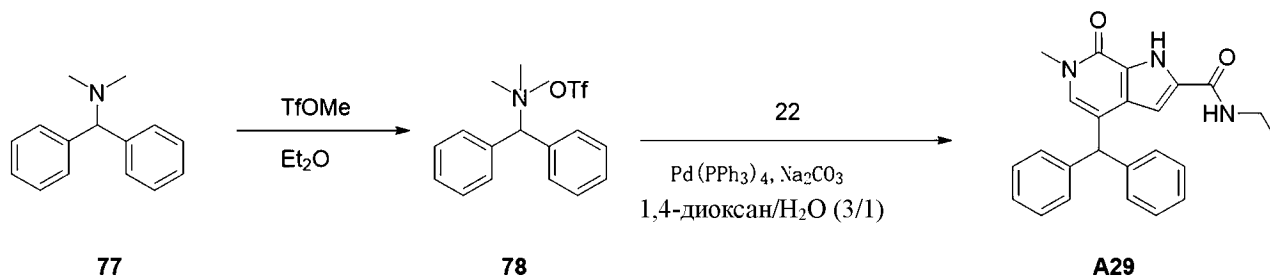


Спектральные данные A28 следующие:

ВЭЖХ-МС: m/z 402,2 (M+H).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 7,20–7,17 (мультиплет, 2H), 7,12 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,06 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 2H), 6,98–6,96 (мультиплет, 1H), 6,73–6,69 (мультиплет, 2H), 6,65–6,63 (мультиплет, 1H), 6,58 (синглет, 1H), 6,26 (синглет, 1H), 5,87 (синглет, 1H), 3,39 (синглет, 3H), 3,26–3,23 (мультиплет, 2H), 1,09–1,05 (мультиплет, 3H).

Способ синтеза примера соединения A29:



Этап 1: дифенилметилтриметил-1,4-азатрифторметансульфонат (промежуточное соединение 78)

Промежуточное соединение 77 (900 мг, 4,26 ммоль) и метилтрифторсульфонат (699 мг, 4,26 ммоль) последовательно добавляли при 0 °С в одногорлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл, содержащую 10 мл безводного диэтилового эфира, и реакционную систему перемешивали при 0 °С в течение 3 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, смесь фильтровали и фильтрационный осадок промывали безводным диэтиловым эфиром с получением продукта 78 (500 мг, выход: 31 %) в виде твердого вещества белого цвета.

ВЭЖХ-МС: m/z 375,1 (M-OTf).

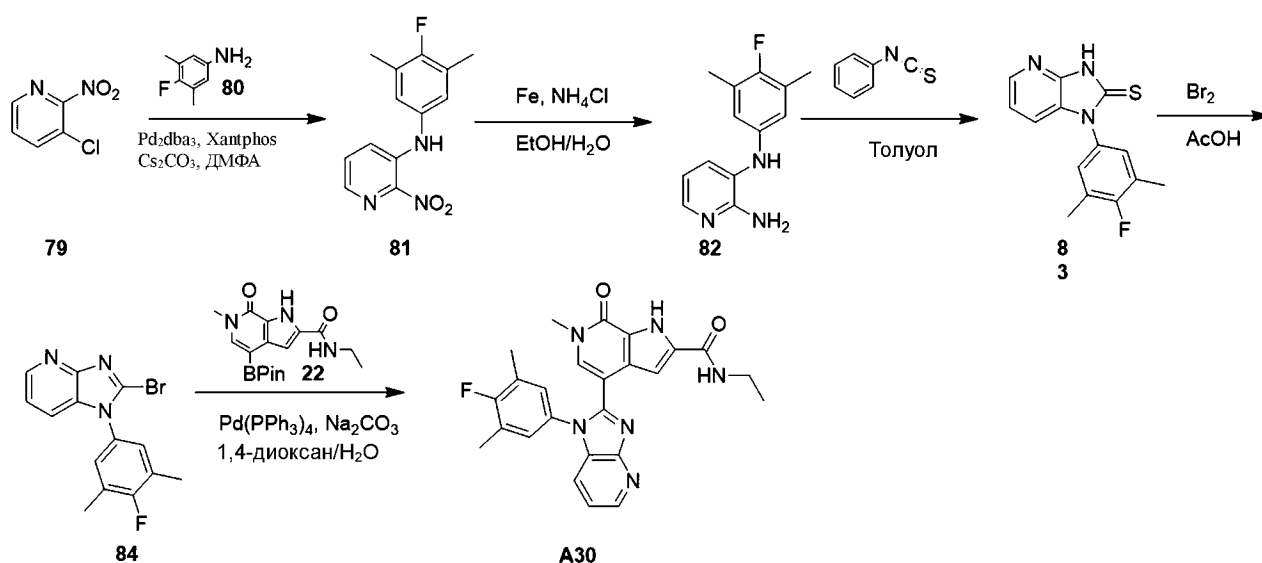
Этап 2: 4-дифенилметил-N-этиламино-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пирин-2-карбоксамид (A29)

Промежуточное соединение 78 (100 мг, 0,26 ммоль) и промежуточное соединение 22 (120 мг, 0,34 ммоль), натрия карбонат (57 мг, 1,57 ммоль) и каталитическое количество $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ последовательно добавляли в трехгорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую смешанный растворитель диоксан/вода (о/о) = 3/1 (5 мл) при комнатной температуре, и проводили реакцию при 70 °С в течение 3 часов в защитной атмосфере азота. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционный раствор разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором натрия хлорида, высушивали над безводным натрием сульфатом, фильтровали, концентрировали и подвергали препарированию. ТСХ (ДХМ/MeOH (о/о) = 15/1) с получением промежуточного соединения A29 (45 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 45 %.

Спектральные данные A29 следующие:

^1H -ЯМР ($d\text{-DMF}$ SO, 400 Гц): 12,23 (синглет, 1H), 8,35–8,32 (мультиплет, 1H), 7,39–7,35 (мультиплет, 4H), 7,30–7,25 (мультиплет, 6H), 6,58 (синглет, 1H), 6,55 (синглет, 1H), 5,65 (синглет, 1H), 3,43 (синглет, 3H), 3,31–3,24 (мультиплет, 2H), 1,15 (триплет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Способ синтеза примера соединения A30:



Этап 1: синтез N-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-2-нитропиридин-3-амина (промежуточное соединение 81)

Промежуточное соединение 79 (500 мг, 3,15 ммоль), 4-фтор-3,5-диметиланилин (438 мг, 3,15 ммоль), 4,5-бисдифенилфосфин-9,9-диметилксантен (365 мг, 0,63 ммоль), трис(дифенилиденацетон)дипалладий (289 мг, 0,315 ммоль), цезия карбонат (2054 мг, 6,3 ммоль) и N,N-диметилацетамид (20 мл) последовательно добавляли в сухую круглодонную колбу вместимостью 50 мл при комнатной температуре, нагревали до 100 °С и выдерживали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (трижды по 200 мл), органические фазы объединяли, промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида (300 мл), высушивали над безводным натрия сульфатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Концентрат подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 5:1) для получения N-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-2-нитро-пиридин-3-амина (промежуточное соединение 81) (200 мг, твердое вещество желтого цвета), выход: 24,0 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 262,0 (M+H).

Этап 2: синтез N-3-(4-фтор-3,5-диметилфенил)пиридин-2,3-диамина (промежуточное соединение 82)

Промежуточное соединение 81 (370 мг, 1,42 ммоль), железный порошок (397,6 мг, 7,1 ммоль), аммония хлорид (383,4 мг, 7,1 ммоль), этанол (20 мл) и воду (5 мл) последовательно добавляли в сухую круглодонную колбу вместимостью 50 мл при 0 °С и перемешивали полученный раствор при 70 °С в течение 2 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Концентрат подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 2:1) для получения N-3-(4-фтор-3,5-диметилфенил)пиридин-2,3-диамина (промежуточное соединение 82) (200 мг, твердое вещество бледно-желтого цвета), выход: 60,9 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 232,1 (M+H).

Этап 3: синтез 1-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-тиона (промежуточное соединение 83)

Промежуточное соединение 82 (180 мг, 0,78 ммоль), фенил тиоизоцианат (212 мг, 1,56 ммоль) и толуол (10 мл) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 25 мл при комнатной температуре, нагревали до 120 °C и перемешивали полученный раствор в течение 16 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали, фильтрационный осадок высушивали при пониженном давлении для получения 1-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-тиона (промежуточное соединение 83) (120 мг, твердое вещество коричневого цвета), выход: 56,3 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 274,2 (M+H).

Этап 4: синтез 2-бром-1-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (промежуточное соединение 84)

В сухую одnogорлую колбу вместимостью 100 мл при комнатной температуре последовательно добавляли промежуточное соединение 83 (120 мг, 0,34 ммоль), гидробромовую кислоту (86 мг, 0,51 ммоль, 48 % раствор), бром (218 мг, 1,36 ммоль) и уксусную кислоту (15 мл), перемешивали полученный раствор на ледяной бане и проводили реакцию в течение 2 часов. После завершения реакции добавляли воду (20 мл) и аммиака гидрат (30 мл), смесь экстрагировали этилацетатом (трижды по 50 мл). Органическую фазу собирали, высушивали над безводным натрия сульфатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и проводили колоночную хроматографию (дихлорметан/метанол = 20:1) для получения 2-бром-1-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (промежуточное соединение 84) (64 мг, твердое вещество желтого цвета), выход: 42,8 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 320,1 (M+H).

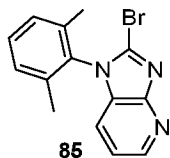
Этап 5: синтез N-этил-4-(1-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамида (A30)

Промежуточное соединение 84 (50 мг, 0,16 ммоль), N-этил-6-метил-7-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид (65 мг, 0,18 ммоль), палладия тетракистрифенилфосфин (19 мг, 0,016 ммоль), натрия карбонат (34 мг, 0,32 ммоль), диоксан (6 мл) и воду (1,5 мл) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 25 мл при комнатной температуре. Смесь нагревали до 100 °C, перемешивали и проводили реакцию в течение 2 часов. После завершения реакции растворитель концентрировали при пониженном давлении, и очищали концентрат с помощью препаративной тонкослойной хроматографии для получения N-этил-4-(1-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамида (A30) (34 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 45,9 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 459,3 (M+H), ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,41 (синглет, 1H), 8,50 (дублет, $J = 3,7$ Гц, 1H), 8,4–8,39 (мультиплет, 1H), 7,65 (дублет, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,34–7,24 (мультиплет, 5H), 3,37 (синглет, 3H), 3,30–3,23 (мультиплет, 2H), 2,28 (синглет, 6H), 1,13

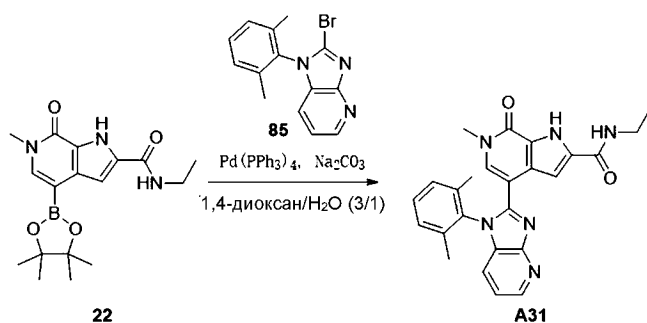
(триплет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Способ синтеза промежуточного соединения 85



Промежуточное соединение 85 синтезировали тем же способом, что и промежуточное соединение 84, с заменой промежуточного соединения 80 на 3,5-диметиланилин.

Способ синтеза примера соединения A31:

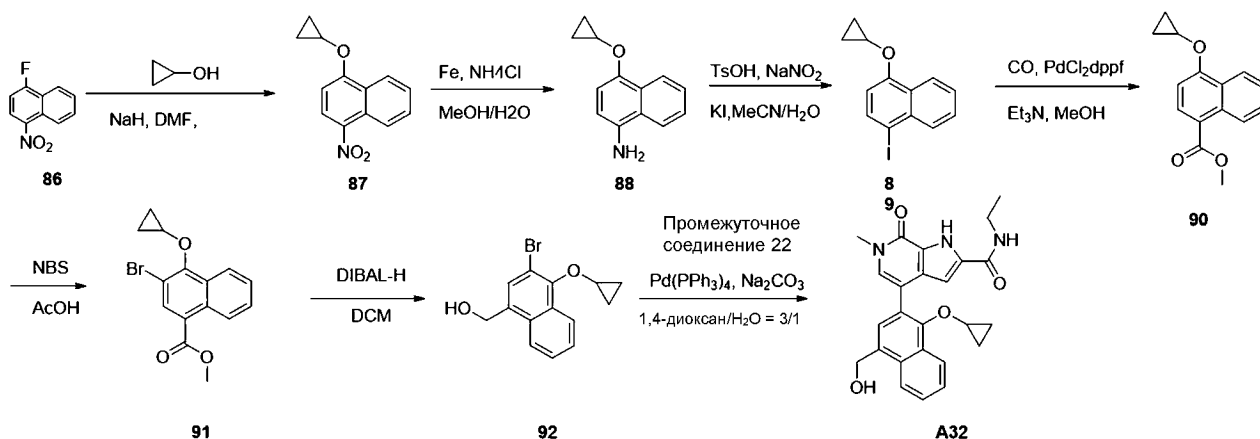


Промежуточное соединение 22 (750 мг, 2,17 ммоль), промежуточное соединение 85 (788 мг, 2,61 ммоль), 1,4-диоксан (6 мл), воду (2 мл), тетракис(трифенилфосфин)палладий (251 мг, 0,22 ммоль) и натрия карбонат (576 мг, 5,43 ммоль) последовательно добавляли в одnogорлую колбу вместимостью 25 мл при комнатной температуре, нагревали до 103 °С и проводили реакцию в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол (о/о) = 20:1) с получением 4-(1-(2,6-диметилфенил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)-N-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамида (A31) (315 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 32,90 %.

Спектральные данные примера соединения A31 следующие: ВЭЖХ-МС: m/z 441,2 (M+H).

^1H -ЯМР (MeOD, 400 МГц): 12,38 (синглет, 1H), 8,51 (мультиплет, 1H), 8,45–8,42 (мультиплет, 1H), 7,66–7,64 (мультиплет, 1H), 7,32–7,27 (мультиплет, 2H), 7,22–7,21 (дублет, $J = 4,4$ Гц, 1H), 7,19–7,18 (дублет, $J = 4,4$ Гц, 1H), 7,13 (мультиплет, 1H), 3,37 (синглет, 3H), 3,29–3,25 (мультиплет, 2H), 2,31 (синглет, 6H), 1,14 (триплет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Способ синтеза примера соединения A32



Этап 1: синтез 1-циклопропокси-4-динитронафталина (промежуточное соединение 87)

Натрия гидрид (132 мг, 3,31 ммоль) добавляли в трехгорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую сухой N,N-диметилформамид (10 мл), охлаждали до 0 °С, затем медленно добавляли раствор промежуточного соединения 86 (160 мг, 2,76 ммоль) в N,N-диметилформамиде и проводили реакцию при 0 °С в течение 30 минут. Раствор циклопропанола (580 мг, 3,03 ммоль) в N,N-диметилформамиде медленно добавляли и проводили реакцию в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, систему гасили насыщенным раствором аммония хлорида, разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, органическую фазу промывали насыщенным раствором натрия хлорида, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 10:1) с получением промежуточного соединения 87 (500 мг, твердое вещество желтого цвета), выход: 60 %.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 8,77 (дублет, J = 8,8 Гц, 1H), 8,42 (дублет, J = 8,8 Гц, 1H), 8,28 (дублет, J = 8,4 Гц, 1H), 7,75–7,71 (мультиплет, 1H), 7,59–7,55 (мультиплет, 1H), 7,23 (дублет, J = 8,8 Гц, 1H), 4,04–3,99 (мультиплет, 1H), 0,98–0,93 (мультиплет, 4H).

Этап 2: синтез 4-циклопропоксинафтил-1-амина (промежуточное соединение 88)

Промежуточное соединение 87 (100 мг, 0,436 ммоль), восстановленный железный порошок (122 мг, 2,18 ммоль) и аммония хлорид (128 мг, 2,40 ммоль) последовательно добавляли в одногорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую смесь метанол/вода (о/о, 7:1) при комнатной температуре и проводили реакцию при 70 °С в течение 2 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор фильтровали, а фильтрат разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным раствором натрия хлорида, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, концентрировали и очищали методом препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 10:1) для получения промежуточного соединения 88 (60 мг, твердое вещество коричневого цвета), выход: 86 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 200,1 (M-H₂O);

Этап 3: синтез 1-циклопропокси-4-йодонафталина (промежуточное соединение 89)

Промежуточное соединение 88 (140 мг, 0,703 ммоль) и п-толуолсульфоновой кислоты моногидрат (400 мг, 2,1 ммоль) последовательно добавляли в одnogорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую ацетонитрил (5 мл), при комнатной температуре и затем перемешивали полученный раствор при 0 °С в течение 10 минут. Водный раствор натрия нитрита (97 мг, 1,41 ммоль) и калия йодида (291 мг, 1,75 ммоль) добавляли по каплям и реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор разбавляли водой и проводили экстракцию этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным раствором натрия хлорида, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, концентрировали и очищали методом препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 10:1) для получения промежуточного соединения 89 (100 мг, бесцветная маслянистая жидкость), выход: 46 %.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 8,14 (дублет, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,02–7,95 (мультиплет, 2H), 7,58–7,54 (мультиплет, 1H), 7,49–7,45 (мультиплет, 1H), 6,98 (дублет, *J* = 8,4 Гц, 1H), 3,90–3,87 (мультиплет, 1H), 0,88–0,87 (мультиплет, 4H).

Этап 4: синтез метил-4-циклопропокси-1-нафтоата (промежуточное соединение 90)

Промежуточное соединение 89 (100 мг, 0,322 ммоль), триэтиламин (0,13 мл, 0,967 ммоль) и палладия 1,1'-бисдифенилфосфиноферроцен дихлорид (20 мг) последовательно добавляли в одnogорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую метанол (5 мл), при комнатной температуре, а затем перемешивали полученный раствор при 70 °С в атмосфере углерода монооксида в течение 2 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали и очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 5:1) для получения промежуточного соединения 90 (80 мг, бесцветная маслянистая жидкость), выход: 100 %.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 9,01 (дублет, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,26–8,22 (мультиплет, 2H), 7,63–7,59 (мультиплет, 1H), 7,51–7,48 (мультиплет, 1H), 7,20 (дублет, *J* = 8,0 Гц, 1H), 3,99–3,97 (мультиплет, 4H), 0,92–0,91 (мультиплет, 4H).

Этап 5: синтез метил-3-бром-4-циклопропокси-1-нафтоата (промежуточное соединение 91)

Промежуточное соединение 90 (77 мг, 0,318 ммоль) и N-бромсукцинимид (62 мг, 0,35 ммоль) при комнатной температуре последовательно добавляли в одnogорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую ледяную уксусную кислоту (5 мл), и перемешивали полученный раствор при 70 °С в течение 2 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор разбавляли водой и проводили экстракцию этилацетатом. Органическую фазу последовательно промывали насыщенным раствором натрия бикарбоната, водой и насыщенным раствором натрия хлорида, высушивали над безводным натрия сульфатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 5:1) для получения промежуточного соединения 91 (60 мг, бесцветная маслянистая жидкость), выход: 67 %.

ВЭЖХ-МС: *m/z* 321,1, 323,1 (M+H).

Этап 6: синтез (3-бром-4-циклопропилнафталин-1-ил)метанола (промежуточное соединение 92)

Промежуточное соединение 91 (80 мг, 0,25 ммоль) и тетрагидрофуран (2 мл) последовательно добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 25 мл при комнатной температуре и 3 раза заменяли воздушную прослойку азотом. Систему охлаждали до 0 °С и медленно по каплям добавляли диизобутилалюминия гидрид (0,33 мл, 0,50 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре и проводили реакцию в течение 16 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором аммония хлорида и проводили экстракцию дихлорметаном (дважды по 20 мл). Органическую фазу собирали, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (3-бром-4-циклопропилнафталин-1-ил)метанола (промежуточное соединение 92) (50 г, жидкость желтого цвета), выход: 68,47 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 275,0 (M-H₂O).

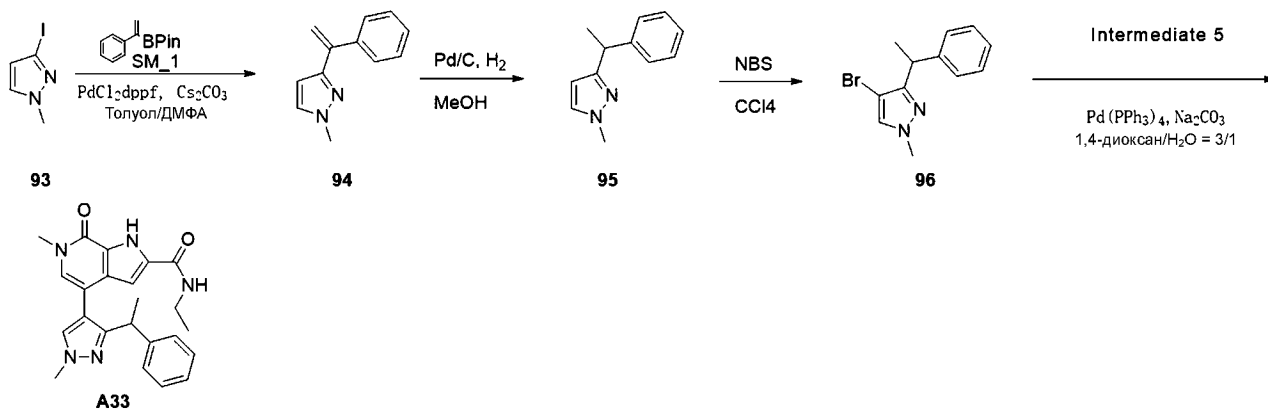
Этап 7: синтез 4-(1-циклопропил-4-(гидроксиметил)нафталин-2-ил)-N-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (A32)

Промежуточное соединение N-этил-6-метил-7-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (40 мг, 0,12 ммоль), промежуточное соединение 22 (50 мг, 0,17 ммоль), 1,4-диоксан (3 мл), воду (1 мл), палладия тетракистрифенилфосфин (13 мг, 0,01 ммоль) и натрия карбонат (31 мг, 0,22 ммоль) последовательно добавляли в сухую одногорлую колбу вместимостью 25 мл, нагревали до 100 °С и проводили реакцию в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью высокоэффективной жидкофазной обращенно-препаративной хроматографии с получением 4-(1-циклопропил-4-(гидроксиметил)нафталин-2-ил)-N-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (A32) (13 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 26,0 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 432,1 (M+H).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 12,03 (синглет, 1H), 8,10 (триплет, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,89–7,85 (мультиплет, 2H), 7,35–7,33 (мультиплет, 2H), 7,30 (синглет, 1H), 7,19 (синглет, 1H), 6,53 (дублет, $J = 2,0$ Гц, 1H), 5,08–5,05 (мультиплет, 1H), 4,71 (дублет, $J = 4,8$ Гц, 2H), 3,43–3,39 (мультиплет, 1H), 3,76 (синглет, 3H), 3,02–2,97 (мультиплет, 2H), 0,86 (триплет, $J = 7,2$ Гц, 2H), 0,27 (триплет, $J = 7,2$ Гц, 2H), 0,05–0,00 (мультиплет, 2H).

Способ синтеза примера соединения A33



Этап 1: синтез 1-метил-3-(1-фенилвинил)-1H-пиразола (промежуточное соединение 94)

Промежуточное соединение 93 (199 мг, 0,956 ммоль), промежуточное соединение 1-стирилбороновый эфир пинаколовой кислоты (200 мг, 0,869 ммоль), толуол/ДМФА (5 мл, о/о, 20:1), палладия 1,1'-бисдифенилфосфиноферроцен дихлорид (10 мг, 0,01 ммоль) и цезия карбонат (424 мг, 1,3 ммоль) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 25 мл при комнатной температуре, нагревали до 100 °С и проводили реакцию в защитной атмосфере азота в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток использовали для получения промежуточного соединения 94 (100 мг, маслянистая жидкость желтого цвета), выход: 63 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 185,2 (M+H).

Этап 2: синтез 1-метил-3-(1-фенилэтил)-1H-пиразола (промежуточное соединение 95)

Промежуточное соединение 94 (30 мг, 0,09 ммоль) и палладиевый катализатор на углеродной основе (20 мг) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 25 мл при комнатной температуре и проводили реакцию в течение ночи в защитной атмосфере водорода при комнатной температуре. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении для получения промежуточного соединения 95 (100 мг, неочищенный продукт).

ВЭЖХ-МС: m/z 187,2 (M+H).

Этап 3: синтез 4-бром-1-метил-3-(1-фенилэтил)-1H-пиразола (промежуточное соединение 96)

Промежуточное соединение 95 (90 мг, 0,48 ммоль), промежуточное соединение N-бромсукцинимид (94 мг, 0,532 ммоль) и тетрахлорметан (5 мл) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 25 мл и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор фильтровали, а фильтрат концентрировали и разделяли с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 10:1) для получения промежуточного соединения 96 (80 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 63 %.

^1H -ЯМР (MeOD, 400 МГц): 7,32–7,25 (мультиплет, 5H), 7,19–7,15 (мультиплет, 1H), 4,23–

4,18 (мультиплет, 2H), 3,86 (синглет, 3H), 1,65 (дублет, $J = 7,6$ Гц, 3H).

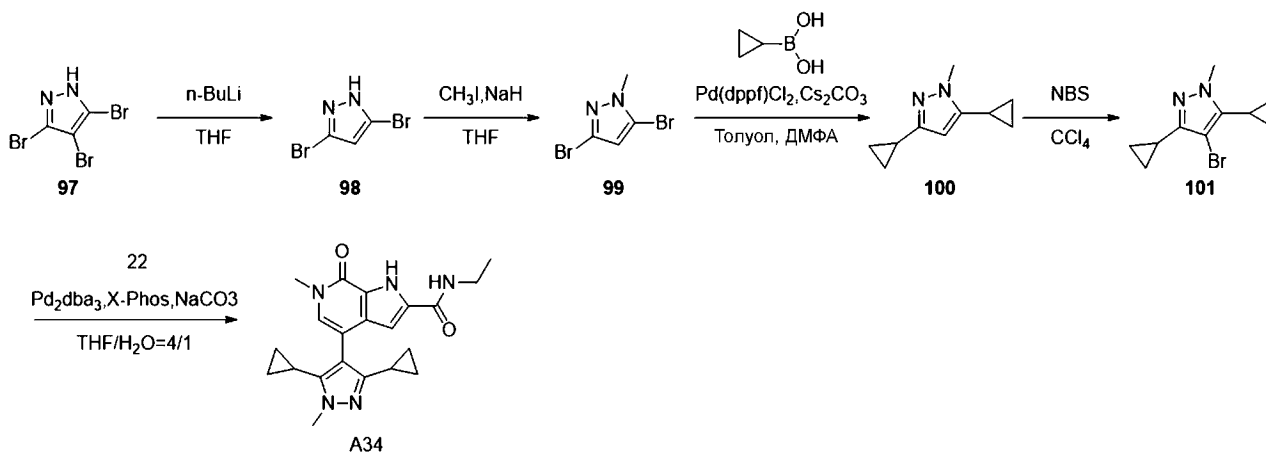
Этап 4: синтез N-этил-6-метил-4-(1-метил-3-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-4-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3c]пиридин-2-карбоксамида (A33)

Промежуточное соединение 96 (30 мг, 0,09 ммоль), промежуточное соединение 5 (46 мг, 0,17 ммоль), 1,4-диоксан (3 мл), воду (1 мл), тетракис(трифенилфосфин)палладий (10 мг, 0,01 ммоль) и натрия карбонат (23 мг, 0,22 ммоль) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 25 мл при комнатной температуре, нагревали до 100 °С и проводили реакцию в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью высокоэффективной жидкофазной обращенно-препаративной хроматографии с получением N-этил-6-метил-4-(1-метил-3-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-4-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3c] пиридин-2-карбоксамида (A33) (5 мг, твердое вещество коричневого цвета), выход: 14,26 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 404,3 (M+H).

^1H -ЯМР (MeOD, 400 МГц): 7,68 (синглет, 1H), 7,19–7,15 (мультиплет, 2H), 7,11–7,06 (мультиплет, 3H), 6,75 (синглет, 1H), 6,51 (синглет, 1H), 4,20–4,16 (мультиплет, 1H), 3,97 (синглет, 3H), 3,44 (синглет, 3H), 3,42–3,36 (мультиплет, 2H), 1,60 (дублет, $J = 7,6$ Гц, 3H), 1,23–1,20 (мультиплет, 3H).

Способ синтеза примера соединения A34



Этап 1: синтез 3,5-дибром-1H-пиразола (промежуточное соединение 98)

Промежуточное соединение 97 (2,00 г, 6,56 ммоль) и тетрагидрофуран (30 мл) последовательно добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 100 мл при комнатной температуре. Систему охлаждали до –78 °С и медленно добавляли н-бутиллитий (2,5 М раствор, 5,25 мл, 13,12 ммоль), затем перемешивали полученный раствор при –78 °С и проводили реакцию в течение 30 минут. В реакционную систему медленно добавляли смесь метанол/тетрагидрофуран = 2:3 (10 мл), затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали полученный раствор в течение 1,5 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли 25 мл этилацетата и промывали 3 мл 0,5 моль/мл водного раствора хлористоводородной кислоты. Органическую фазу собирали, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, а фильтрат концентрировали при

пониженном давлении с получением 3,5-дибром-1H-пиразола (промежуточное соединение 98) (1,33 г, твердое вещество желтого цвета), выход: 89,73 %.

¹H-ЯМР (DMSO, 400 МГц): 6,18 (синглет, 1H).

Этап 2: синтез 3,5-дибром-1-метил-1H-пиразола (промежуточное соединение 99)

Натрия гидрид (60 % (м/м), 353 мг, 8,83 ммоль), тетрагидрофуран (20 мл) и промежуточное соединение 98 (1,33 г, 5,89 ммоль) последовательно добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 50 мл при 0 °С и перемешивали полученный раствор при 0 °С в течение 30 минут. Добавляли йодметан (0,55 мл, 8,83 ммоль), перемешивали полученный раствор при комнатной температуре и проводили реакцию в течение 2 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, смесь переливали в 50 мл воды и проводили экстракцию этилацетатом (дважды по 20 мл). Органическую фазу собирали, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 5:1) для получения 3,5-дибромо-1-метил-1H-пиразола (промежуточное соединение 99) (630 мг, маслянистая жидкость желтого цвета), выход: 44,60 %.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 6,30 (синглет, 1H), 3,85 (синглет, 3H).

Этап 3: синтез 3,5-дициклопропил-1-метил-1H-пиразола (промежуточное соединение 100)

Промежуточное соединение 99 (530 мг, 2,21 ммоль), толуол (25 мл), N,N-диметилформамид (2,5 мл), циклопропилбороновую кислоту (569 мг, 6,63 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (323 мг, 0,44 ммоль) и цезия карбонат (2880 мг, 8,84 ммоль) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 100 мл при комнатной температуре, нагревали до 100 °С и проводили реакцию в течение 3 часов. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 3:1) для получения 3,5-дициклопропил-1-метил-1H-пиразола (промежуточное соединение 100) (160 мг, твердое вещество желтого цвета), выход: 44,64 %.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 5,47 (синглет, 1H), 3,80 (синглет, 3H), 1,88–1,71 (мультиплет, 1H), 1,69–1,59 (мультиплет, 1H), 0,94–0,83 (мультиплет, 4H), 0,67–0,61 (мультиплет, 4H).

Этап 4: синтез 4-бром-3,5-дициклопропилметил-1-метил-1H-пиразола (промежуточное соединение 101)

Промежуточное соединение 100 (160 мг, 0,99 ммоль), тетрахлорид углерода (3 мл) и N-бромсукцинимид (176 мг, 0,99 ммоль) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 25 мл при комнатной температуре, перемешивали полученный раствор также при комнатной температуре и проводили реакцию в течение 16 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакцию смесь переливали в 20 мл воды и проводили экстракцию этилацетатом (дважды по 100 мл). Органическую фазу собирали, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4-бром-3,5-дициклопропилметил-1-метил-1H-пиразола (промежуточное соединение 101) (160 мг, твердое вещество желтого цвета), выход: 67,28 %.

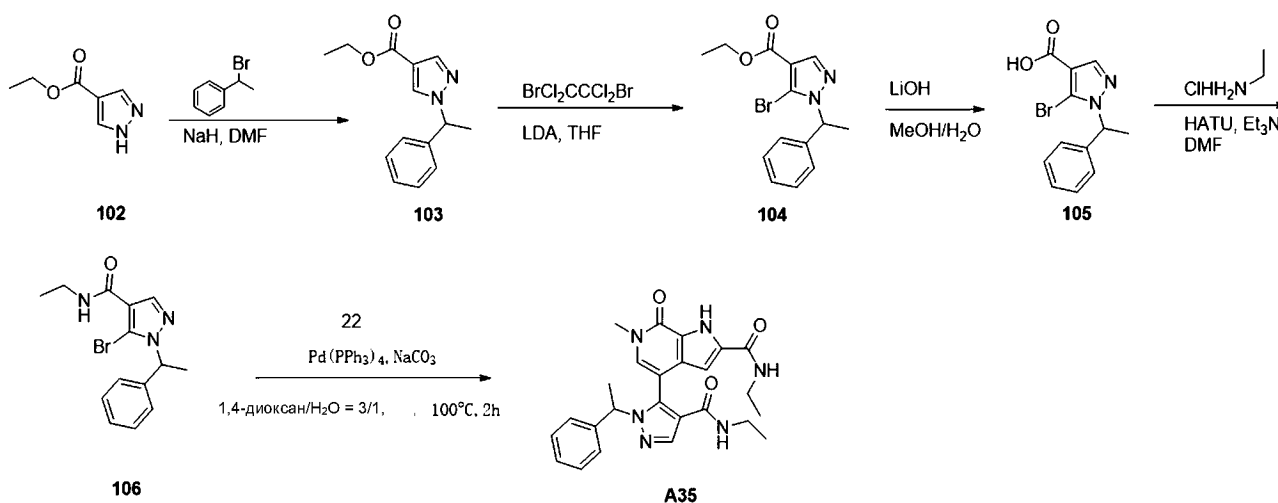
¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 3,80 (синглет, 3H), 1,85–1,79 (мультиплет, 1H), 1,62–1,57 (мультиплет, 1H), 1,02–0,98 (мультиплет, 2H), 0,90–0,84 (мультиплет, 6H).

Этап 5: синтез 4-(3,5-дидициклопропил-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (A34)

Промежуточное соединение 101 (100 мг, 0,29 ммоль), промежуточное соединение 5 (70 мг, 0,29 ммоль), тетрагидрофуран (4 мл), воду (1 мл), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (27 мг, 0,03 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2,4,6-триизопропилбифенил (14 мг, 0,03 ммоль) и натрия карбонат (123 мг, 1,16 ммоль) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 25 мл при комнатной температуре, нагревали до 75 °С и проводили реакцию в течение 16 часов. После завершения реакции реакционную смесь очищали с помощью высокоэффективной жидкофазной обращенно-препаративной хроматографии с получением 4-(3,5-дидициклопропил-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (A34) (4,1 мг, твердое вещество коричневого цвета), выход: 3,72 %.

ВЭЖХ-МС: *m/z* 380,3 (M+H). ¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): 7,11 (синглет, 1H), 6,78 (синглет, 1H), 3,88 (синглет, 3H), 3,68 (синглет, 3H), 3,41–3,36 (мультиплет, 2H), 1,83–1,79 (мультиплет, 1H), 1,69–1,65 (мультиплет, 1H), 1,20 (триплет, *J* = 7,2 Гц, 3H), 0,78–0,76 (мультиплет, 6H), 0,42–0,34 (мультиплет, 2H).

Способ синтеза примера соединения A35:



Этап 1: синтез этил-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (промежуточное соединение 103)

NaH (342 мг, 8,56 ммоль) и безводный N,N-диметилформамид (15 мл) добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 50 мл при комнатной температуре, затем охлаждали до 0 °С и добавляли раствор промежуточного соединения 102 (1,0 г, 7,14 ммоль) в N,N-диметилформамиде и проводили реакцию в течение 30 минут при этой температуре. К полученному раствору добавляли раствор (1-бромэтил)бензола (1,58 г, 8,56 ммоль) в N,N-диметилформамиде и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, систему гасили

насыщенным раствором аммония хлорида, разбавляли водой и проводили экстракцию этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным раствором натрия хлорида, высушивали над безводным натрием сульфатом, фильтровали, концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 10:1) для получения промежуточного соединения 103 (1,7 г, твердое вещество белого цвета), выход: 99 %.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 7,93 (синглет, 1H), 7,89 (синглет, 1H), 7,37–7,26 (мультиплет, 3H), 7,23–7,21 (мультиплет, 2H), 5,53–5,49 (мультиплет, 1H), 4,30–4,24 (мультиплет, 2H), 1,90 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,35–1,31 (мультиплет, 3H).

Этап 2: синтез этил-5-бром-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (промежуточное соединение 104)

Промежуточное соединение 103 (100 мг, 0,409 ммоль) и безводный ТГФ добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 50 мл при комнатной температуре, охлаждали до -78°C , затем медленно добавляли *n*-бутиллитий (0,256 мл, 0,409 ммоль) и проводили реакцию в течение 60 минут при этой температуре. Медленно добавляли раствор 1,1,2,2-тетрахлор-1,2-дибромэтана (147 мг, 0,45 ммоль) в тетрагидрофуране и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, систему гасили насыщенным раствором аммония хлорида, разбавляли водой и проводили экстракцию этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным раствором натрия хлорида, высушивали над безводным натрием сульфатом, фильтровали, концентрировали и очищали методом препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 10:1) для получения промежуточного соединения 104 (1,7 г, маслянистая жидкость желтого цвета), выход: 38 %.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 7,95 (мультиплет, 1H), 7,27–7,17 (мультиплет, 5H), 5,72–5,67 (мультиплет, 1H), 4,26–4,21 (мультиплет, 2H), 1,85 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,29–1,25 (мультиплет, 3H).

Этап 3: синтез 5-бром-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 105)

Промежуточное соединение 104 (1,8 г, 5,59 ммоль), лития гидроксид (441 мг, 11,2 ммоль), 15 мл метанола и 5 мл воды последовательно добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 50 мл при комнатной температуре и проводили реакцию в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, метанол удаляли из системы с помощью роторного испарителя, добавляли небольшое количество воды, и корректировали pH до 3–4 с использованием 4 моль хлористоводородной кислоты. Смесь фильтровали и высушивали для получения промежуточного соединения 105 (1,6 г, твердое вещество белого цвета), выход: 88 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 295,0 ($\text{M}+\text{H}$).

Этап 4: синтез 5-бром-N-этил-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-4-карбоксиамида (промежуточное соединение 106)

Промежуточное соединение 105 (1,6 г, 5,4 ммоль), 2-(7-оксобензотриазол)-N,N,N',N'-

тетраметилмочевины гексафторфосфат (2,46 г, 6,5 ммоль), триэтиламин (1,64 г, 16 ммоль) и этиламина гидрохлорид (570 мг, 7,0 ммоль) последовательно добавляли в одnogорлую колбу вместимостью 100 мл, содержащую 20 мл N,N-диметилформамида, при комнатной температуре и проводили реакцию в течение двух часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор разбавляли водой, дважды экстрагировали этилацетатом, органическую фазу собирали, промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрия сульфатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 3:1) для получения промежуточного соединения 106 (1,6 г, твердое вещество желтого цвета), выход: 91,7 %.

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): 7,98 (синглет, 1H), 7,33–7,21 (мультиплет, 5H), 5,87–5,82 (мультиплет, 1H), 3,37–3,31 (мультиплет, 2H), 1,88 (дублет, $J = 6,0$ Гц, 3H), 1,20–1,17 (мультиплет, 3H).

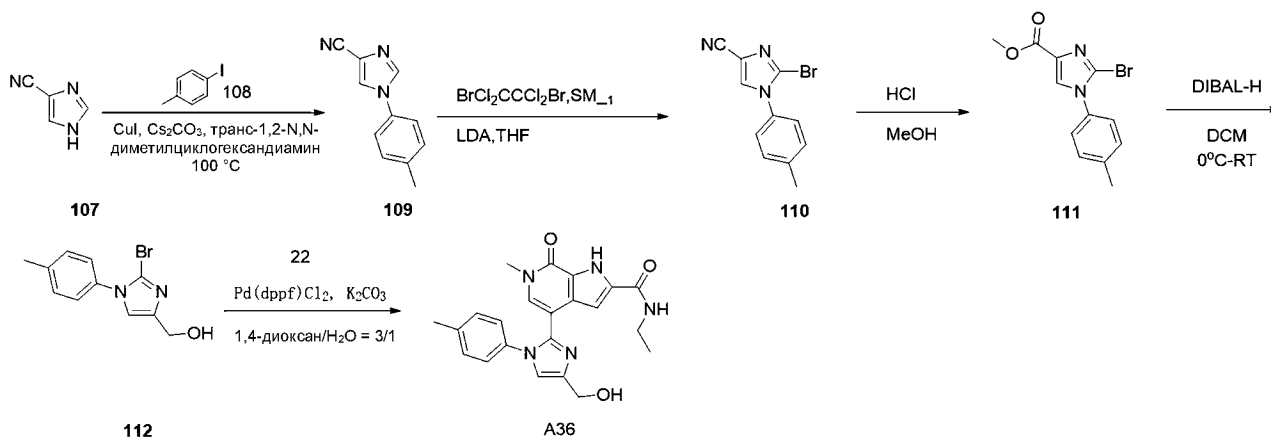
Этап 5: синтез N-этил-4-(4-(этилкарбамоил)-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-5-ил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (A35)

N-Этил-6-метил-7-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо-ролан-2-ил)-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбокса-мид (промежуточное соединение 22, 30 мг, 0,09 ммоль), промежуточное соединение 106 (56 мг, 0,17 ммоль), тетрагидрофуран (3 мл), воду (1 мл), тетракис(трифенилфосфин)палладий (10 мг, 0,01 ммоль) и натрия карбонат (23 мг, 0,22 ммоль) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 25 мл при комнатной температуре, нагревали до 100 °C и проводили реакцию в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью высокоэффективной жидкофазной обращенно-препаративной хроматографии с получением N-этил-4-(4-(этилкарбамоил)-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-5-ил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (A35) (5,3 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 13,24 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 461,4 (M+H).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): 8,13–8,05 (мультиплет, 1H), 7,36–7,24 (мультиплет, 3H), 7,10–7,03 (мультиплет, 2H), 6,95–6,93 (мультиплет, 1H), 6,67 (дублет, $J = 3,2$ Гц, 1H), 5,61–5,29 (мультиплет, 1H), 3,69–3,45 (синглет, 3H), 3,41–3,34 (мультиплет, 2H), 3,24–3,08 (мультиплет, 2H), 1,89–1,84 (мультиплет, 3H), 1,22–1,12 (мультиплет, 3H), 1,02–0,90 (мультиплет, 3H).

Способ синтеза примера соединения A36



Этап 1: синтез 1-(п-толил)-1Н-имидазол-4-карбонитрила (промежуточное соединение 109)

Промежуточное соединение 107 (1,0 г, 10,74 ммоль), промежуточное соединение 108 (2,8 мг, 12,89 ммоль), цезия карбонат (7,0 г, 21,43 ммоль), транс-1,2-*N,N*-диметилциклогександиамин (100 мг) и меди йодид (100 мг) последовательно добавляли в одногорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую ДМФ (10 мл) при комнатной температуре, и проводили реакцию при 100 °С в течение ночи в защитной атмосфере азота. После завершения реакции, определяемого ТСХ, реакционную систему разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, органическую фазу промывали водой и насыщенным раствором натрия хлорида, высушивали, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 1:1) с получением промежуточного соединения 109 (1,0 г, твердое вещество белого цвета), выход: 51 %.

Этап 2: синтез 2-бром-1-(п-толил)-1Н-имидазол-4-карбонитрила (промежуточное соединение 110)

Промежуточное соединение 109 (1,0 г, 5,46 ммоль) добавляли в трехгорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую сухой ТГФ (10 мл) при комнатной температуре, охлаждали до –78 °С в защитной атмосфере азота, по каплям добавляли лития диизопропиламид (2,73 мл, 5,46 ммоль) и проводили реакцию при этой температуре в течение 1 часа. По каплям добавляли раствор 1,1,2,2-тетрахлор-1,2-дибромэтана (1,95 г, 6,01 ммоль) в ТГФ и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь гасили насыщенным раствором аммония хлорида, разбавляли водой и проводили экстракцию этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и насыщенным раствором натрия хлорида, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 5:1) для получения промежуточного соединения 110 (240 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 17 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 262,0 264,0 (M+H).

Этап 3: синтез метил-2-бром-1-(п-толил)-1Н-имидазол-4-карбоксилата (промежуточное соединение 111)

Промежуточное соединение 110 (35 мг, 0,133 ммоль) добавляли при комнатной

температуре в одногорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую метанол с хлористоводородной кислотой (3 мл), и проводили реакцию в течение ночи при 65 °С. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь разбавляли водой, корректировали pH до 10 насыщенным водным раствором натрия карбоната и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и насыщенным раствором натрия хлорида, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 5:1) для получения промежуточного соединения 111 (35 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 89 %.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 7,74 (синглет, 1H), 7,32 (дублет, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,25–7,23 (мультиплет, 2H), 3,92 (синглет, 3H), 2,44 (синглет, 3H).

Этап 4. Синтез (2-бром-1-(*p*-толил)-1H-имидазол-4-ил)метанола (промежуточное соединение 112)

Промежуточное соединение 111 (160 мг, 0,54 ммоль) и дихлорметан (5 мл) последовательно добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 25 мл при комнатной температуре и 3 раза заменяли воздушную прослойку азотом. Систему охлаждали до 0 °С и медленно по каплям добавляли диизобутилалюминия гидрид (0,72 мл, 1,08 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре и проводили реакцию в течение 16 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором аммония хлорида и проводили экстракцию этилацетатом (дважды по 20 мл). Органическую фазу собирали, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 1:1) для получения (2-бром-1-(*p*-толил)-1H-имидазол-4-ил)метанола (промежуточное соединение 112) (100 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 69,05 %.

ВЭЖХ-МС: *m/z* 267,0 (M+H).

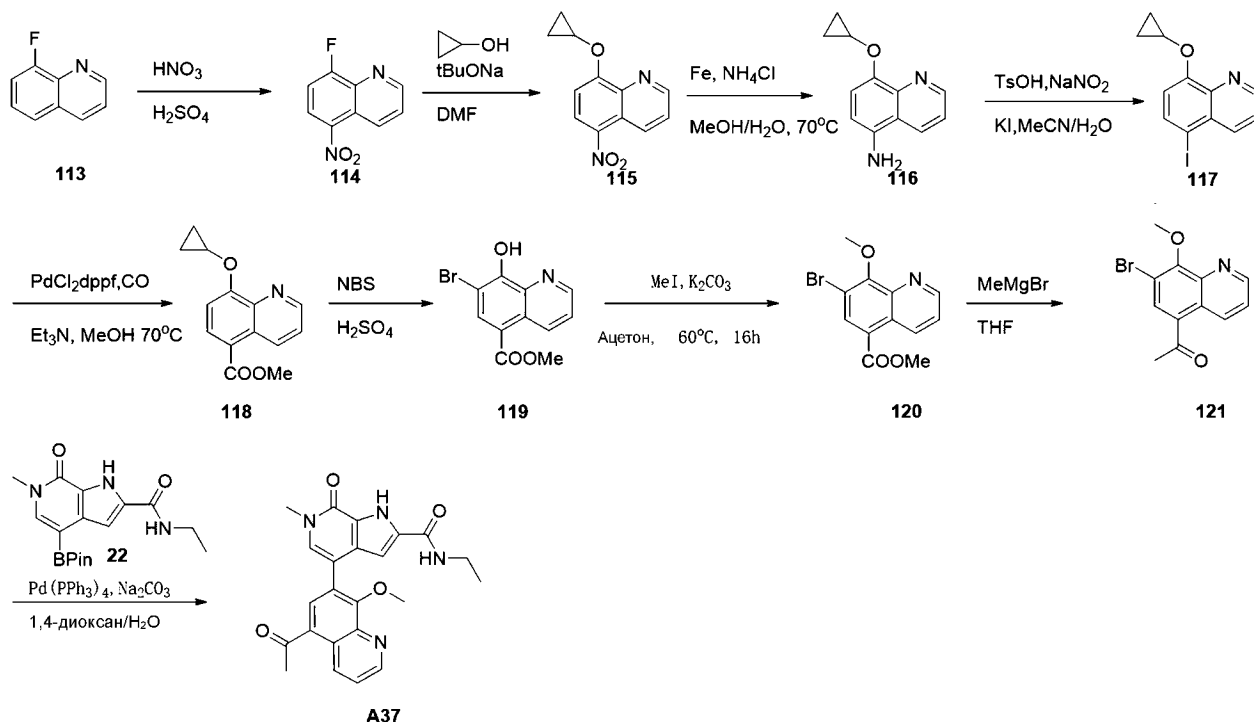
Этап 5: синтез N-этил-4-(4-(гидроксиметил)-1-(*p*-толил)-1H-имидазол-2-ил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамида (A36)

Промежуточное соединение 112 (60 мг, 0,17 ммоль), промежуточное соединение 22 (70 мг, 0,26 ммоль), 1,4-диоксан (3 мл), воду (1 мл), палладия [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорид (13 мг, 0,02 ммоль) и калия карбонат (48 мг, 0,34 ммоль) последовательно добавляли в сухую одногорлую колбу вместимостью 25 мл при комнатной температуре, нагревали до 100 °С и проводили реакцию в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью высокоэффективной жидкофазной обращенно-препаративной хроматографии с получением N-этил-4-(4-(гидроксиметил)-1-(*p*-толил)-1H-имидазол-2-ил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамида (A36) (5 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 7,10 %.

ВЭЖХ-МС: *m/z* 406,21 (M+H). ¹H-ЯМР (DMSO, 400 МГц): 12,25–12,17 (мультиплет, 1H), 8,29 (триплет, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,31 (синглет, 1H), 7,21–7,17 (мультиплет, 4H), 7,10 (синглет, 1H),

6,70 (синглет, 1H), 5,01 (триплет, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,48–4,45 (мультиплет, 2H), 3,40 (синглет, 3H), 3,27–3,19 (мультиплет, 2H), 2,28 (синглет, 3H), 1,10 (триплет, $J = 7,6$ Гц, 3H).

Способ синтеза примера соединения A37:



Этап 1: синтез 5-нитро-8-фторхинолина (промежуточное соединение 114)

Промежуточное соединение 113 (5 г, 34 ммоль), концентрированную серную кислоту (17,5 мл) и концентрированную азотную кислоту (7,5 мл) последовательно добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 50 мл при 0 °С на ледяной бане, затем ледяную баню удаляли и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор гасили кубиками льда, и корректировали pH до 7 с использованием калия карбоната. Водную фазу пять раз экстрагировали дихлорметаном, высушивали, концентрировали и затем очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 1:1) для получения 5-нитро-8-фторхинолина (промежуточное соединение 114) (3,9 г, твердое вещество желтого цвета), выход: 69,2 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 193,1 (M+H).

Этап 2: синтез 5-нитро-8-циклопропоксихинолина (промежуточное соединение 115)

Промежуточное соединение 114 (1,9 г, 9,9 ммоль), N,N-диметилформамид (20 мл), циклопропанол (861 мг, 14,8 ммоль) и натрия трет-бутоксид (1,42 г, 14,8 ммоль) последовательно добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 25 мл при 0 °С на ледяной бане в защитной атмосфере азота. Смесь перемешивали при 0 °С на ледяной бане и проводили реакцию в течение 6 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь гасили водой, водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом, высушивали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 3:1) для получения 5-нитро-8-циклопропокси-хинолина

(промежуточное соединение 115) (1,3 г, твердое вещество желтого цвета), выход: 57 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 231,1 (M+H).

Этап 3: синтез 5-амино-8-циклопропоксихинолина (промежуточное соединение 116)

Промежуточное соединение 115 (1,3 г, 5,7 ммоль), метанол (30 мл), железный порошок (1,58 г, 28,3 ммоль) и аммония хлорид (1,51 г, 28,3 ммоль) последовательно добавляли в сухую круглодонную колбу вместимостью 100 мл при комнатной температуре, затем нагревали до 75 °С и проводили реакцию в течение 6 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении для удаления органического растворителя с получением 5-амино-8-циклопропоксихинолина (промежуточное соединение 116) (800 мг, твердое вещество желтого цвета), выход: 70,8 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 201,2 (M+H).

Этап 4: синтез 5-йод-8-циклопропоксихинолина (промежуточное соединение 117)

Промежуточное соединение 116 (800 мг, 4 ммоль), ацетонитрил (15 мл), воду (15 мл), п-толуолсульфоновой кислоты моногидрат (4,56 г, 24 ммоль) и натрия нитрит (304 мг, 4,4 ммоль) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 100 мл при комнатной температуре и перемешивали полученный раствор при 0 °С в течение 30 минут. Затем добавляли калия йодид (1,99 г, 12 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре и проводили реакцию в течение 6 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь фильтровали, трижды экстрагировали этилацетатом, высушивали, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 10/1) для получения 5-йодо-8-циклопропоксихинолина (промежуточное соединение 117) (720 мг, твердое вещество желтого цвета), выход: 57,7 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 312,0 (M+H).

Этап 5: синтез метил-5-карбоксилат-8-циклопропоксихинолина (промежуточное соединение 118)

Промежуточное соединение 117 (1,1 г, 3,73 ммоль), метанол (20 мл), палладия 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена хлорид (549 мг, 0,75 ммоль) и триэтиламин (753 мг, 7,46 ммоль) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 100 мл при комнатной температуре и трижды замещали воздушную прослойку углерода монооксидом. Смесь перемешивали при температуре 75 °С и проводили реакцию в течение 12 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 5/1) для получения метил-5-карбоксилат-8-циклопропоксихинолина (промежуточное соединение 118) (645 мг, твердое вещество желтого цвета), выход: 72,1 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 228,2 (M+H).

Этап 6: синтез метил-5-карбоксилат-7-бром-8-гидроксихинолина (промежуточное соединение 119)

Промежуточное соединение 118 (900 мг, 3,7 ммоль), концентрированную серную кислоту (10 мл), N-бромсукцинимид (791 мг, 4,4 ммоль) последовательно добавляли в сухую

одногогорлую колбу вместимостью 50 мл при комнатной температуре, перемешивали полученный раствор при комнатной температуре и проводили реакцию в течение 6 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь гасили кубиками льда, корректировали pH системы до 9 с помощью натрия бикарбоната, экстрагировали три раза этилацетатом, высушивали, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат) с получением метил-5-карбоксилат-7-бром-8-гидроксихинолина (промежуточное соединение 119) (600 мг, твердое вещество желтого цвета), выход: 57,7 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 282,2 (M+H).

Этап 7: синтез метил-7-бром-8-метоксихинолин-5-карбоксилата (промежуточное соединение 120)

Промежуточное соединение 119 (250 мг, 0,89 ммоль), ацетон (10 мл) и калия карбонат (244 мг, 1,77 ммоль) последовательно добавляли в сухую одногогорлую колбу вместимостью 50 мл при комнатной температуре и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 30 минут, затем добавляли йодметан (0,11 мл, 1,77 ммоль), нагревали до 60 °C и проводили реакцию в течение 16 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 3:1) для получения метил-7-бромо-8-метоксихинолин-5-карбоксилата (промежуточное соединение 120) (130 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 49,54 %.

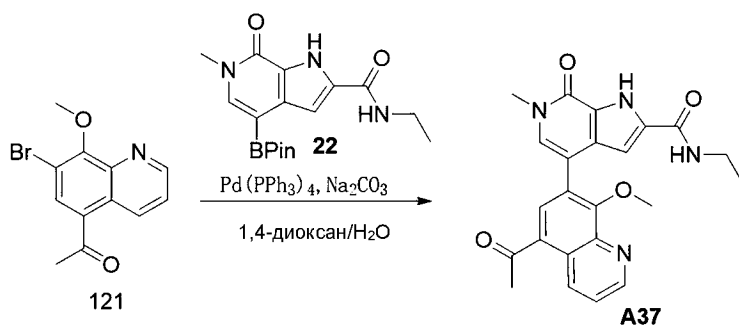
¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 9,23 (дублет, $J = 8,8$ Гц, 1H), 9,03 (синглет, 1H), 8,38 (синглет, 1H), 7,77–7,74 (мультиплет, 1H), 4,20 (синглет, 3H), 3,94 (синглет, 3H).

Этап 8: синтез 1-(7-бром-8-метоксихинолин-5-ил)этан-1-она (промежуточное соединение 121)

Промежуточное соединение 120 (100 мг, 0,34 ммоль) и тетрагидрофуран (5 мл) последовательно добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 25 мл при комнатной температуре и три раза заменяли воздушную прослойку азотом. Метилмагния бромид (3 M раствор, 0,23 мл, 0,68 ммоль) медленно добавляли при 0 °C, смесь перемешивали полученный раствор при 0 °C и проводили реакцию в течение 2 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь гасили с помощью 1 мл метанола и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 5:1) для получения 1-(7-бром-8-метоксихинолин-5-ил)этан-1-она (промежуточное соединение 121) (60 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 63,43 %.

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 9,18 (дублет, $J = 8,8$ Гц, 1H), 9,04 (синглет, 1H), 8,34 (синглет, 1H), 7,76–7,73 (мультиплет, 1H), 3,95 (синглет, 3H), 2,91 (синглет, 3H).

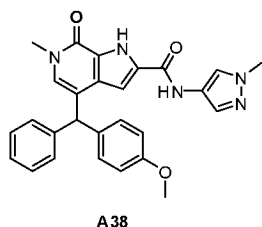
Способ синтеза примера соединения A37



Промежуточное соединение 121 (55 мг, 0,16 ммоль), промежуточное соединение 22 (44 мг, 0,16 ммоль), 1,4-диоксан (3 мл), воду (1 мл), палладия тетракистрифенилфосфин (18 мг, 0,02 ммоль) и натрия карбонат (42 мг, 0,40 ммоль) последовательно добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 25 мл при комнатной температуре, нагревали до 100 °С и проводили реакцию в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (дихлорметан/метанол (о/о) = 10:1) с получением 4-(5-ацетил-8-метоксихинолин-7-ил)-N-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (промежуточное соединение A37) (17 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 25,50 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 419,2 (M+H). ^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 12,36 (широкий синглет, 1H), 9,29–9,26 (мультиплет, 1H), 9,09–9,08 (мультиплет, 1H), 8,33–8,31 (мультиплет, 1H), 8,17 (синглет, 1H), 7,76–7,73 (мультиплет, 1H), 7,42 (синглет, 1H), 6,58 (синглет, 1H), 3,93 (синглет, 3H), 3,61 (синглет, 3H), 3,26–3,19 (мультиплет, 2H), 2,71 (синглет, 3H), 1,08 (триплет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример соединения A38

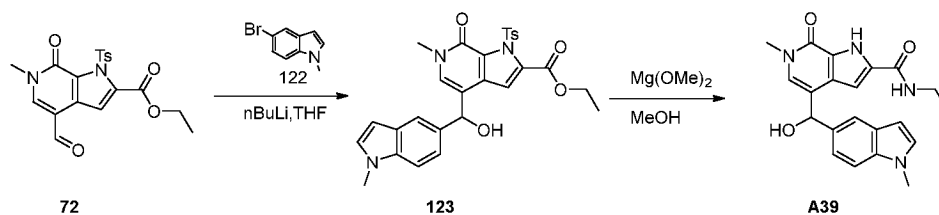


4-((4-Метоксифенил)(фенил)метил)-6-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (A38) получали с использованием способа синтеза, аналогичного способу получения примера соединения A29.

Данные спектрограммы примера соединения A38 следующие:

ВЭЖХ-МС: m/z 468,3 (M+H). ^1H -ЯМР (MeOD, 400 Гц): 7,98 (синглет, 1H), 7,56 (синглет, 1H), 7,31–7,30 (мультиплет, 2H), 7,20–7,18 (мультиплет, 3H), 7,11–7,09 (мультиплет, 2H), 6,89–6,87 (мультиплет, 2H), 6,80 (синглет, 1H), 6,41 (синглет, 1H), 5,60 (синглет, 1H), 3,86 (синглет, 3H), 3,77 (синглет, 3H), 3,51 (синглет, 3H).

Способ синтеза примера соединения A39:



Этап 1: синтез 4-(гидрокси(1-метил-1H-индол-5-ил)метил)-6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 123)

Промежуточное соединение 72 (80 мг, 0,2 ммоль) добавляли в трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 25 мл, содержащую 8 мл безводного ТГФ, охлаждали до -78°C в защитной атмосфере азота, по каплям добавляли в реакционную систему н-бутиллитий (0,14 мл, 0,22 ммоль, 1,6 н. раствор) и затем перемешивали полученный раствор при -78°C в течение 30 минут. При -78°C к реакционной системе по каплям добавляли раствор промежуточного соединения 122 (63 мг, 0,3 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) и проводили реакцию при -78°C в течение одного часа. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, систему гасили насыщенным раствором аммония хлорида, разбавляли водой и проводили экстракцию этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным раствором натрия хлорида, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, концентрировали и разделяли с помощью препаративной ТСХ (этилацетат) с получением промежуточного соединения 123 (30 мг, выход: 28 %) в виде твердого вещества белого цвета.

ВЭЖХ-МС: m/z 534,2 (M+H).

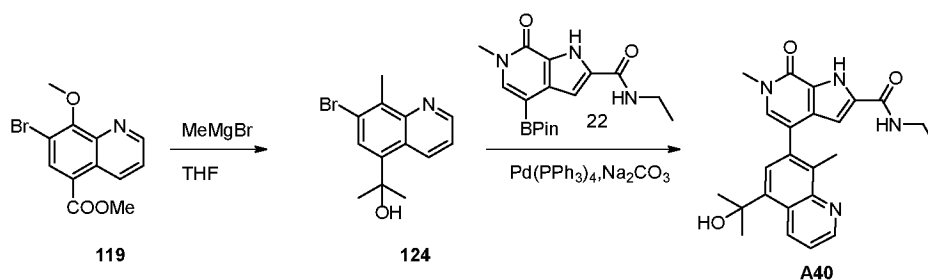
Этап 2: N-этил-4-(гидрокси(1-метил-1H-индол-5-ил)метил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамид (A39)

Промежуточное соединение 123 (30 мг, 0,06 ммоль), раствор магния метоксида (7%, 2 мл) в метаноле и раствор этиламина в тетрагидрофуране (1 моль/л, 2 мл) последовательно добавляли в плотно закрывающуюся емкость при комнатной температуре и проводили реакцию при 50°C в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали и разделяли с помощью препаративной ТСХ (дихлорметан/метанол (о/о) = 10/1) с получением A39 (1 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 4 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 379,2 (M+H).

^1H -ЯМР (MeOD, 400 Гц): 7,65 (синглет, 1H), 7,34–7,32 (мультиплет, 1H), 7,25–7,22 (мультиплет, 1H), 7,19 (синглет, 1H), 7,14 (синглет, 1H), 6,83 (синглет, 1H), 6,41 (синглет, 1H), 5,98 (синглет, 1H), 3,78 (синглет, 3H), 3,64 (синглет, 3H), 3,36–3,30 (мультиплет, 2H), 1,18–1,15 (триплет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Способ синтеза примера соединения A40:



Этап 1: синтез 2-(7-бром-8-метилхинолин-5-ил)пропан-2-ола (промежуточное соединение 124)

Промежуточное соединение 119 (80 мг, 0,27 ммоль) и тетрагидрофуран (5 мл) последовательно добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 25 мл при комнатной температуре, трижды заменяли воздушную прослойку азотом и медленно добавляли метилмагния бромид (3 М раствор, 0,0 мл, 2,70 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при °С и проводили реакцию в течение 2 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь гасили с помощью 1 мл метанола и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 2:1) для получения 2-(7-бром-8-метилхинолин-5-ил)пропан-2-ола (промежуточное соединение 124) (32 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 42,28 %.

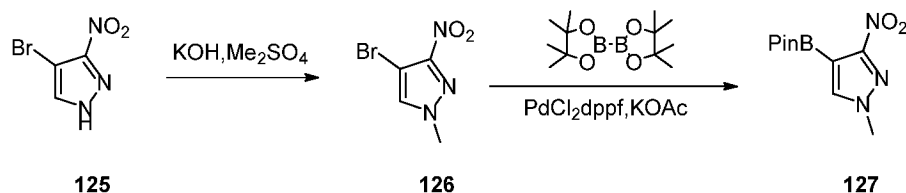
¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 9,24 (дублет, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,92 (синглет, 1H), 7,73 (синглет, 1H), 7,57–7,55 (мультиплет, 1H), 5,51 (дублет, $J = 2,8$ Гц, 1H), 2,81 (дублет, $J = 2,4$ Гц, 1H), 1,67 (синглет, 6H).

Этап 2: синтез N-этил-4-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-метилхинолин-7-ил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксиамида (A40)

Промежуточное соединение 124 (40 мг, 0,12 ммоль), промежуточное соединение 22 (32 мг, 0,12 ммоль), 1,4-диоксан (3 мл), воду (1 мл), палладия тетракистрифенилфосфин (13 мг, 0,01 ммоль) и натрия карбонат (31 мг, 0,29 ммоль) последовательно добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 25 мл при комнатной температуре, нагревали до 100 °С и проводили реакцию в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (дихлорметан/метанол (о/о) = 10:1) с получением N-этил-4-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-метилхинолин-7-ил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксиамида (A40) (14 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 28,87 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 419,2 (M+H). ¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 12,33 (синглет, 1H), 9,35–9,32 (мультиплет, 1H), 8,96–8,94 (мультиплет, 1H), 8,33 (дублет, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,56–7,53 (мультиплет, 1H), 7,50 (синглет, 1H), 7,31 (синглет, 1H), 6,56 (синглет, 1H), 5,43 (синглет, 1H), 3,61 (синглет, 3H), 3,24–3,21 (мультиплет, 2H), 2,60 (синглет, 3H), 1,70 (синглет, 6H), 1,08 (триплет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Способ синтеза промежуточного соединения 126



Этап 1: синтез 4-бром-1-метил-3-нитро-1Н-пиразола (промежуточное соединение 126)

Промежуточное соединение 125 (500 мг, 2,62 ммоль) и калия гидроксид (147 мг, 2,62 ммоль) последовательно добавляли в одногорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую 10 мл воды при комнатной температуре, к полученному раствору медленно добавляли диметилсульфат (297 мг, 2,36 ммоль) при 0 °С. Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционную смесь фильтровали и фильтрационный осадок дважды промывали водой с получением промежуточного соединения 126 (270 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 51 %.

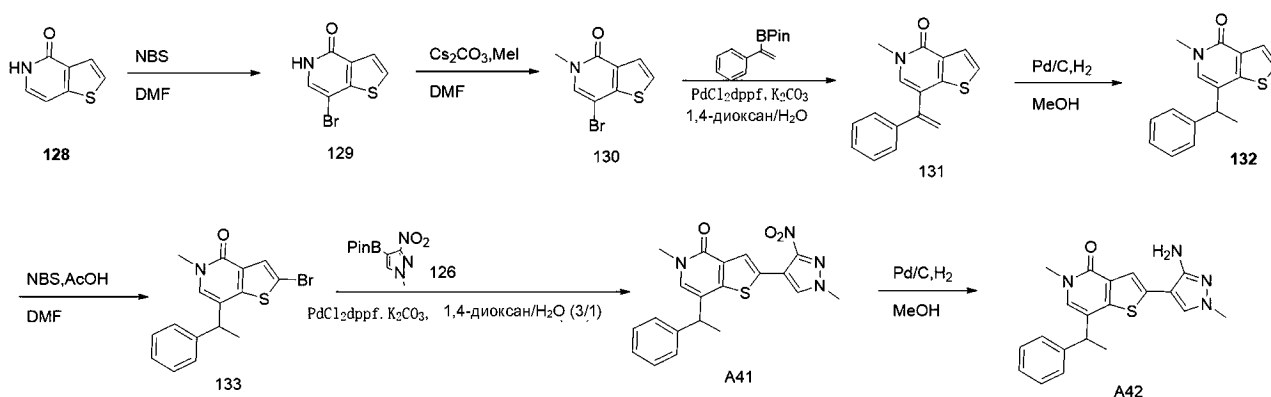
¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 7,55 (синглет, 1H), 4,01 (синглет, 3H).

Этап 2: синтез 1-метил-3-нитро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (промежуточное соединение 127)

Промежуточное соединение 126 (600 мг, 2,91 ммоль), бис(пинаколато)дибор (1,1 г, 4,37 ммоль), калия ацетат безводный (855 мг, 8,73 ммоль) и палладия 1,1'-бисдифенилфосфиноферроцендихлорид (100 мг) последовательно добавляли к трехгорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую сухой 1,4-диоксан при комнатной температуре, нагревали до 90 °С в защитной атмосфере азота и проводили реакцию в течение 16 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционный раствор разбавляли водой и проводили экстракцию этилацетатом. Органическую фазу последовательно промывали водой и насыщенным раствором натрия хлорида, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 1:1) для получения промежуточного соединения 127 (600 мг, содержащее часть продукта без брома, твердое вещество белого цвета).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 7,55 (синглет, 1H), 4,02 (синглет, 3H), 1,26 (синглет, 12H).

Способ синтеза примеров соединений A41 и A42:



Этап 1: синтез 7-бромтиено[3,2-с]пиридин-4(5Н)-она (промежуточное соединение 129)

Промежуточное соединение 128 (2,7 г, 17,8 ммоль) добавляли в одnogорлую колбу вместимостью 100 мл, содержащую 30 мл N,N-диметилформамида при 0 °С на ледяной бане, затем медленно добавляли N-бромсукцинимид (3,5 г, 19,58 ммоль) и после удаления ледяной бани проводили реакцию при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционную систему разбавляли водой и трижды проводили экстракцию этилацетатом. Органическую фазу последовательно промывали водой и насыщенным раствором натрия хлорида, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта 129 (2,7 г, твердое вещество белого цвета), выход: 68 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 232,1 (M+H).

Этап 2: синтез 7-бром-5-метилтиено[3,2-с]пиридин-4(5Н)-она (промежуточное соединение 130)

Промежуточное соединение 129 (2,2 г, 9,56 ммоль) и цезия карбонат (4,66 г, 14,34 ммоль) последовательно добавляли в одnogорлую колбу вместимостью 100 мл, содержащую сухой N,N-диметилформамид, при 0 °С на ледяной бане, а затем по каплям добавляли раствор йодметана (1,2 мл, 19,12 ммоль) в N,N-диметилформамиде. Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение одного часа для завершения реакции. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную систему разбавляли водой, водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом, высушивали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 3:1) для получения промежуточного соединения 130 (2,0 г, твердое вещество белого цвета), выход: 87 %.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 7,75 (дублет, J = 5,6 Гц, 1H), 7,37 (дублет, J = 5,2 Гц, 1H), 7,31 s, 1H), 7,15 (синглет, 1H), 3,62 (синглет, 3H).

Этап 3: синтез 5-метил-7-(1-фенилэтенил)тиено[3,2-с]пиридин-4(5Н)-она (промежуточное соединение 131)

Промежуточное соединение 130 (1,2 г, 4,91 ммоль), стирилборат (1,35 г, 5,90 ммоль), калия карбонат безводный (2,03 г, 14,73 ммоль), палладия 1,1'-бисдифенилфосфиноферроцена дихлорид (100 мг) и смесь диоксан/вода (20 мл, 3:1) последовательно добавляли в сухую трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл при комнатной температуре, нагревали

до 100 °С в защитной атмосфере азота и проводили реакцию в течение 2 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную систему охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу последовательно промывали водой и насыщенным раствором натрия хлорида, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 3:1) для получения промежуточного соединения 131 (1,1 г, твердое вещество белого цвета), выход: 85 %.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 7,66 (дублет, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,40–7,33 (мультиплет, 5H), 7,23 (дублет, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,15 (синглет, 1H), 5,58 (дублет, *J* = 8,8 Гц, 2H), 3,64 (синглет, 3H).

Этап 4: синтез 5-метил-7-(1-фенилэтил)тиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-она (промежуточное соединение 132)

Промежуточное соединение 131 (1,1 г, 4,12 ммоль) и палладиевый катализатор на углеродной основе (100 мг) последовательно добавляли в одnogорлую колбу вместимостью 100 мл, содержащую метанол (20 мл), при комнатной температуре и перемешивали полученный раствор также при комнатной температуре в течение 4 часов в защитной атмосфере водорода. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта 132 (1,1 г, твердое вещество желтого цвета), который непосредственно использовали на следующем этапе, выход: 100 %.

ВЭЖХ-МС: *m/z* 270,2 (M+H).

Этап 5: синтез 2-бром-5-метил-7-(1-фенилэтил)тиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-она (промежуточное соединение 133)

Промежуточное соединение 132 (1,0 г, 3,71 ммоль) и 10 капель уксусной кислоты последовательно добавляли в одnogорлую колбу вместимостью 100 мл, содержащую N,N-диметилформамид при комнатной температуре, затем медленно добавляли N-бромсукцинимид (661 мг, 3,71 ммоль). Смесь перемешивали при температуре 60 °С и проводили реакцию в течение 10 минут. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную систему охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу последовательно промывали водой и насыщенным раствором натрия хлорида, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 3/1) для получения промежуточного соединения 133 (980 мг, твердое вещество желтого цвета), выход: 73 %.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 7,58 (синглет, 1H), 7,34–7,30 (мультиплет, 2H), 7,26–7,21 (мультиплет, 3H), 7,00 (синглет, 1H), 4,03–3,98 (мультиплет, 1H), 3,62 (синглет, 3H), 1,67 (дублет, *J* = 7,2 Гц, 3H).

Этап 6: синтез 5-метил-2-(1-метил-3-нитро-1H-пиразол-4-ил)-7-(1-фенилэтил)тиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-она (A41)

Промежуточное соединение 133 (180 мг, 0,517 ммоль), 1-метил-3-нитро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (промежуточное соединение 124, 400 мг,

1,56 моль), калия карбонат безводный (142 мг, 1,03 ммоль) и палладия 1,1'-бисдифенилфосфиноферrocена дихлорид (100 мг) последовательно добавляли в трехгорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую смесь растворителей диоксан/вода (3:1, 8 мл) при комнатной температуре и проводили реакцию в защитной атмосфере азота при 100 °С в течение 16 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную систему охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу последовательно промывали водой и насыщенным раствором натрия хлорида, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (этилацетат) с получением продукта А40 (55 мг, твердое вещество желтого цвета), выход: 27 %.

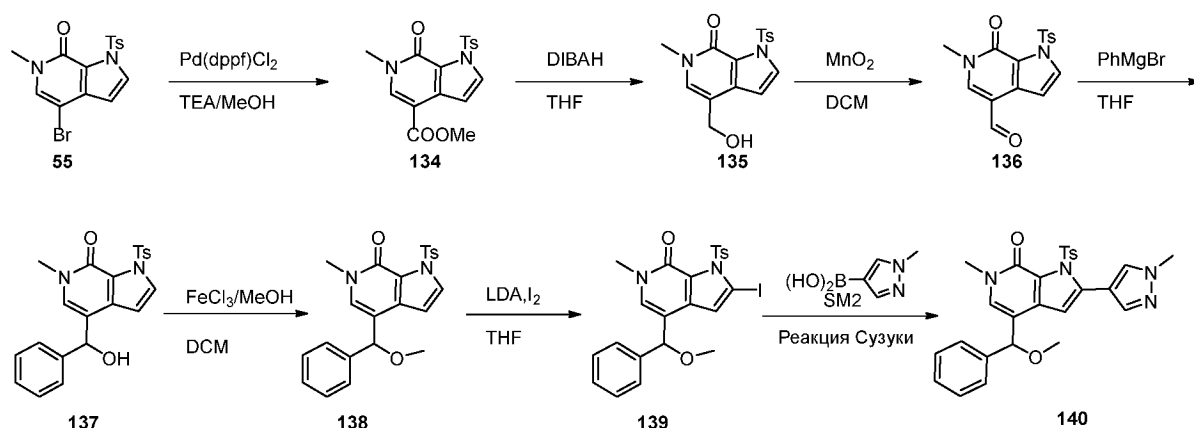
¹H-ЯМР (d-ДМСО, 400 МГц): 8,43 (синглет, 1H), 7,79 (синглет, 1H), 7,69 (синглет, 1H), 7,33–7,28 (мультиплет, 4H), 7,22–7,19 (мультиплет, 1H), 4,10–4,08 (мультиплет, 1H), 3,95 (синглет, 3H), 3,59 (синглет, 3H), 1,61 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

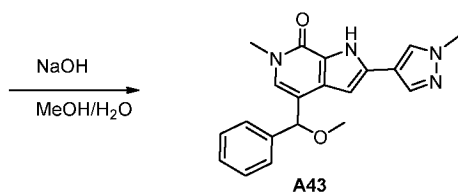
Этап 7 синтез 2-(3-амино-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-метил-7-(1-фенилэтил)тиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-она (А41)

5-Метил-2-(1-метил-3-нитро-1H-пиразол-4-ил)-7-(1-фенилэтил)тиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он (40 мг, 0,1 ммоль) и палладиевый катализатор на углеродной основе (10 мг) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 50 мл при комнатной температуре и перемешивали полученный раствор также при комнатной температуре в течение 30 минут. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали и очищали методом препаративной ТСХ (дихлорметан/метанол = 20:1) с получением продукта А42 (12 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 33 %.

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): 7,55 (синглет, 1H), 7,44 (синглет, 1H), 7,41 (синглет, 1H), 7,29–7,25 (мультиплет, 4H), 7,21–7,19 (мультиплет, 1H), 4,15–4,13 (мультиплет, 1H), 3,68 (синглет, 3H), 3,67 (синглет, 3H), 1,67 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Способ синтеза примера соединения А43:





Этап 1: метил-6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-карбоксилат (промежуточное соединение 134)

Соединение 4-бром-6-метил-1-п-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (1,5 г, 3,95 ммоль), триэтиламин (1,2 г, 11,85 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (288 мг, 0,395 ммоль) последовательно добавляли в трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 50 мл, содержащую 20 мл метанола, трижды заменяли воздушную прослойку углерода монооксидом, нагревали с обратным холодильником и проводили реакцию в течение ночи. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную систему фильтровали, концентрировали и разделяли с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир (о/о) = 1:1) с получением промежуточного соединения 134 (1,2 г, выход: 84 %) в виде твердого вещества белого цвета.

ВЭЖХ-МС: m/z 361,1 (M+H).

Этап 2: 4-(гидроксиметил)-6-метил-1-п-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

Диизобутилалюминия гидрид (1 моль/л раствор в толуоле, 5 мл, 5 ммоль) добавляли по каплям к раствору метил-6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-карбоксилата (900 мг, 2,5 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) в защитной атмосфере азота при $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ и проводили реакцию при $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 30 минут. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционный раствор переливали в ледяную воду и проводили экстракцию этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида, высушивали над безводным натрием сульфатом, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 135 (800 мг, выход 96 %) в виде твердого вещества белого цвета.

ВЭЖХ-МС: m/z 333,1 (M+H).

Этап 3: 6-метил-7-оксо-1-п-тозил-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-карбальдегид

4-(Гидроксиметил)-6-метил-1-п-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (800 мг, 2,4 ммоль) и марганца диоксид (1,2 г, 24 ммоль) последовательно добавляли при комнатной температуре в одногорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую 20 мл дихлорметана, и проводили реакцию при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор фильтровали и концентрировали для получения промежуточного соединения 136 (770 мг, выход: 96 %) в виде твердого вещества белого цвета.

Этап 4: синтез 4-(гидокси(фенил)метил)-6-метил-1-п-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 137)

6-Метил-7-оксо-1-п-тозил-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-карбоксальдегид (770 мг, 2,33 ммоль) добавляли в трехгорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую 10 мл тетрагидрофурана, реакционную систему охлаждали до 0 °С, по каплям добавляли раствор фенолмагния бромида (3 моль/л, 1,2 мл, 3,5 ммоль) в защитной атмосфере азота и проводили реакцию при температуре 0 °С в течение часа. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор гасили с помощью насыщенного водного раствора аммония хлорида, экстрагировали этилацетатом, органическую фазу промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрием сульфатом, фильтровали, концентрировали и разделяли с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 1:1) с получением промежуточного соединения 137 (770 мг, выход 80 %) в виде твердого вещества белого цвета.

ВЭЖХ-МС: m/z 409,1 (M+H).

Этап 5: синтез 4-(метокси(фенил)метил)-6-метил-1-п-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 138)

4-(Гидрокси(фенил)метил)-6-метил-1-п-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (440 мг, 1,1 ммоль), железа трихлорид (232 мг, 1,43 ммоль) и метанол (0,1 мл) при комнатной температуре последовательно добавляли в трехгорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую 10 мл дихлорметана, и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 30 минут. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор фильтровали, концентрировали и разделяли с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 2:1) с получением промежуточного соединения 138 (400 мг, выход: 87 %) в виде твердого вещества белого цвета.

ВЭЖХ-МС: m/z 423,2 (M+H). ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 Гц): 8,00 (дублет, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,81 (дублет, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,36–7,35 (мультиплет, 4H), 7,32–7,26 (мультиплет, 4H), 6,88 (синглет, 1H), 6,40 (дублет, $J = 3,6$ Гц, 1H), 3,48 (синглет, 3H), 3,37 (синглет, 3H), 2,39 (синглет, 3H).

Этап 6: 2-йод-4-(метокси(фенил)метил)-6-метил-1-п-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (139)

4-(Метокси(фенил)метил)-6-метил-1-п-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (400 мг, 0,95 ммоль) добавляли в трехгорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую 10 мл тетрагидрофурана при комнатной температуре, реакционную систему охлаждали до –78 °С и по каплям добавляли лития диизопропиламид (2 моль/л, 0,7 мл, 1,43 ммоль) в защитной атмосфере азота, после чего реакцию проводили в течение 30 минут при –78 °С. Раствор йода (267 мг, 1,05 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) по каплям добавляли в реакционную систему в защитной атмосфере азота при –78 °С, и реакцию проводили при –78 °С в течение одного часа после добавления. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционный раствор гасили с помощью насыщенного водного раствора аммония хлорида, экстрагировали этилацетатом, органическую фазу промывали насыщенным водным раствором натрия сульфита и рассолом, высушивали над безводным натрием сульфатом, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 139 (350 мг, выход 67 %) в виде твердого вещества белого цвета.

ВЭЖХ-МС: m/z 549,1 (M+H).

Этап 7: 4-(метокси(фенил)метил)-6-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-тозил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с] пиридин-7-он (промежуточное соединение 140)

2-Йодо-4-(метокси(фенил)метил)-6-метил-1-п-тозил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (350 мг, 0,64 ммоль), (1-метил-1H-пиразол-4-ил)бороновую кислоту (88 мг, 0,704 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (58 мг, 0,064 ммоль), калия гидрофосфат (292 мг, 1,28 ммоль) и 1,3,5,7-тетракис(4-бензальдегид)адамантан (35 мг, 0,064 ммоль) последовательно добавляли в трехгорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую 15 мл 1,4-диоксана и 5 мл воды, при комнатной температуре, трижды заменяли воздушную прослойку азотом и проводили реакцию при 100 °C в течение ночи. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор фильтровали, концентрировали и разделяли с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 2:1) с получением промежуточного соединения 140 (170 мг, выход: 53 %) в виде твердого вещества белого цвета.

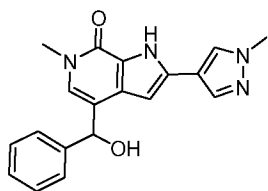
ВЭЖХ-МС: m/z 503,2 (M+H).

Этап 8: 4-(метокси(фенил)метил)-6-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (примерное соединение A43)

4-(Метокси(фенил)метил)-6-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-тозил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (40 мг, 0,08 ммоль) и натрия гидроксид (16 мг, 0,4 ммоль) при комнатной температуре последовательно добавляли в одногорлую колбу вместимостью 25 мл, содержащую 5 мл метанола и 3 мл воды, и проводили реакцию при 50 °C в течение одного часа. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС (HNC16015-097R1), реакционный раствор концентрировали и разделяли с помощью препаративной ТСХ (дихлорметан/метанол = 20:1) с получением примера соединения A43 (18 мг, выход: 64 %) в виде твердого вещества белого цвета.

ВЭЖХ-МС: m/z 349,2 (M+H). ¹H-ЯМР (ДМСО, 400 Гц): 12,08 (широкий сигнал, 1H), 8,16 (синглет, 1H), 7,92 (синглет, 1H), 7,47–7,45 (мультиплет, 2H), 7,34–7,30 (мультиплет, 2H), 7,25–7,23 (мультиплет, 2H), 6,36 (синглет, 1H), 5,30 (синглет, 1H), 3,84 (синглет, 3H), 3,52 (синглет, 3H), 3,30 (синглет, 3H).

Пример соединения A44



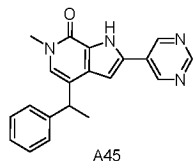
A44

Пример соединения A44 синтезировали способом, аналогичным способу синтеза примера соединения A43 (выход: 93 %).

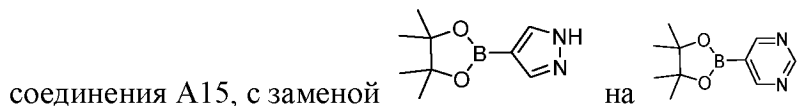
Данные для соединения A44 следующие: ВЭЖХ-МС: m/z 335,2 (M+H); ¹H-ЯМР (ДМСО, 400 Гц): 12,02 (широкий сигнал, 1H), 8,15 (синглет, 1H), 7,91 (синглет, 1H), 7,48–7,46 (мультиплет, 2H), 7,32–7,28 (мультиплет, 2H), 7,22–7,18 (мультиплет, 2H), 6,35 (синглет, 1H),

5,81 (синглет, 1H), 5,70 (синглет, 1H), 3,84 (синглет, 3H), 3,52 (синглет, 3H).

Синтез примера соединения A45



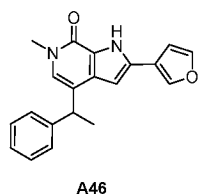
Соединение A45 синтезировали способом, аналогичным способу синтеза примера



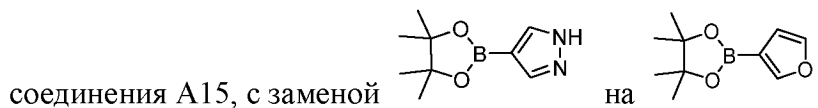
Данные для соединения A45 следующие: ВЭЖХ-МС: m/z 331,1 (M+H).

^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 9,29 (синглет, 2H), 9,08 (синглет, 1H), 7,41–7,13 (мультиплет, 6H), 6,97 (синглет, 1H), 4,23–4,18 (мультиплет, 1H), 3,56 (синглет, 3H), 1,62 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример соединения A46



Соединение A46 синтезировали способом, аналогичным способу синтеза примера



Данные для соединения A46 следующие: ВЭЖХ-МС: m/z 319,1 (M+H).

^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 12,10 (синглет, 1H), 8,23 (синглет, 1H), 7,69 (синглет, 1H), 7,35–7,11 (мультиплет, 6H), 6,97 (синглет, 1H), 6,41 (синглет, 1H), 4,19–4,14 (мультиплет, 1H), 3,54 (синглет, 3H), 1,59 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Соединение A46 разделяли с помощью SFC для получения A46-P1 и A46-P2. Данные следующие:

A46-P1: ВЭЖХ-МС: m/z 319,4 (M+H). ^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 12,10 (синглет, 1H), 8,23 (синглет, 1H), 7,70–7,69 (мультиплет, 1H), 7,35–7,11 (мультиплет, 6H), 6,97 (дублет, $J = 1,2$ Гц, 1H), 6,41 (дублет, $J = 2,0$ Гц, 1H), 4,19–4,14 (мультиплет, 1H), 3,53 (синглет, 3H), 1,59 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

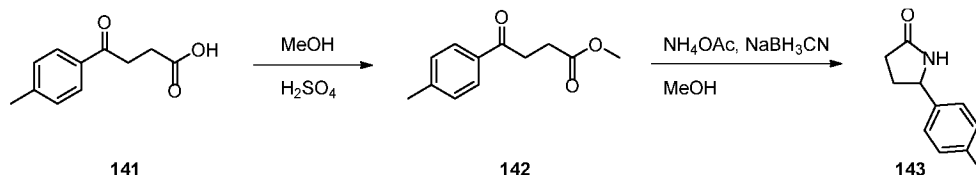
A46-P2: ВЭЖХ-МС: m/z 319,4 (M+H). ^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 12,11 (синглет, 1H), 8,23 (синглет, 1H), 7,70–7,69 (мультиплет, 1H), 7,35–7,11 (мультиплет, 6H), 6,97 (дублет, $J = 1,2$ Гц, 1H), 6,41 (синглет, 1H), 4,19–4,14 (мультиплет, 1H), 3,54 (синглет, 3H), 1,59 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

CN1C=NC2=C1C(=O)N(C)C=C2C(C3=CC=CC=C3)C

A47

соединения A15, с заменой  на 

Способ синтеза промежуточного соединения 143:



4-Оксо-4-(п-толил)масляную кислоту (4,5 г, 23,4 ммоль), метанол (50 мл) и серную кислоту (1 мл) при комнатной температуре последовательно добавляли в сухую круглодонную колбу вместимостью 100 мл, перемешивали полученный раствор при 70 °С и проводили реакцию в течение 5 часов. Растворитель удаляли с помощью роторного испарителя, к остатку добавляли воду (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (трижды по 50 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным раствором натрия хлорида, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, и фильтрат концентрировали, получая метил-4-оксо-4-(п-толил)бутират (промежуточное соединение 142) (4,8 г, маслянистая жидкость розового цвета), выход: 100 %.

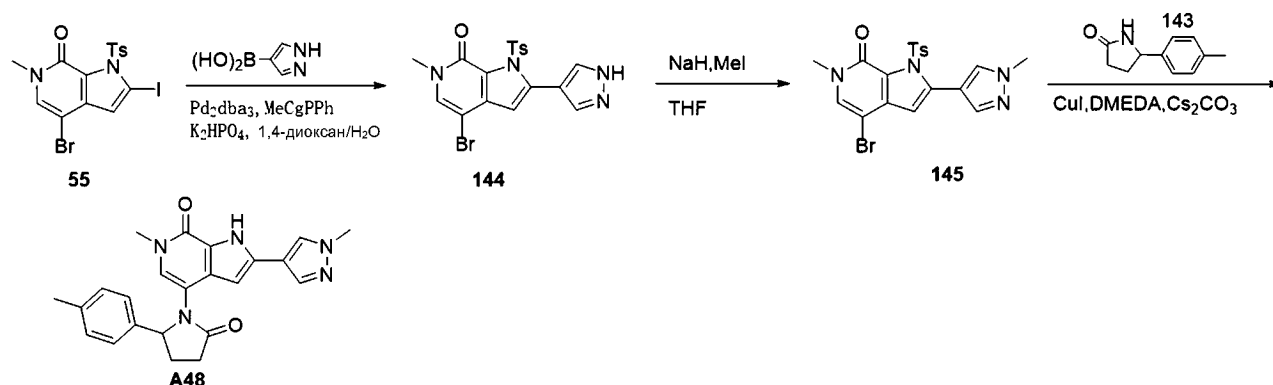
Этап 2: синтез 5-(п-толил)пирролидин-2-она (промежуточное соединение 143)

93

соединение 143) (1,5 г, твердое вещество белого цвета).

ВЭЖХ-МС: m/z 176,2 (M+H).

Способ синтеза примера соединения A48:



Этап 1: синтез 4-бром-6-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-1-тозил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 144)

Соединение 55 (1572 мг, 3,1 ммоль), (1H-пиразол-4-ил)бороновую кислоту (521 мг, 4,65 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (284 мг, 0,31 ммоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадмантан (88 мг, 0,31 ммоль), натрия карбонат (822 мг, 7,75 ммоль), 1,4-диоксан (100 мл) и вода (25 мл) при комнатной температуре последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 100 мл и перемешивали полученный раствор при 50 °С в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и концентрат подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 20/1) для получения 4-бром-6-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-1-тозил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 144) (700 мг, твердое вещество коричневого цвета), выход: 53 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 449,1 (M+H).

Этап 2: синтез 4-бром-6-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-тозил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 145)

Натрия гидроксид (65 мг, 1,61 ммоль) добавляли в трехгорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую безводный тетрагидрофуран, медленно по каплям добавляли раствор промежуточного соединения 144 (600 мг, 1,34 ммоль) в тетрагидрофуране медленно добавляли при 0 °С в защитной атмосфере азота и проводили реакцию в течение 30 минут. Затем к системе по каплям добавляли йодметан (0,1 мл) и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь гасили насыщенным раствором аммония хлорида, разбавляли водой и проводили экстракцию этилацетатом. Органическую фазу последовательно промывали водой и насыщенным раствором натрия хлорида, высушивали над безводным натрием сульфатом, фильтровали и концентрировали для получения неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1:1) для получения промежуточного соединения 145 (300 мг, выход: 49 %) в виде твердого вещества белого цвета.

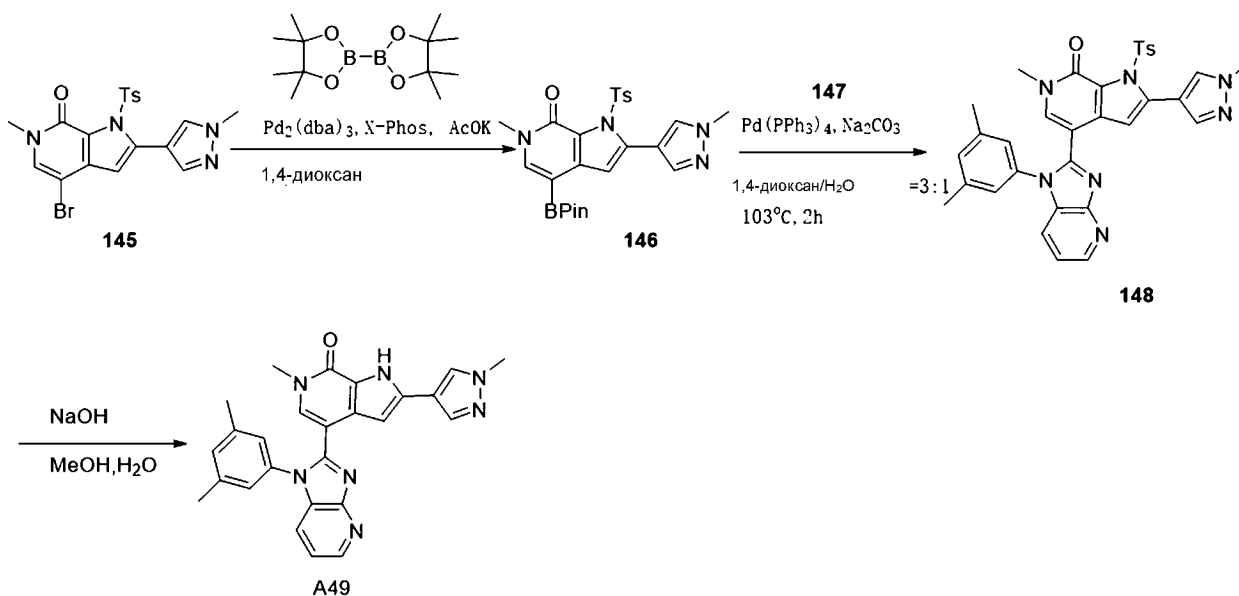
ВЭЖХ-МС: m/z 461,1 (M+H).

Этап 3: синтез 6-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(2-оксо-5-(п-толил)пирролидин-1-ил)-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (соединение A48)

Промежуточное соединение 145 (270 мг, 0,59 ммоль), цезия карбонат (290 мг, 0,885 ммоль), 5-(п-толил)пирролидин-2-он (123 мг, 0,703 ммоль), меди йодид (50 мг) и N,N'-диметилэтилендиамин (50 мг) последовательно добавляли в трехгорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую сухой толуол, и проводили реакцию при 130 °С в течение 4 часов в защитной атмосфере азота. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную систему охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью препаративной ТСХ (этилацетат) для получения конечного продукта A48 (10 мг, выход: 4 %) в виде твердого вещества белого цвета.

Данные для соединения A48 следующие: ^1H -ЯМР (d-ДМСО, 400 Гц): 12,10 (синглет, 1H), 8,20 (синглет, 1H), 7,97 (синглет, 1H), 7,20–7,17 (мультиплет, 2H), 7,09–7,04 (мультиплет, 3H), 6,52 (синглет, 1H), 5,21–5,19 (мультиплет, 1H), 3,87 (синглет, 3H), 3,38 (синглет, 3H), 2,62–2,59 (мультиплет, 3H), 2,20 (синглет, 3H), 1,92–1,84 (мультиплет, 1H).

Способ синтеза примера соединения A49:



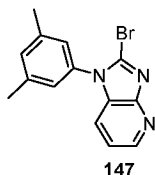
Этап 1: синтез 6-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (146)

Промежуточное соединение 145 (800 мг, 1,74 ммоль), 1,4-диоксан (20 мл), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бис(1,3,2-диоксаборан) (663 мг, 2,61 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2,4,6-триизопропилбифенил (83 мг, 0,17 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (159 мг, 0,17 ммоль) и калия ацетат (341 мг, 3,48 ммоль) при комнатной температуре последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 25 мл, три раза заменяли воздушную прослойку азотом, нагревали до 100 °С и проводили реакцию в течение 16 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = 10:1) с получением 6-метил-2-(1-

метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (промежуточное соединение 146, 440 мг, твердое вещество желтого цвета), выход: 49,94 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 508,9 (M+H).

Промежуточное соединение 147. Промежуточное соединение 147 синтезировали в соответствии со способом синтеза промежуточного соединения 84 путем замены 3,5-диметил-4-фторанилина на 3,5-диметиланилин.



Этап 2. Промежуточное соединение 148: синтез 4-(1-(3,5-диметилфенил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-6-метил-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил))-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-*c*]пиридин-7-она (промежуточное соединение 148)

Промежуточное соединение 146 (120 мг, 0,24 ммоль), промежуточное соединение 147 (71 мг, 0,24 ммоль), 1,4-диоксан (3 мл), воду (1 мл), палладия тетракистрифенилфосфин (27 мг, 0,02 ммоль) и натрия карбонат (63 мг, 0,59 ммоль) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 25 мл при комнатной температуре, нагревали до 103 °С и проводили реакцию в течение 2 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (дихлорметан/метанол = 20:1) с получением 4-(1-(3,5-диметилфенил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-6-метил-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-*c*]пиридин-7-она (промежуточное соединение 148, 125 мг, твердое вещество желтого цвета), выход: 87,72 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 604,5 (M+H).

Этап 3: синтез 4-(1-(3,5-диметилфенил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-6-метил-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-*c*]пиридин-7-она (А49)

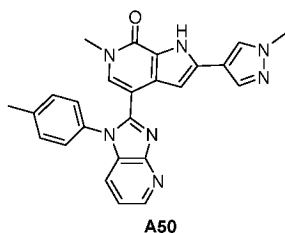
Соединение 148 (60 мг, 0,10 ммоль), метанол (4 мл), воду (1 мл) и натрия гидроксид (12 мг, 0,30 ммоль) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 25 мл при комнатной температуре, нагревали до 60 °С и проводили реакцию в течение 16 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали чистым этилацетатом, фильтровали и получали твердое вещество, представляющее собой 4-(1-(3,5-диметилфенил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-6-метил-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-*c*]пиридин-7-он (соединение А49, 13 мг, твердое вещество желтого цвета), выход: 29,10 %.

Данные для примера соединения А49 следующие:

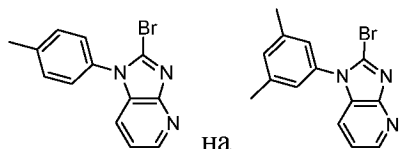
ВЭЖХ-МС: m/z 450,2 (M+H).

¹Н-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 12,25 (синглет, 1Н), 8,50 (синглет, 1Н), 8,20 (синглет, 1Н), 7,93 (синглет, 1Н), 7,65 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 1Н), 7,29 (дублет, $J = 9,2$ Гц, 2Н), 7,14 (синглет, 3Н), 6,66 (синглет, 1Н), 3,86 (синглет, 3Н), 3,40 (синглет, 3Н), 2,29 (синглет, 6Н).

Пример соединения A50



Соединение A50 синтезировали способом, аналогичным способу синтеза примера



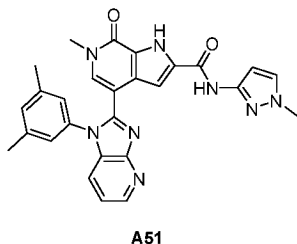
соединения A49, с заменой

Данные для соединения A50 следующие:

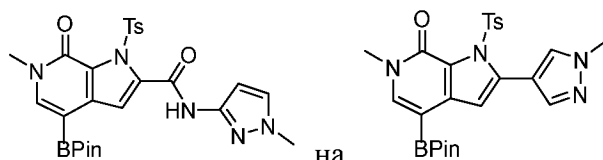
ВЭЖХ-МС: m/z 436,3 (M+H).

^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 12,24 (синглет, 1H), 8,51–8,49 (мультиплет, 1H), 8,16 (дублет, $J = 3,2$ Гц, 1H), 7,90 (дублет, $J = 3,2$ Гц, 1H), 7,68–7,65 (мультиплет, 1H), 7,41–7,28 (мультиплет, 6H), 6,52–6,51 (мультиплет, 1H), 3,85 (синглет, 3H), 3,42 (синглет, 3H), 2,34 (синглет, 3H).

Пример соединения A51:



Соединение A51 синтезировали способом, аналогичным способу синтеза примера

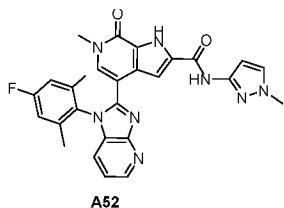


соединения A49, с заменой

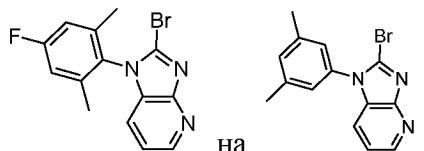
Данные для соединения A51 следующие:

ВЭЖХ-МС: m/z 493,2 (M+H). ^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 12,61 (синглет, 1H), 10,87 (синглет, 1H), 8,51 (дублет, $J = 3,2$ Гц, 1H), 7,66 (дублет, $J = 3,2$ Гц, 1H), 7,61 (дублет, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,49 (синглет, 1H), 7,32–7,29 (мультиплет, 1H), 7,26 (синглет, 1H), 7,16 (дублет, $J = 8,4$ Гц, 3H), 6,58 (синглет, 1H), 3,78 (синглет, 3H), 3,38 (синглет, 3H), 2,30 (синглет, 6H).

Пример соединения A52



Соединение A52 синтезировали способом, аналогичным способу синтеза примера

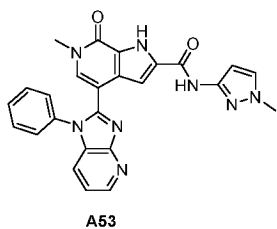


соединения A51, с заменой

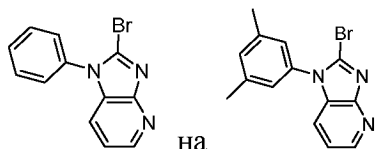
Данные для соединения A52 следующие:

ВЭЖХ-МС: m/z 511,0 (M+H), ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,47 (синглет, 1H), 10,86 (синглет, 1H), 8,51 (двойной дублет, $J = 4,7, 1,4$ Гц, 1H), 7,66 (двойной дублет, $J = 8,0, 1,4$ Гц, 1H), 7,61 (дублет, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,49 (синглет, 1H), 7,40–7,20 (мультиплет, 4H), 6,58 (дублет, $J = 2,2$ Гц, 1H), 3,78 (синглет, 3H), 3,41 (синглет, 3H), 2,24 (дублет, $J = 1,1$ Гц, 6H).

Пример соединения A53:



Соединение A53 синтезировали способом, аналогичным способу синтеза примера

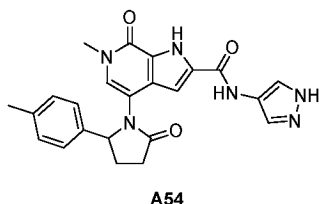


соединения A51, с заменой

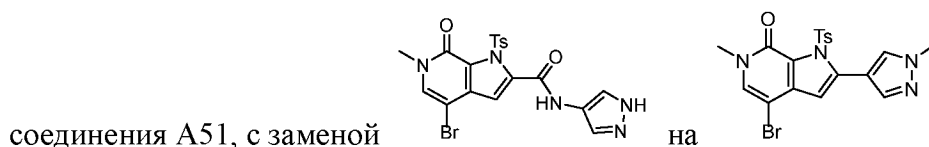
Данные для соединения A53 следующие:

ВЭЖХ-МС: m/z 465,4 (M+H). ^1H -ЯМР (ДМСО, 400 Гц): 12,62 (широкий сигнал, 1H), 10,84 (синглет, 1H), 8,53 (дублет, $J = 4,4$ Гц, 1H), 7,73 (дублет, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,61 (синглет, 1H), 7,56–7,50 (мультиплет, 5H), 7,35–7,31 (мультиплет, 3H), 6,57 (синглет, 1H), 3,78 (синглет, 3H), 3,41 (синглет, 3H).

Пример соединения A54



Соединение A54 синтезировали способом, аналогичным способу синтеза примера

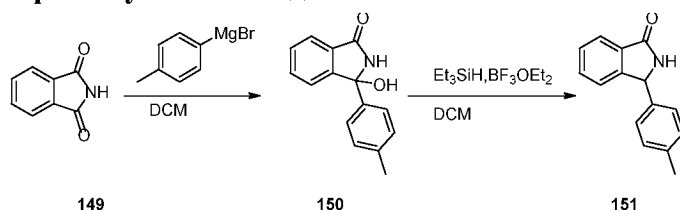


Соединение A54-P1 и соединение A54-P2 были получены путем хирального разделения с использованием синтетического метода SFC. Данные следующие:

A54-P1: ^1H -ЯМР (d-ДМСО, 400 Гц): 12,70 (синглет, 1H), 12,37 (синглет, 1H), 10,36 (синглет, 1H), 8,00–7,96 (мультиплет, 1H), 7,66–7,63 (мультиплет, 1H), 7,20 (дублет, $J = 7,6$ Гц, 3H), 7,05 (дублет, $J = 7,6$ Гц, 3H), 5,23–5,19 (мультиплет, 1H), 3,39 (синглет, 3H), 2,67–2,57 (мультиплет, 3H), 2,21 (синглет, 3H), 1,98–1,92 (мультиплет, 1H).

A54-P2: ^1H -ЯМР (d-ДМСО, 400 Гц): 12,70 (синглет, 1H), 12,37 (синглет, 1H), 10,36 (синглет, 1H), 7,96–7,94 (мультиплет, 1H), 7,71–7,67 (мультиплет, 1H), 7,20 (дублет, $J = 12,0$ Гц, 3H), 7,05 (дублет, $J = 7,6$ Гц, 3H), 5,23–5,19 (мультиплет, 1H), 3,39 (синглет, 3H), 2,67–2,57 (мультиплет, 3H), 2,19 (синглет, 3H), 2,01–1,92 (мультиплет, 1H).

Промежуточное соединение 151:



Этап 1: синтез 3-гидрокси-3-(п-толил)изоиндолин-1-она (промежуточное соединение 150)

Соединение изоиндолин-1,3-дион (2,0 г, 13,6 ммоль) добавляли в круглодонную трехгорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую 20 мл дихлорметана, реакционную систему охлаждали до 0 °С, по каплям добавляли раствор п-фенилмагния бромида (1 моль/л, 41 мл, 40,8 ммоль) в защитной атмосфере азота и проводили реакцию при температуре в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор гасили с помощью насыщенного водного раствора аммония хлорида, экстрагировали дихлорметаном, органическую фазу промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, концентрировали и разделяли с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = 1:2) с получением промежуточного соединения 150 (1,5 г, выход 46 %) в виде твердого вещества белого цвета.

ВЭЖХ-МС: m/z 222,2 (М-ОН).

Этап 2: синтез 3-(п-толил)изоиндолин-1-она (промежуточное соединение 151)

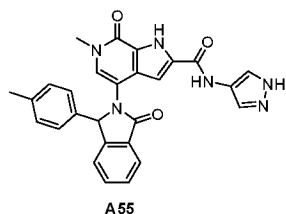
3-Гидрокси-3-(п-толил)изоиндолин-1-он (1,5 г, 6,3 ммоль) добавляли в трехгорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую 30 мл дихлорметана при комнатной температуре, затем реакционную систему охлаждали до –15 °С. Триэтилсилан (7,3 г, 63 ммоль) и 40 % раствор бор(три)фторида эфира (5,7 г, 18,9 ммоль) добавляли по каплям в защитной атмосфере азота, после добавления реакцию проводили при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор промывали

последовательно насыщенным водным раствором натрия бикарбоната и насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, концентрировали и затем подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) для получения промежуточного соединения 151 (1,2 г, выход: 86 %) в виде твердого вещества белого цвета.

Данные для промежуточного соединения 151 следующие:

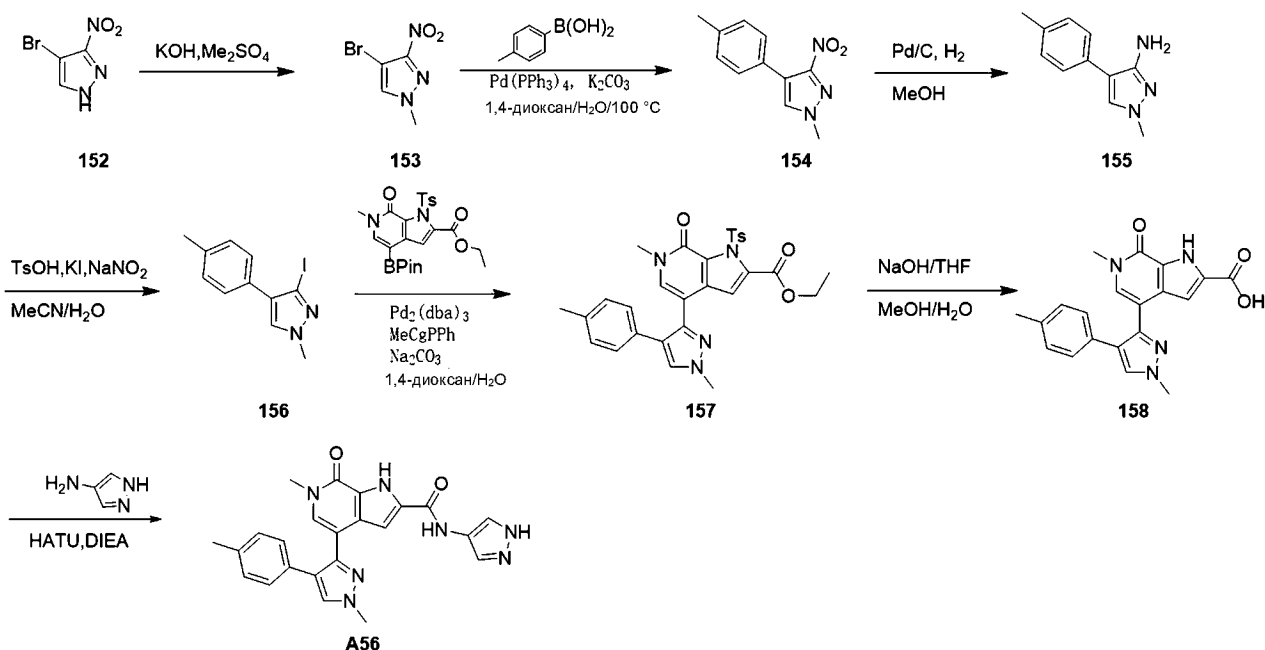
ВЭЖХ-МС: m/z 224,2 (M+H). ^1H -ЯМР (ДМСО, 400 Гц): 9,04 (широкий сигнал, 1H), 7,71 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,55–7,45 (мультиплет, 2H), 7,27 (дублет, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,16 (синглет, 4H), 5,69 (синглет, 1H), 2,28 (синглет, 3H).

Пример соединения A55:



Пример соединения A55 синтезирован в соответствии с условиями синтеза соединения A54 путем замены промежуточного соединения 151 на промежуточное соединение 143. Данные следующие: ^1H -ЯМР (d-ДМСО, 400 Гц): 12,66 (дублет, $J = 10,0$ Гц, 1H), 12,32–12,29 (мультиплет, 1H), 10,33 (синглет, 1H), 7,99–7,96 (мультиплет, 1H), 7,88 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,66–7,52 (мультиплет, 3H), 7,45 (синглет, 1H), 7,33–7,28 (мультиплет, 1H), 7,18–7,05 (мультиплет, 5H), 6,30 (синглет, 1H), 3,56 (синглет, 3H), 2,15 (синглет, 3H).

Способ синтеза примера соединения A56:



Этап 1: синтез 4-бром-1-метил-3-нитро-1H-пиразола (промежуточное соединение 153)

4-Бром-3-нитро-1H-пиразол (6,0 г, 31,25 ммоль), калия гидроксид (3,6 г, 89,25 ммоль), воду (60 мл) и диметилсульфат (3938 мг, 31,25 ммоль) последовательно добавляли в сухую круглодонную колбу вместимостью 250 мл при комнатной температуре, перемешивали

полученный раствор и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали, фильтрационный осадок промывали этанолом/водой (50 мл/50 мл) и высушивали, получая 4-бром-1-метил-3-нитро-1Н-пиразол 153 (4,2 г, порошок коричневого цвета), выход: 65,0 %, ВЭЖХ-МС: m/z 206,1 (M+H).

Этап 2: синтез 1-метил-3-нитро-4-(п-толил)-1Н-пиразола (промежуточное соединение 154)

Промежуточное соединение 153 (4120 мг, 20,0 ммоль), 4-метилфенилбороновую кислоту (4080 мг, 30,0 ммоль), палладия тетракистрифенилфосфин (2312 мг, 2,0 ммоль), калия карбонат (5520 мг, 40,0 ммоль), 1,4-диоксан (100 мл) и воду (25 мл) последовательно добавляли в сухую круглодонную колбу вместимостью 250 мл и перемешивали полученный раствор при 100 °С в течение 5 часов в защитной атмосфере азота. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь фильтровали, фильтрат высушивали с помощью роторного испарителя и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 2:1) для получения 1-метил-3-нитро-4-(п-толил)-1Н-пиразола (промежуточное соединение 154, 2,5 г, твердое вещество желтого цвета), выход: 57 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 218,2 (M+H).

Этап 3: синтез 1-метил-4-(п-толил)-1Н-пиразол-3-амин (промежуточное соединение 155)

Соединение 154 (1,5 г, 6,9 ммоль), палладиевый катализатор на углеродной основе (750 мг) и метанол (300 мл) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 500 мл при комнатной температуре, перемешивали полученный раствор и проводили реакцию при комнатной температуре в защитной атмосфере водорода в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении для получения 1-метил-4-(п-толил)-1Н-пиразол-3-амин (промежуточное соединение 155, 1,25 г, твердое вещество коричневого цвета), выход: 97 %,

ВЭЖХ-МС: m/z 188,2 (M+H).

Этап 4: синтез 3-йод-1-метил-4-(п-толил)-1Н-пиразола (промежуточное соединение 156)

Промежуточное соединение 155 (374 мг, 2 ммоль), ацетонитрил (15 мл) и п-толуолсульфоновой кислоты моногидрат (1140 мг, 6 ммоль) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 100 мл при комнатной температуре на ледяной бане. Смесь перемешивали на ледяной бане в течение 10 минут, а затем к полученному раствору медленно по каплям добавляли водный раствор калия йодида (830 мг, 5 ммоль) и натрия нитрита (276 мг, 4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции к смеси добавляли воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (трижды по 50 мл). Органическую фазу собирали, высушивали над безводным натрием сульфатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и концентрат подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 10:1) для получения 3-йод-1-метил-4-(п-толил)-1Н-пиразола (промежуточное соединение 156, 300 мг, твердое вещество коричневого цвета), выход: 50 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 299,1 (M+H).

Этап 5: синтез этил-6-метил-4-(1-метил-4-(п-толил)-1Н-пиразол-3-ил)-7-оксо-1-тозил-6,

7-дигидро-1H-пирролидино[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (промежуточное соединение 157)

Соединение этил-6-метил-7-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-6,7-дигидро-1H-пирролидино [2,3-с]пиридин-2-карбоксилат (460 мг, 0,92 ммоль), промежуточное соединение 156 (250 мг, 0,84 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (77 мг, 0,084 ммоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадмантан (73 мг, 0,25 ммоль), натрия карбонат (265 мг, 2,5 ммоль), 1,4-диоксан (20 мл) и воду (5 мл) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 100 мл при комнатной температуре, перемешивали полученный раствор при 50 °С и проводили реакцию в течение 3 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и проводили колоночную хроматографию (петролейный эфир/этилацетат = 2:1) для получения 6-метил-4-(1-метил-4-(п-толил)-1H-пиразол-3-ил)-7-оксо-1-тозил-6,7-дигидро-1H-пирролидино[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (соединение 157) (280 мг, твердое вещество желтого цвета), выход: 51,0 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 545,2 (M+H).

Этап 6: синтез 6-метил-4-(1-метил-4-(п-толил)-1H-пиразол-3-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 158)

Соединение 157 (100 мг, 0,18 ммоль), натрия гидроксид (36 мг, 0,9 ммоль), метанол (6 мл), тетрагидрофуран (3 мл) и воду (2 мл) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 25 мл при комнатной температуре, перемешивали полученный раствор при 60 °С и проводили реакцию в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, корректировали pH до 3–4, экстрагировали этилацетатом, высушивали, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-метил-4-(1-метил-4-(п-толил)-1H-пиразол-3-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 158, 60 мг, твердое вещество желтого цвета), выход: 92 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 363,2 (M+H).

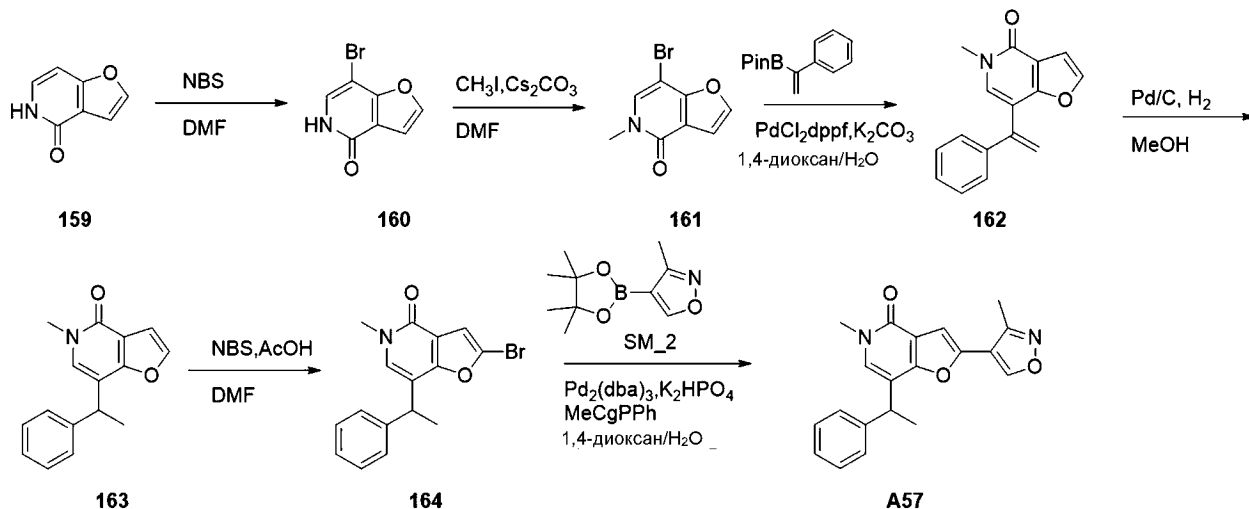
Этап 7: синтез 6-метил-4-(1-метил-4-(п-толил)-1H-пиразол-3-ил)-7-оксо-N-(1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (A56)

Промежуточное соединение 158 (60 мг, 0,16 ммоль), 1H-пиразол-4-амин (21 мг, 0,25 ммоль), 2-(7-азобензотриазол)-N,N,N',N'-тетраметилмочевины гексафторфосфат (95 мг, 0,25 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (62 мг, 0,48 ммоль) и N,N-диметилформамид (2 мл) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 25 мл при комнатной температуре, перемешивали полученный раствор при комнатной температуре и проводили реакцию в течение двух часов. После завершения реакции смесь очищали с помощью высокоэффективной жидкофазной обращенно-препаративной хроматографии с получением 6-метил-4-(1-метил-4-(п-толил)-1H-пиразол-3-ил)-7-оксо-N-(1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (A56) (5 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 7 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 428,2 (M+H). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,64 (синглет, 1H), 12,35 (синглет, 1H), 10,28 (синглет, 1H), 8,04 (синглет, 1H), 7,93 (синглет, 1H), 7,62 (синглет, 1H), 7,18

(дублет, $J = 9,2$ Гц, 3H), 7,05 (дублет, $J = 7,9$ Гц, 2H), 6,74 (синглет, 1H), 3,93 (синглет, 3H), 3,49 (синглет, 3H), 2,22 (синглет, 3H).

Способ синтеза примера соединения A57:



Этап 1: синтез 7-бром-5H-фуоро[3,2-с]пиридин-4-она (промежуточное соединение 160)

Промежуточное соединение 159 (2,0 г, 14,8 ммоль) добавляли в одногорлую колбу вместимостью 100 мл, содержащую 25 мл N,N-диметилформамида при 0 °С на ледяной бане, затем медленно добавляли N-бромсукцинимид (2,9 г, 16,3 ммоль). Ледяную баню удаляли, и выдерживали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов для проведения реакции. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную систему разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом три раза, органическую фазу промывали последовательно водой и насыщенным раствором натрия хлорида, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 160 (1,5 г, твердое вещество желтого цвета), выход: 47 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 216,0 (M+H).

Этап 2: синтез 7-бром-5-метилфуоро[3,2-с]пиридин-4(5H)-она (промежуточное соединение 161)

Соединение 160 (1,5 г, 7,0 ммоль) и цезия карбонат (3,4 г, 10,5 ммоль) последовательно добавляли в одногорлую колбу вместимостью 100 мл, содержащую 20 мл сухого N,N-диметилформамида при 0 °С на ледяной бане, затем по каплям добавляли йодметан (2,0 г, 14,0 ммоль) и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционную систему разбавляли водой, водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом, высушивали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 1:1) для получения промежуточного соединения 161 (1,0 г, твердое вещество белого цвета), выход: 63 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 230,1 (M+H).

Этап 3: синтез 5-метил-7-(1-фенилвинил)фуоро[3,2-с]пиридин-4(5H)-она (промежуточное соединение 162)

Промежуточное соединение 161 (1,0 г, 4,39 ммоль), стирилборат (1,21 г, 5,26 ммоль),

калия карбонат безводный (1,51 г, 11,00 ммоль), палладия 1,1'-бисдифенилфосфиноферроцена дихлорид (161 мг) и смесь диоксан/вода (18 мл, 5:1) последовательно добавляли в сухую трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл при комнатной температуре, нагревали до 100 °С в защитной атмосфере азота и проводили реакцию в течение 5 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционную систему охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу последовательно промывали водой и насыщенным раствором натрия хлорида, высушивали над безводным натрием сульфатом, фильтровали, концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 1:1) для получения промежуточного соединения 162 (0,74 г, твердое вещество белого цвета), выход: 67 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 252,1 (M+H).

Этап 4: синтез 5-метил-7-(1-фенилэтил)фуоро[3,2-с]пиридин-4(5H)-она (промежуточное соединение 163)

Соединение 4 (0,74 г, 2,94 ммоль) и палладиевый катализатор на углеродной основе (37 мг) последовательно добавляли в одnogорлую колбу вместимостью 100 мл, содержащую метанол (60 мл), при комнатной температуре и перемешивали полученный раствор также при комнатной температуре в течение 3 часов в защитной атмосфере водорода. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 163 (0,61 г, твердое вещество желтого цвета), которое использовали непосредственно на следующем этапе, выход: 82 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 254,3 (M+H).

Этап 5: синтез 2-бром-5-метил-7-(1-фенилэтил)фуоро[3,2-с]пиридин-4(5H)-она (промежуточное соединение 164)

Соединение 5 (560 мг, 2,21 ммоль) и 6 капель уксусной кислоты последовательно добавляли в одnogорлую колбу вместимостью 100 мл, содержащую N,N-диметилформамид при комнатной температуре, затем медленно добавляли N-бромсукцинимид (590 мг, 3,32 ммоль), перемешивали полученный раствор при 60 °С и проводили реакцию в течение 2 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционную систему охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу последовательно промывали водой и насыщенным раствором натрия хлорида, высушивали над безводным натрием сульфатом, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 2:1) для получения промежуточного соединения 164 (420 мг, твердое вещество бледно-желтого цвета), выход: 57 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 332,1 (M+H).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 7,36–7,23 (мультиплет, 5H), 6,89 (синглет, 1H), 6,80 (синглет, 1H), 4,29 (квадруплет, $J = 7,2$ Гц 1H), 3,55 (синглет, 3H), 1,67 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

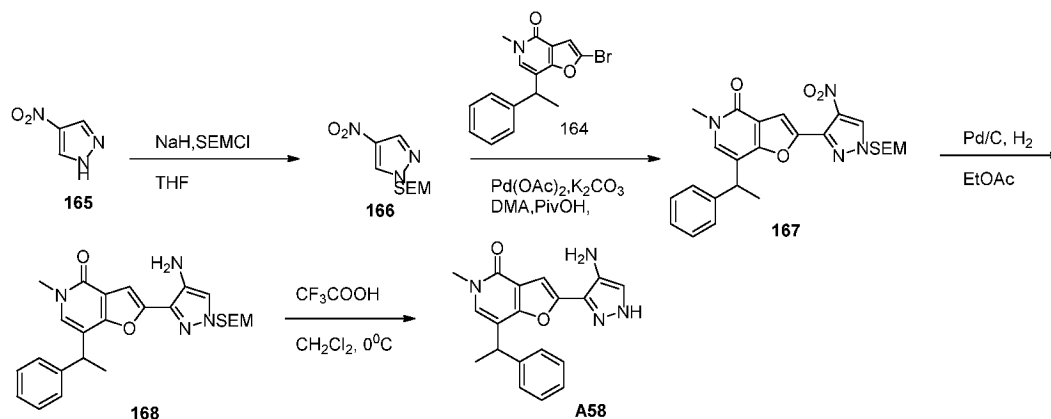
Этап 6: синтез 5-метил-2-(1-метил-3-нитро-1H-пиразол-4-ил)-7-(1-фенилэтил)тиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-она (A57)

Промежуточное соединение 164 (50 мг, 0,15 ммоль), 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (35 мг, 0,17 ммоль), калия гидрофосфат (78 мг, 0,45 ммоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадмантан (9 мг) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (14 мг) последовательно добавляли в трехгорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую смесь растворителей диоксан/вода (5:1, 12 мл) и проводили реакцию в течение 4 часов при 60 °С в защитной атмосфере азота. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционную систему охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу последовательно промывали водой и насыщенным раствором натрия хлорида, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали, а остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения А57 (7 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 14 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 335,1 (M+H).

^1H -ЯМР (d-ДМСО, 400 МГц): 9,30 (синглет, 1H), 7,67 (синглет, 1H), 7,39 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,31–7,28 (мультиплет, 2H), 7,20–7,16 (мультиплет, 1H), 7,12 (синглет, 1H), 4,30 (квадруплет, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,55 (синглет, 3H), 2,37 (синглет, 3H), 1,65 (дублет, $J = 7,6$ Гц, 3H).

Способ синтеза примера соединения А58:



Этап 1: синтез 4-нитро-1-(((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-пиразола (промежуточное соединение 166)

Промежуточное соединение 165 (6,6 г, 58,4 ммоль) добавляли в одногорлую колбу вместимостью 100 мл, содержащую 50 мл тетрагидрофурана при 0 °С на ледяной бане, и медленно добавляли натрия гидрид (4,8 г, 120,8 ммоль, 60 % раствор) на ледяной бане и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 10 минут. Затем медленно по каплям добавляли (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (12,0 мл, 67,8 ммоль), и смесь выдерживали для проведения реакции при комнатной температуре в течение 1,5 часов после удаления ледяной бани. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную систему гасили насыщенным раствором аммония хлорида, трижды экстрагировали этилацетатом, и органическую фазу промывали последовательно водой и насыщенным раствором натрия хлорида, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 10:1) для получения промежуточного соединения 166 (12 г, жидкость

желтого цвета), выход: 84 %.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 8,33 (синглет, 1H), 8,11 (синглет, 1H), 5,47 (синглет, 2H), 3,63 (триплет, $J = 8,4$ Гц 2H), 0,95 (триплет, $J = 8,0$ Гц 2H), 0,02 (синглет, 9H).

Этап 2: синтез 5-метил-2-(4-нитро-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)-7-(1-фенэтил)фуоро[3,2-с]пиридин-4(5H)-она (промежуточное соединение 167)

Промежуточное соединение 166 (228 мг, 0,94 ммоль), промежуточное соединение 164 (280 мг, 0,84 ммоль), калия карбонат (348 мг, 2,52 ммоль), палладия ацетат (18 мг, 0,08 ммоль), пивалиновую кислоту (17 мг, 0,17 ммоль) и н-бутилбис(1-адамантил)фосфин (29 мг, 0,08 ммоль) последовательно добавляли в трехгорлую колбу вместимостью 100 мл, содержащую 20 мл сухого N,N-диметилацетамида, и проводили реакцию при 120 °С в течение 6 часов в защитной атмосфере азота. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционную систему разбавляли водой, водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом, высушивали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1:2) для получения промежуточного соединения 167 (140 мг, жидкость желтого цвета), выход: 30 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 495,2 (M+H).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 8,26 (синглет, 1H), 7,85 (синглет, 1H), 7,38–7,30 (мультиплет, 5H), 7,07 (синглет, 1H), 5,49–5,38 (мультиплет, 2H), 4,36–4,34 (мультиплет, 1H), 3,67 (синглет, 3H), 3,60–3,56 (мультиплет, 2H), 1,75 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 3H), 0,93–0,88 (мультиплет, 2H), 0,01 (синглет, 9H).

Этап 3: синтез 2-(4-амино-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)-5-метил-7-(1-фенэтил)фуоро[3,2-с]пиридин-4(5H)-она (промежуточное соединение 168)

Промежуточное соединение 167 (140 мг, 0,28 ммоль) и палладиевый катализатор на углеродной основе (20 мг, 10 %) последовательно добавляли в трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл, содержащую 20 мл безводного этилацетата, при комнатной температуре. Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 2 часов в защитной атмосфере водорода. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционную систему фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 168 (100 мг, бесцветная жидкость), выход: 76 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 465,2 (M+H).

Этап 4: синтез 2-(4-амино-1H-пиразол-3-ил)-5-метил-7-(1-фенэтил)фуоро[3,2-с]пиридин-4(5H)-она (A58)

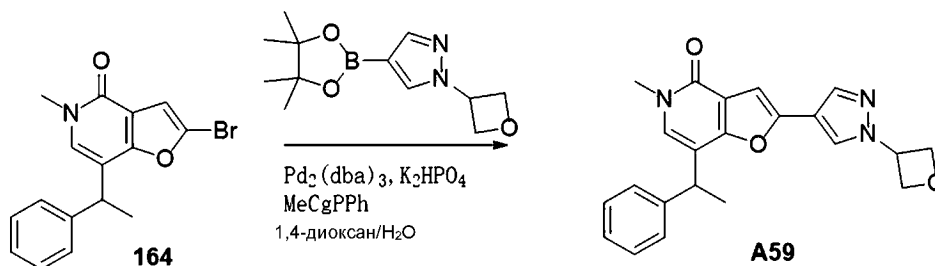
Промежуточное соединение 168 (30 мг, 0,06 ммоль) и трифторуксусную кислоту (2 мл) последовательно добавляли в одногорлую колбу вместимостью 25 мл, содержащую дихлорметан (4 мл), при 0 °С и перемешивали полученный раствор в течение 6 часов в защитной атмосфере азота. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, смесь фильтровали, фильтрат концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (основной) для получения соединения A58 (5 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 23 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 335,1 (M+H).

^1H -ЯМР ($d\text{-DMCO}$, 400 МГц): 7,59 (синглет, 1H), 7,40 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,30–7,26

(мультиплет, 2H), 7,19–7,17 (мультиплет, 1H), 7,12 (синглет, 1H), 6,98 (синглет, 1H), 4,36–4,34 (мультиплет, 1H), 4,19 (синглет, 2H), 3,61 (синглет, 3H), 1,64 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Способ синтеза примера соединения A59:



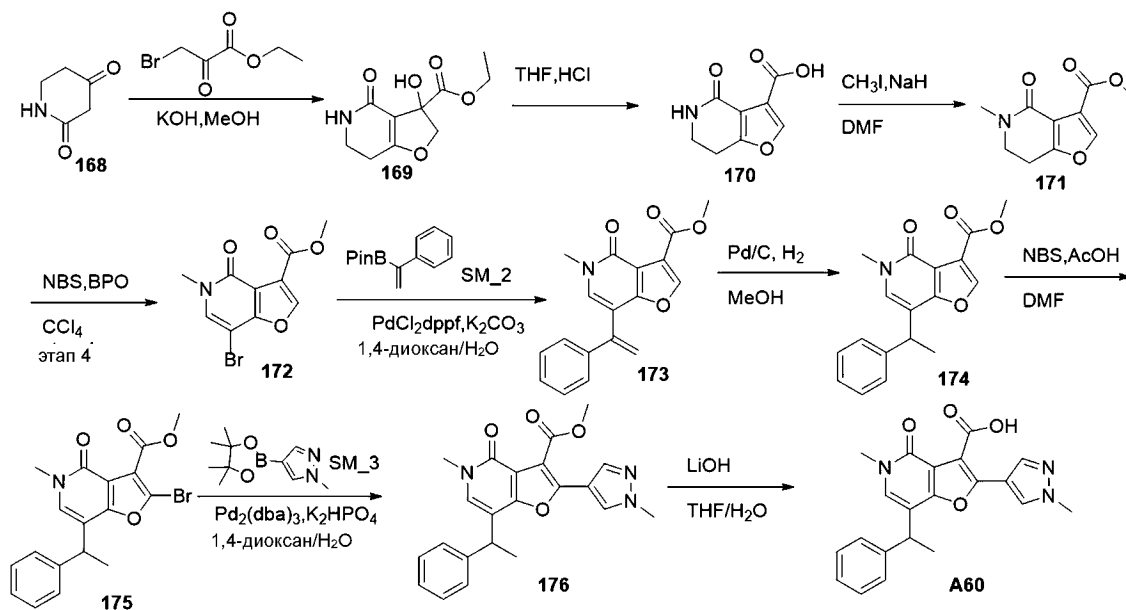
Синтез 5-метил-2-(1-(оксэтан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-7-(1-фенэтил)фуоро[3,2-с]пиридин-4(5H)-она (A59)

Промежуточное соединение 164 (50 мг, 0,15 ммоль), 1-(оксэтан-3-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (41 мг, 0,17 ммоль), калия гидрофосфат (78 мг, 0,45 ммоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадмантан (9 мг) и трис(дибензилиденацетон)дипалладия (14 мг) последовательно добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую смесь растворителей диоксан/вода (5:1, 12 мл) при комнатной температуре, и проводили реакцию при 60 °С в течение 4 часов в защитной атмосфере азота. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционную систему охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу последовательно промывали водой и насыщенным раствором натрия хлорида, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали, а остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения A59 (30 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 53 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 376,2 (M+H).

^1H -ЯМР (d-ДМСО, 400 МГц): 8,31 (синглет, 1H), 7,98 (синглет, 1H), 7,57 (синглет, 1H), 7,42 (дублет, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,32–7,28 (мультиплет, 2H), 7,19–7,16 (мультиплет, 1H), 6,99 (синглет, 1H), 5,64 (квадруплет, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,96–4,88 (мультиплет, 4H), 4,30–4,38 (мультиплет, 1H), 3,52 (синглет, 1H), 1,66 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Способ синтеза примера соединения A60



Этап 1: синтез этил-3-гидрокси-4-оксо-2,3,4,5,6,7-гексагидрофуоро[3,2-с]пиридин-3-карб оксилата (промежуточное соединение 169)

Калия гидроксид (9,9 г, 176,8 ммоль) добавляли в одногорлую колбу вместимостью 500 мл, содержащую 250 мл безводного метанола при 0 °С на ледяной бане, и медленно добавляли промежуточное соединение 168 (20 г, 176,8 ммоль). Ледяную баню удаляли, и выдерживали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа для проведения реакции. Затем медленно по каплям добавляли этил-3-бром-2-оксопропаноат (36,2 г, 185,7 ммоль), и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 2,5 часов после удаления ледяной бани. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционную систему концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением промежуточного соединения 169 (19 г, жидкость желтого цвета), выход: 46,6 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 228,1 (M+H).

Этап 2: синтез 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидрофуоро[3,2-с]пиридин-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 170)

Промежуточное соединение 169 (19 г, 83,6 ммоль) добавляли в трехгорлую колбу вместимостью 500 мл, содержащую 300 мл сухого тетрагидрофурана, медленно добавляли водный раствор хлористоводородной кислоты (40 мл, 4 М), и проводили реакцию при 80 °С в течение 3 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, смесь концентрировали для удаления части растворителя, а затем фильтровали для получения промежуточного соединения 170 (10 г, твердое вещество желтого цвета), выход: 65,5 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 182,1 (M+H).

Этап 3: синтез метил-5-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидрофуоро[3,2-с]пиридин-3-карбокси лата (промежуточное соединение 171)

Промежуточное соединение 170 (9 г, 49,7 ммоль) и натрия гидрид (5,6 г, 60 % раствор)

последовательно добавляли в трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 1000 мл, содержащую 500 мл безводного N,N-диметилформамида при 0 °С. Реакцию проводили при 0 °С в течение 1 часа в защитной атмосфере азота. Затем медленно по каплям добавляли йодметан (35,3 г, 248,5 ммоль), и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 16 часов после удаления ледяной бани. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционную систему гасили насыщенным раствором аммония хлорида, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу последовательно промывали водой и насыщенным раствором натрия хлорида, высушивали над безводным натрием сульфатом, фильтровали, концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 0:1) для получения промежуточного соединения 171 (4,7 г, твердое вещество белого цвета), выход: 45,2 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 210,1 (M+H).

Этап 4: синтез метил-7-бром-5-метил-4-оксо-4,5-дигидрофуро[3,2-с]пиридин-3-карбоксилата (промежуточное соединение 172)

Промежуточное соединение 171 (2,5 г, 12,0 ммоль), N-бромсукцинимид (4,3 г, 24,0 ммоль) и бензоилпероксида (581 мг, 2,4 ммоль) последовательно добавляли в трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 1000 мл, содержащую 500 мл безводного тетрагорметана, при комнатной температуре. Реакцию проводили при 90 °С в течение 1 часа в защитной атмосфере азота. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционную систему разбавляли водой и проводили экстракцию этилацетатом. Органическую фазу последовательно промывали водой и насыщенным раствором натрия хлорида, высушивали над безводным натрием сульфатом, фильтровали, концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1:1) для получения промежуточного соединения 172 (1,15 г, твердое вещество желтого цвета), выход: 33,6 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 288,0 (M+H).

Этап 5: синтез метил-5-метил-4-оксо-7-(1-фенилвинил)-4,5-дигидрофуро[3,2-с]пиридин-3-карбоксилата (промежуточное соединение 173)

Промежуточное соединение 172 (1,15 г, 4,02 ммоль), пинаколовый эфир стирилбороновой кислоты (1,11 г, 4,86 ммоль), калия карбонат безводный (1,66 г, 12,06 ммоль), палладия 1,1'-бисдифенилфосфиноферроцена дихлорид (292 мг) и смесь диоксан/вода (18 мл, 5:1) последовательно добавляли в сухую трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл при комнатной температуре, нагревали до 70 °С в защитной атмосфере азота и проводили реакцию в течение 4 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционную систему охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу последовательно промывали водой и насыщенным раствором натрия хлорида, высушивали над безводным натрием сульфатом, фильтровали, концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1:1) для получения промежуточного соединения 173 (0,9 г, твердое вещество белого цвета), выход: 72,4 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 310,1 (M+H).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 8,28 (синглет, 5H), 7,64 (синглет, 1H), 7,41–7,39 (мультиплет, 5H), 5,71 (дублет, $J = 14,8$ Гц 2H), 3,93 (синглет, 3H), 3,68 (синглет, 3H).

Этап 6: синтез метил-5-метил-4-оксо-7-(1-фенэтил)-4,5-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-3-карбоксилата (промежуточное соединение 174)

Промежуточное соединение 173 (0,9 г, 2,91 ммоль) и палладиевый катализатор на углеродной основе (90 мг) последовательно добавляли в одnogорлую колбу вместимостью 100 мл, содержащую метанол (60 мл), при комнатной температуре и перемешивали полученный раствор также при комнатной температуре в течение 3 часов в защитной атмосфере водорода. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением промежуточного соединения 174 (0,8 г, твердое вещество желтого цвета), которое непосредственно использовали на следующем этапе, выход: 88,3 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 312,1 (M+H).

Этап 7: синтез метил-2-бром-5-метил-4-оксо-7-(1-фенэтил)-4,5-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-3-карбоксилата (175)

Промежуточное соединение 174 (0,8 г, 2,57 ммоль) и 6 капель уксусной кислоты последовательно добавляли в одnogорлую колбу вместимостью 100 мл, содержащую N,N-диметилформамид при комнатной температуре, затем медленно добавляли N-бромсукцинимид (686 мг, 3,86 ммоль), перемешивали полученный раствор и проводили реакцию при 60 °С в течение 3 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционную систему охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу последовательно промывали водой и насыщенным раствором натрия хлорида, высушивали над безводным натрием сульфатом, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 2:1) для получения промежуточного соединения 175 (520 мг, твердое вещество бледно-желтого цвета), выход: 51,9 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 390,1 (M+H).

^1H -ЯМР (DMSO , 400 МГц): 7,73 (синглет, 1H), 7,31–7,29 (мультиплет, 4H), 7,22–7,19 (мультиплет, 1H), 4,26–4,24 (мультиплет, 1H), 3,82 (синглет, 3H), 3,52 (синглет, 3H), 1,58 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Этап 8: синтез метил-5-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-оксо-7-(1-фенэтил)-4,5-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-3-карбоксилата (промежуточное соединение 176)

Промежуточное соединение 175 (520 мг, 1,33 ммоль), (1-метил-1H-пиразол-4-ил)бороновую кислоту (201 мг, 1,60 ммоль), калия гидрофосфат (694 мг, 3,99 ммоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадамantan (30 мг) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (60 мг) последовательно добавляли в трехгорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую смесь растворителей диоксан/вода (5:1, 30 мл) при комнатной температуре и проводили реакцию при 60 °С в течение 4 часов в защитной атмосфере азота. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС,

реакционную систему охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу последовательно промывали водой и насыщенным раствором натрия хлорида, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, а осадок очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1:1) для получения промежуточного соединения 176 (315 мг, твердое вещество бледно-желтого цвета), выход: 60,4 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 392,2 (M+H).

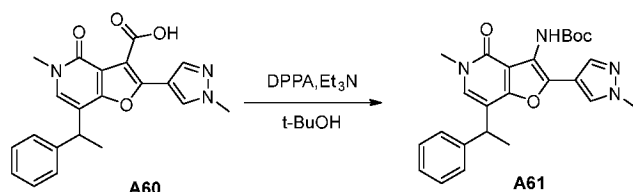
Этап 9: синтез 5-метил-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-оксо-7-(1-фенэтил)-4,5-дигидро фуро[3,2-с]пиридин-3-карбоновой кислоты (A60)

Соединение 9 (315 мг, 0,8 ммоль) и лития гидроксида моногидрат (168 мг, 4 ммоль) последовательно добавляли в одnogорлую колбу вместимостью 100 мл, содержащую смесь тетрагидрофуран/вода (3:1, 20 мл) при комнатной температуре и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 16 часов в защитной атмосфере азота. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, корректировали pH смеси до 5–6 с помощью разбавленного водного раствора хлористоводородной кислоты и фильтровали. Фильтрационный осадок промывали чистой водой и высушивали, получая соединение A60 (0,2 г, твердое вещество белого цвета), выход: 65,9 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 378,1 (M+H).

^1H -ЯМР (DMSO, 400 МГц): 8,68 (синглет, 1H), 8,09 (синглет, 1H), 7,96 (синглет, 1H), 7,44–7,42 (мультиплет, 2H), 7,34–7,30 (мультиплет, 2H), 7,21–7,18 (мультиплет, 1H), 4,42–4,40 (мультиплет, 1H), 3,94 (синглет, 3H), 3,71 (синглет, 3H), 1,67 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Способ синтеза примера соединения A61



Синтез трет-бутил-(5-метил-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-оксо-7-(1-фенэтил)-4,5-дигидрофуру[3,2-с]пиридин-3-ил карбамата (A61)

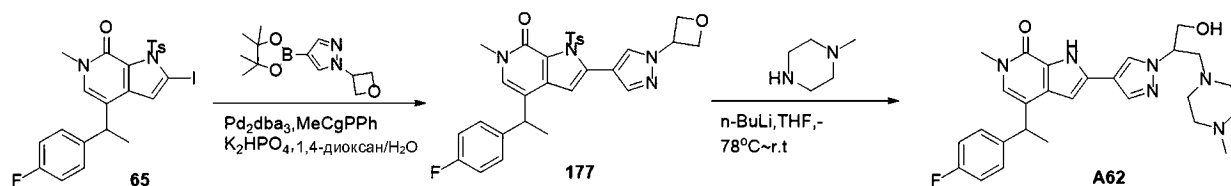
Пример соединения A60 (50 мг, 0,13 ммоль), дифенил-азидофосфат (54 мг, 0,20 ммоль) и триэтиламин (20 мг, 0,20 ммоль) последовательно добавляли в трехгорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую сухой трет-бутанол (15 мл) при комнатной температуре, нагревали до 90 °С в защитной атмосфере азота и проводили реакцию в течение 18 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционную систему охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу последовательно промывали водой и насыщенным раствором натрия хлорида, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 20:1) для получения примера соединения A61 (20 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 33,7 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 449,5 (M+H).

^1H -ЯМР (MeOD, 400 МГц): 7,84 (синглет, 1H), 7,68 (синглет, 1H), 7,39–7,37 (мультиплет,

2H), 7,35 (синглет, 1H), 7,31–7,25 (мультиплет, 2H), 7,21–7,16 (мультиплет, 1H), 4,35–4,33 (мультиплет, 1H), 3,93 (синглет, 3H), 3,60 (синглет, 3H), 1,70 (дублет, $J = 7,6$ Гц, 3H), 1,51 (синглет, 9H).

Способ синтеза примера соединения A62:



Этап 1: 4-(1-(4-фторфенил)этил)-6-метил-2-(1-(оксэтан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-1-толил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (промежуточное соединение 177)

Промежуточное соединение 65 (200 мг, 0,36 ммоль), 1-(оксэтан-3-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (109 мг, 0,44 ммоль), калия гидрофосфат (124 мг, 0,55 ммоль), дипалладия тридибензилиденацетон (50 мг) и 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадамantan (60 мг) последовательно добавляли в трехгорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую 12 мл 1,4-диоксана и 3 мл воды, и проводили реакцию при 50 °С в защитной атмосфере азота в течение трех часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор разбавляли водой, дважды экстрагировали этилацетатом, органическую фазу собирали, промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрия сульфатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и подвергали препаративной хроматографии с получением промежуточного соединения 177 (130 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 65,3 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 546,9 (M+H).

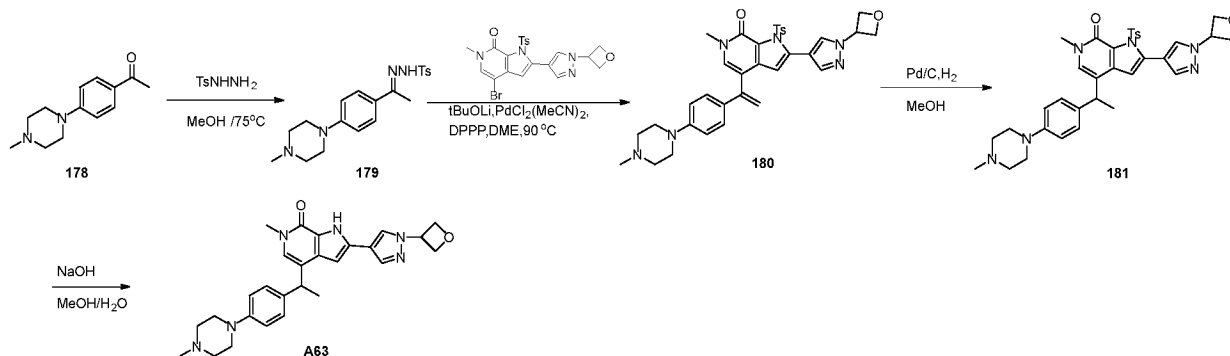
Этап 2: 4-(1-(4-фторфенил)этил)-2-(1-(1-гидрокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (A62)

N-метилпиперазин (6 мг, 0,06 ммоль), тетрагидрофуран (5 мл) и н-бутиллитий (0,1 мл, 0,08 ммоль) последовательно добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 25 мл при –78 °С и перемешивали полученный раствор при –78 °С в течение 0,5 ч. Затем медленно добавляли раствор промежуточного соединения 177 (20 мг, 0,04 ммоль) в тетрагидрофуране, смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще 1 час. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, добавляли метанол для гашения реакции. Раствор концентрировали досуха и добавляли диметилсульфоксид. Смесь фильтровали и подвергали препаративной ВЭЖХ (основной) для получения примера соединения A62 (4 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 22,2 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 493,1 (M+H).

^1H -ЯМР (MeOD, 400 МГц): 8,07 (синглет, 1H), 7,85 (синглет, 1H), 7,33–7,30 (мультиплет, 2H), 7,03–6,97 (мультиплет, 3H), 6,25 (синглет, 1H), 4,49–4,46 (мультиплет, 1H), 4,28–4,23 (мультиплет, 1H), 3,86 (дублет, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,65 (синглет, 3H), 2,92–2,79 (мультиплет, 2H), 2,57–2,38 (мультиплет, 8H), 2,23 (синглет, 3H), 1,65 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Способ синтеза примера соединения A63



Этап 1: (Z)-4-метил-N'-(1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)этилиден)бензолсульфонил гидразид (179)

Промежуточное соединение 178 (2,0 г, 9,2 ммоль) и *p*-толуолсульфонилгидразид (5,2 г, 27,5 ммоль) последовательно добавляли в одnogорлую колбу вместимостью 100 мл, содержащую 40 мл метанола, при комнатной температуре и проводили реакцию при 75 °С в течение двух часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали досуха, а испытуемый образец перемешивали и пропускали через колонку. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 40:1) для получения промежуточного соединения 179 (2,7 г, твердое вещество белого цвета), выход: 75,8 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 387,5 (M+H).

Этап 2: 6-метил-4-(1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)винил)-2-(1-(оксэтан-3-ил)-1H-пирозол-4-ил)-1-толил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (промежуточное соединение 180)

Промежуточное соединение 179 (46 мг, 0,12 ммоль), 4-бром-6-метил-2-(1-(оксэтан-3-ил)-1H-пирозол-4-ил)-1-толил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (50 мг, 0,100 ммоль), лития трет-бутоксид (24 мг, 0,30 ммоль), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан и бис(ацетонитрил)палладия(II) хлорид (10 мг) последовательно добавляли в трехгорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую 15 мл диметилового эфира этиленгликоля при комнатной температуре и проводили реакцию при 90 °С в течение 4 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, смесь дважды экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу собирали, промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 20:1) с получением промежуточного соединения 180 (30 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 48,3 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 625,7 (M+H).

Этап 3: 6-метил-4-(1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)этил)-2-(1-(оксэтан-3-ил)-1H-пирозол-4-ил)-1-толил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (промежуточное соединение 181)

Промежуточное соединение 180 (30 мг, 0,05 ммоль) и Pd/C (3 мг, 10 % (м/м))

последовательно добавляли в одnogорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую 10 мл метанола, при комнатной температуре и проводили реакцию также при комнатной температуре в защитной атмосфере водорода в течение ночи. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, систему фильтровали, а фильтрат концентрировали для получения промежуточного соединения 181 (30 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 99,7 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 627,7 (M+H).

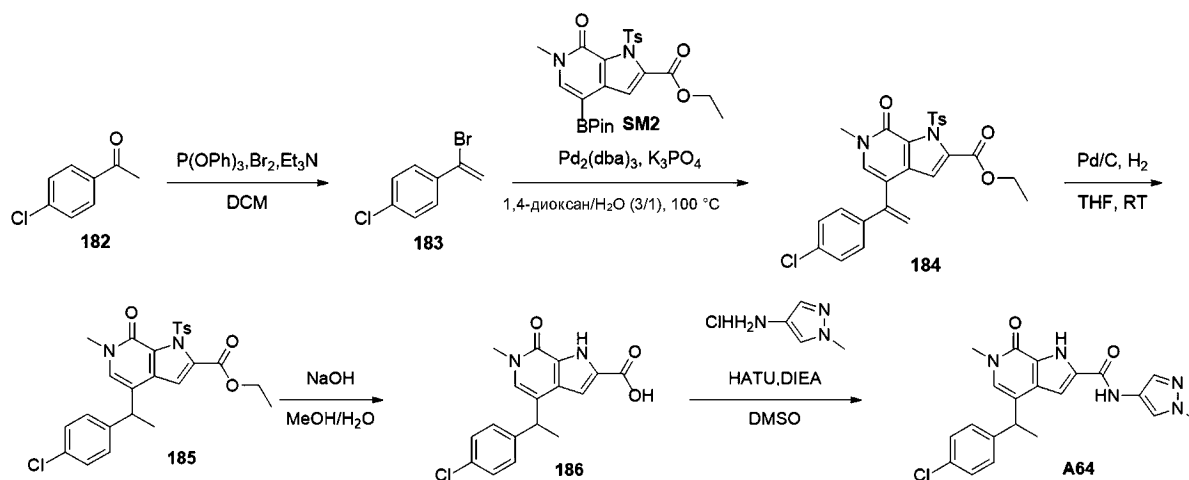
Этап 4: 6-метил-4-(1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)этил)-2-(1-(оксэтан-3-ил)-1Н-пирозол-4-ил)-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (A63)

Промежуточное соединение 181 (30 мг, 0,05 ммоль) и натрия гидроксид (6 мг, 0,15 ммоль) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 25 мл, содержащую 8 мл метанола, при комнатной температуре и проводили реакцию при 60 °С в течение двух часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали досуха, растворяли в диметилсульфоксиде, фильтровали и подвергали препаративной ВЭЖХ (основной) для получения примера соединения A63 (6 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 26,5 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 473,1 (M+H).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 12,04 (синглет, 1H), 8,37 (синглет, 1H), 8,07 (синглет, 1H), 7,14 (дублет, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,04 (синглет, 1H), 6,81 (дублет, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,33 (синглет, 1H), 5,56–5,51 (мультиплет, 1H), 4,93–4,83 (мультиплет, 4H), 4,06–4,01 (мультиплет, 1H), 3,51 (синглет, 3H), 3,04–3,02 (мультиплет, 4H), 2,41–2,38 (синглет, 4H), 2,18 (синглет, 3H), 1,53 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Способ синтеза примера соединения A64



Этап 1: синтез 1-(1-бромвинил)-4-хлорбензола (промежуточное соединение 183)

Трифенилфосфит (18,30 мг, 58,90 ммоль) и дихлорметан (30 мл) последовательно добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 250 мл при комнатной температуре и 3 раза заменяли воздушную прослойку азотом. Систему охлаждали до –70 °С, и медленно по каплям добавляли жидкий бром (11,00 г, 68,00 ммоль). Смесь перемешивали при температуре –70 °С и проводили реакцию в течение 30 минут. Последовательно добавляли триэтиламин (9,20 г, 90,60 ммоль) и раствор промежуточного соединения 182 (7,00 г, 45,30 ммоль) в

дихлорметане (30 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре, проводили реакцию в течение 16 часов, затем нагревали до 50 °С и проводили реакцию в течение еще 2 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь переливали в 100 мл воды, корректировали pH до 8 с помощью 2 моль/л водного раствора натрия гидроксида и экстрагировали дихлорметаном (дважды по 100 мл). Органическую фазу собирали, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем (чистый петролейный эфир) с получением 1-(1-бромвинил)-4-хлорбензола (промежуточное соединение 183) (3,00 г, маслянистая жидкость желтого цвета), выход: 61,15 %.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 7,54–7,50 (мультиплет, 2H), 7,36–7,25 (мультиплет, 2H), 6,10 (дублет, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,78 (дублет, *J* = 2,0 Гц, 1H).

Этап 2: синтез этил-4-(1-(4-хлорфенил)винил)-6-метил-7-оксо-1-толил-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (промежуточное соединение 184)

Промежуточное соединение SM2 (1000 мг, 2,00 ммоль), промежуточное соединение 183 (650 мг, 3,00 ммоль), 1,4-диоксан (9 мл), воду (3 мл), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (92 мг, 0,10 ммоль) и калия фосфат (1100 мг, 5,00 ммоль) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 25 мл при комнатной температуре, трижды заменяли воздушную прослойку азотом, нагревали до 70 °С и проводили реакцию в течение 16 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = 1:1) с получением этил-4-(1-(4-хлорфенил)винил)-6-метил-7-оксо-1-толил-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (184) (525 мг, твердое вещество желтого цвета, чистота: 50 %), выход: 30,47 %.

ВЭЖХ-МС: *m/z* 511,1 (M+H).

Этап 3: синтез этил-4-(1-(4-хлорфенил)этил)-6-метил-7-оксо-1-толил-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (промежуточное соединение 185)

Соединение 3 (525 мг, 0,54 ммоль, чистота: 50 %), тетрагидрофуран (10 мл) и палладиевый катализатор на углеродной основе (50 мг) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 50 мл при комнатной температуре, трижды заменяли воздушную прослойку азотом, перемешивали полученный раствор при комнатной температуре и проводили реакцию в течение 16 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении для получения этил-4-(1-(4-хлорфенил)этил)-6-метил-7-оксо-1-толил-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (промежуточное соединение 185) (550 мг, твердое вещество желтого цвета, чистота: 50 %), выход: 99,61 %.

ВЭЖХ-МС: *m/z* 513,1 (M+H).

Этап 4: синтез 4-(1-(4-хлорфенил)этил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 186)

Промежуточное соединение 185 (550 мг, 0,64 ммоль; чистота: 50 %), метанол (6 мл), воду

(2 мл) и натрия гидроксид (64 мг, 1,61 ммоль) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 25 мл при комнатной температуре, нагревали до 60 °С и проводили реакцию в течение 3 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Корректировали pH остатка до 6 с помощью 1 моль/л водного раствора хлористоводородной кислоты, выпадал осадок твердого вещества белого цвета. Смесь фильтровали, твердое вещество собирали, получая 4-(1-(4-хлорфенил)этил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 186) (80 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 45,12 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 331,1 (M+H).

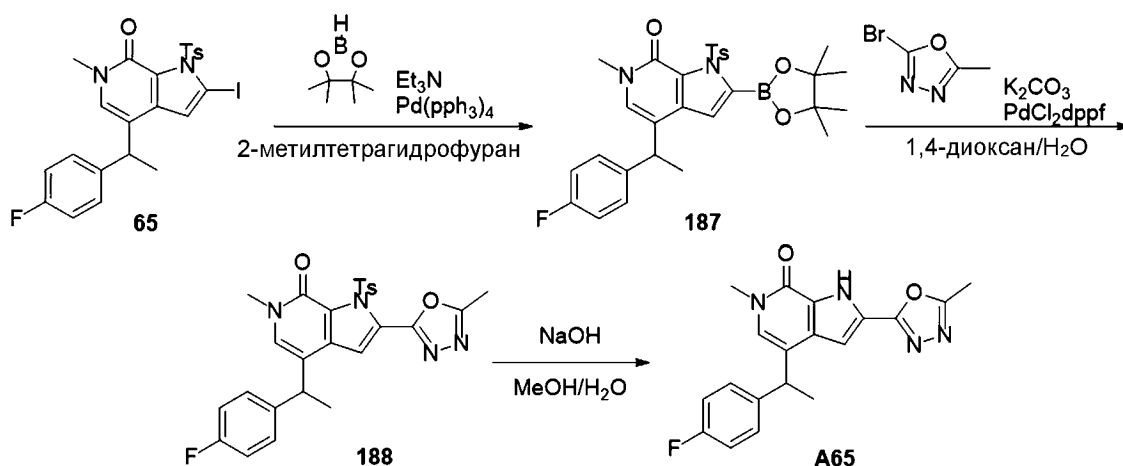
Этап 5: синтез 4-(1-(4-хлорфенил)этил)-6-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксиамида (A64)

Промежуточное соединение 186 (80 мг, 0,24 ммоль), диметилсульфоксид (3 мл), 2-(7-азобензотриазол)-N,N,N',N'-тетраметилмочевины гексафторфосфат (138 мг, 0,36 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,24 мл, 1,45 ммоль) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 25 мл при комнатной температуре и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли 1-метил-1H-пиразол-4-амина гидрохлорид (65 мг, 0,48 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре и проводили реакцию в течение 20 часов. Реакционный раствор очищали с помощью обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии с получением 4-(1-(4-хлорфенил)этил)-6-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксиамида (соединение A64) (42 мг, твердое вещество почти белого цвета), выход: 42,37 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 451,1 (M+H+MeCN).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 12,22 (синглет, 1H), 10,28 (синглет, 1H), 7,97 (синглет, 1H), 7,51 (синглет, 1H), 7,34 (синглет, 4H), 7,21 (синглет, 1H), 6,79 (синглет, 1H), 4,24–4,19 (мультиплет, 1H), 3,82 (синглет, 3H), 3,56 (синглет, 3H), 1,56 (дублет, $J = 8,0$ Гц, 3H).

Способ синтеза примера соединения A65



Этап 1: 4-(1-(4-фторфенил)винил)-6-метил-1-толил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (промежуточное соединение 187)

Соединение 5 (300 мг, 0,55 ммоль), бис(пинаколато)диборон (104 мг, 0,82 ммоль), триэтиламин (137 мг, 1,36 ммоль) и тетракис-(трифенилфосфин)палладий (50 мг) последовательно добавляли в трехгорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую 10 мл 2-метилтетрагидрофурана при комнатной температуре. Реакцию проводили при 85 °С в течение 5 часов в защитной атмосфере азота. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, смесь дважды экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу собирали, промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 2:1) для получения неочищенного продукта 187 (400 мг, маслянистая жидкость желтого цвета) в виде неочищенной смеси.

ВЭЖХ-МС: m/z 551,0 (M+H).

Этап 2: 4-(1-(4-фторфенил)этил)-6-метил-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-толил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (промежуточное соединение 188)

Промежуточное соединение 187 (200 мг, 0,36 ммоль), 2-бром-5-метил-1,3,4-оксадиазол (77 мг, 0,47 ммоль), калия карбонат (151 мг, 1,1 ммоль), палладия 1,1'-бисдифенилфосфиноферроцен дихлорид (каталитическое количество) последовательно добавляли в трехгорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую 10 мл 1,4-диоксана и 3 мл воды при комнатной температуре и проводили реакцию при 110 °С в защитной атмосфере азота в течение 5 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор разбавляли водой, дважды экстрагировали этилацетатом, органическую фазу собирали, промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрия сульфатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и подвергали препаративной хроматографии с получением промежуточного соединения 188 (25 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 13,6 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 507,1 (M+H).

Этап 3: 4-(1-(4-фторфенил)этил)-6-метил-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (A65)

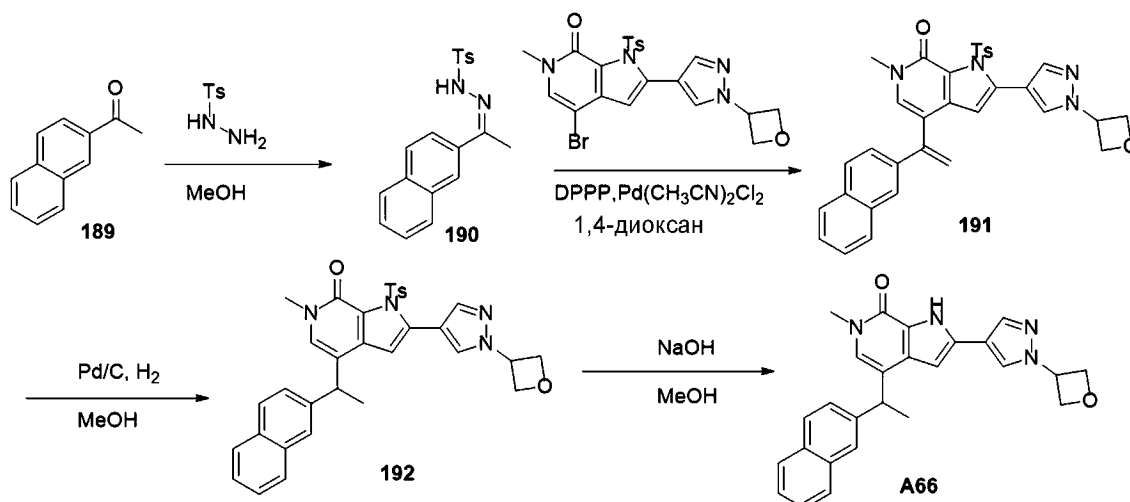
Промежуточное соединение 188 (25 мг, 0,05 ммоль) и натрия гидроксид (6 мг, 0,15 ммоль) последовательно добавляли в сухую одногорлую колбу вместимостью 25 мл, содержащую 8 мл метанола, при комнатной температуре и проводили реакцию при 60 °С в течение двух часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, в реакционный раствор добавляли воду и выпадал осадок твердого вещества белого цвета, которое фильтровали и подвергали препаративной ТСХ (дихлорметан/метанол = 20:1) для получения примера соединения A65 (10 мг, бесцветная прозрачная маслянистая жидкость), выход: 57,8 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 353,1 (M+H).

¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): 7,33–7,30 (мультиплет, 2H), 7,15 (синглет, 1H), 7,92–6,98 (мультиплет, 2H), 6,77 (синглет, 1H), 4,30–4,25 (мультиплет, 1H), 3,67 (синглет, 3H), 2,59

(синглет, 3H), 1,65 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Способ синтеза примера соединения A66



Этап 1: (Z)-4-метил-N'-(1-(нафталин-2-ил)этилиден)бензолсульфонилгидразид (промежуточное соединение 190)

Промежуточное соединение 189 (200 мг, 1,18 ммоль) и п-толуолсульфонилгидразид (284 мг, 1,53 ммоль) последовательно добавляли в одnogорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую 10 мл метанола, при комнатной температуре и проводили реакцию при комнатной температуре в течение двух часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали досуха, а испытуемый образец перемешивали и пропускали через колонку. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 2:1) для получения промежуточного соединения 190 (350 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 88 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 339,2 (M+H).

Этап 2: 6-метил-4-(1-(нафталин-2-ил)винил)-2-(1-(оксэтан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1-толил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (промежуточное соединение 191)

Промежуточное соединение 190 (52 мг, 0,15 ммоль), 4-бром-6-метил-2-(1-(оксэтан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1-толил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (50 мг, 0,12 ммоль), цезия карбонат (96 мг, 0,29 ммоль), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан и бис(ацетонитрил)палладия(II) хлорид (каталитическое количество) последовательно добавляли в трехгорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую 10 мл 1,4-диоксана при комнатной температуре и проводили реакцию при 90 °С в течение ночи. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь дважды экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу собирали, промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 20:1) с получением промежуточного соединения 191 (45 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 64 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 577,1 (M+H).

Этап 3: 6-метил-4-(1-(нафталин-2-ил)этил)-2-(1-(оксэтан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-1-толил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (промежуточное соединение 192)

Промежуточное соединение 191 (45 мг, 0,15 ммоль) и Pd/C (10 мг, 10 % (м/м)) последовательно добавляли в одnogорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую 10 мл метанола, при комнатной температуре и проводили реакцию также при комнатной температуре в защитной атмосфере водорода в течение ночи. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, систему фильтровали, а фильтрат концентрировали для получения промежуточного соединения 192 (40 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 89 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 579,0 (M+H).

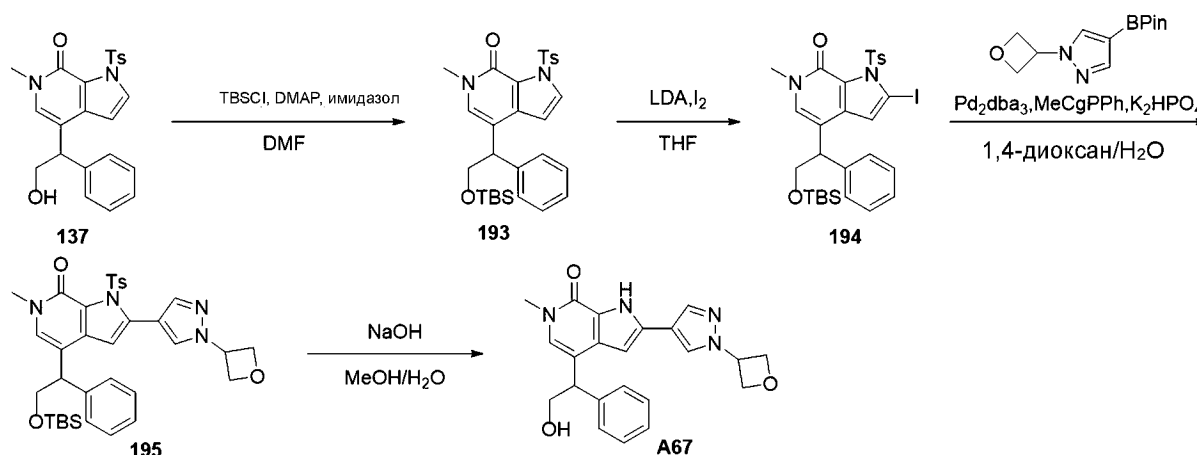
Этап 4: 6-метил-4-(1-(нафталин-2-ил)этил)-2-(1-(оксэтан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (А66)

Промежуточное соединение 192 (40 мг, 0,07 ммоль) и натрия гидроксид (14 мг, 0,35 ммоль) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую 8 мл метанола, при комнатной температуре и проводили реакцию при 60 °С в течение 2,5 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали, высушивали и разделяли с помощью основной препаративной хроматографии с получением примера соединения А66 (9 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 31 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 425,1 (M+H).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 8,33 (синглет, 1H), 8,06 (синглет, 1H), 7,87–7,80 (мультиплет, 4H), 7,50–7,43 (мультиплет, 3H), 7,17 (синглет, 1H), 6,36 (синглет, 1H), 5,53 (квадруплет, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,92–4,82 (мультиплет, 4H), 4,34–4,32 (мультиплет, 1H), 3,55 (синглет, 3H), 1,68 (дублет, $J = 6,8$ Гц, 3H).

Способ синтеза примера соединения А67



Этап 1: синтез 4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-фенэтил)-6-метил-1-толил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 193)

Промежуточное соединение 137 (1,4 г, 3,32 ммоль), имидазол (316 мг, 4,64 ммоль), трет-бутил-диметилхлорсилан (750 мг, 4,98 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (каталитическое количество) последовательно добавляли в одnogорлую колбу вместимостью 100 мл, содержащую 20 мл N,N-диметилформамида при комнатной температуре. Реакцию проводили

в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, смесь переливали в 100 мл воды и дважды проводили экстракцию этилацетатом. Органическую фазу собирали, промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 2:1) для получения промежуточного соединения 193 (960 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 54,0 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 537,1 (M+H).

Этап 2: синтез 4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-фенэтил)-2-иодо-6-метил-1-толил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 194)

Промежуточное соединение 193 (400 мг, 0,74 ммоль) и лития диизопропиламид (0,58 мл, 1,10 ммоль) последовательно добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 100 мл, содержащую 10 мл тетрагидрофурана при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ и перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 часа. Медленно по каплям добавляли раствор N-йодосукцинимид (218 мг, 0,96 ммоль) в тетрагидрофуране и затем перемешивали еще 1 час при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, добавляли насыщенный раствор аммония хлорид для гашения реакции. Реакционную смесь дважды экстрагировали этилацетатом, органическую фазу собирали, промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрия сульфатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 3/1) для получения промежуточного продукта 194 (310 мг, маслянистая жидкость желтого цвета), выход: 62,8 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 663,0 (M+H).

Этап 3: синтез 4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-фенэтил)-6-метил-2-(1-(оксэтан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-1-толил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 195)

Промежуточное соединение 194 (310 мг, 0,47 ммоль), 1-(оксэтан-3-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (140 мг, 0,56 ммоль), калия гидрофосфат (160 мг, 0,70 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (каталитическое количество) и 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадамантан (каталитическое количество) последовательно добавляли в трехгорлую колбу вместимостью 100 мл, содержащую 8 мл 1,4-диоксана и 2 мл воды, при комнатной температуре и проводили реакцию при $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение трех часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор разбавляли водой, дважды экстрагировали этилацетатом, органическую фазу собирали, промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрия сульфатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1:2) для получения промежуточного соединения 195 (260 мг, твердое вещество желтого цвета), выход: 84,4 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 659,1 (M+H).

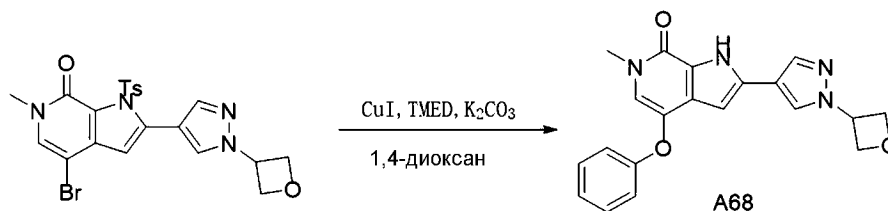
Этап 4: 4-(2-гидрокси-1-фенэтил)-6-метил-2-(1-(оксэтан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (А67)

Промежуточное соединение 195 (50 мг, 0,08 ммоль) и натрия гидроксид (46 мг, 1,20 ммоль) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 25 мл, содержащую 1,5 мл метанола и 0,5 мл воды, при комнатной температуре и проводили реакцию при 70 °С в течение 6 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор очищали с помощью обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии с получением примера соединения А67 (16 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 54,1 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 391,2 (M+H).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 12,07 (синглет, 1H), 8,40 (синглет, 1H), 8,11 (синглет, 1H), 7,38–7,14 (мультиплет, 6H), 6,43 (синглет, 1H), 5,60–5,53 (мультиплет, 1H), 4,96–4,81 (мультиплет, 4H), 4,12–3,92 (мультиплет, 3H), 3,53 (синглет, 3H).

Способ синтеза примера соединения А68

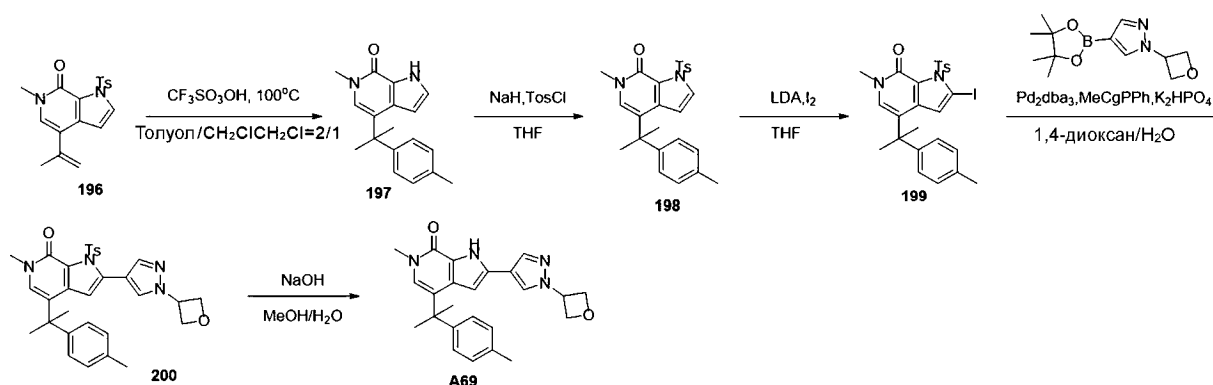


Этап 1: синтез 6-метил-2-(1-(оксэтан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-фенокси-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (А68)

Соединение 2 (80 мг, 0,16 ммоль), фенол (75 мг, 0,8 ммоль), меди йодид (15 мг, 0,08 ммоль), тетраметилэтилендиамин (19 мг, 0,16 ммоль) и цезия карбонат (261 мг, 0,8 ммоль) последовательно добавляли в пробирку для микроволновой печи вместимостью 30 мл, содержащую диоксан (10 мл), и проводили реакцию под действием микроволн в защитной атмосфере азота в течение 2,5 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для получения примера соединения А68 (2 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 3,5 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 363,1 (M+H). ¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц): 8,16 (синглет, 1H), 7,96 (синглет, 1H), 7,30 (триплет, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,09 (синглет, 1H), 7,06–6,98 (мультиплет, 3H), 6,21 (синглет, 1H), 5,58–5,55 (мультиплет, 1H), 5,06–5,01 (мультиплет, 4H), 3,63 (синглет, 3H).

Способ синтеза примера соединения A69



Этап 1: синтез 6-метил-4-(2-(п-толил)пропан-2-ил)-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 197)

Соединение 6-метил-4-(проп-1-ен-2-ил)-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (380 мг, 1,11 ммоль) и трифторметансульфоновую кислоту (921 мг, 5,55 ммоль) последовательно добавляли в круглодонную колбу вместимостью 50 мл, содержащую 4 мл толуола и 2 мл 1,2-дихлорэтана, нагревали до 100 °С в защитной атмосфере азота и проводили реакцию в течение ночи. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционный раствор гасили с помощью водного раствора, экстрагировали этилацетатом, органическую фазу промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрием сульфатом, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 15:1) с получением промежуточного соединения 197 (300 мг, выход 96,4 %) в виде твердого вещества белого цвета.

ВЭЖХ-МС: m/z 281,2 (M+H).

¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 Гц): 7,17–7,14 (мультиплет, 3H), 7,05–7,03 (мультиплет, 3H), 5,65 (дублет, $J = 2,8$ Гц, 1H), 3,69 (синглет, 3H), 2,27 (синглет, 3H), 1,67 (синглет, 6H).

Этап 2: синтез 6-метил-4-(2-(п-толил)пропан-2-ил)-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 198)

К раствору 6-метил-4-(2-(п-толил)пропан-2-ил)-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (300 мг, 1,07 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) в защитной атмосфере азота при 0 °С добавляли натрия гидрид (128 мг, 3,21 ммоль, 60 % (м/м)) и проводили реакцию в течение 1 часа при 0 °С. Затем добавляли п-толуолсульфонилхлорид (306 мг, 1,61 ммоль) и проводили реакцию при 0 °С в течение 3 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционный раствор гасили с помощью водного раствора, экстрагировали этилацетатом, органическую фазу промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрием сульфатом, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 2:1) с получением промежуточного соединения 198 (220 мг, выход 47,3 %) в виде твердого вещества белого цвета.

ВЭЖХ-МС: m/z 435,3 (M+H).

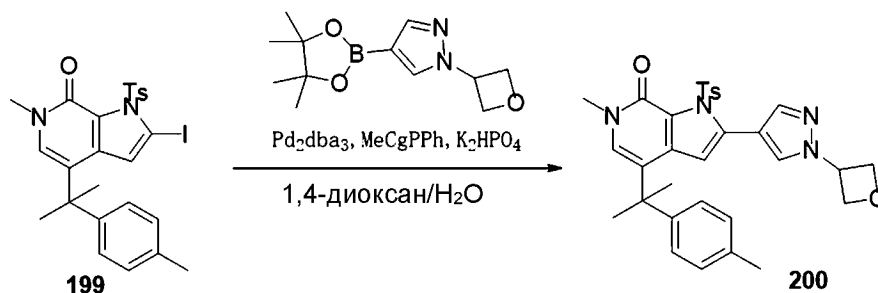
Этап 3: синтез 2-йодо-6-метил-4-(2-(п-толил)пропан-2-ил)-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 199)

6-Метил-4-(2-(п-толил)пропан-2-ил)-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-

он (220 мг, 0,51 ммоль) добавляли в трехгорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую 10 мл ТГФ при комнатной температуре, реакционную систему охлаждали до -78°C и добавляли по каплям лития диизопропиламид (2 моль/л, 0,38 мл, 0,76 ммоль) в защитной атмосфере азота, после чего проводили реакцию в течение 30 минут при -78°C . Раствор йода (193 мг, 0,76 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли по каплям к вышеуказанной реакционной системе в защитной атмосфере азота при -78°C и проводили реакцию при -78°C в течение 1 часа. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционный раствор гасили с помощью насыщенного водного раствора аммония хлорида, экстрагировали этилацетатом, органическую фазу промывали насыщенным водным раствором натрия сульфита и насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрием сульфатом, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 199 (250 мг, выход 88 %) в виде твердого вещества белого цвета.

ВЭЖХ-МС: m/z 561,1 (M+H).

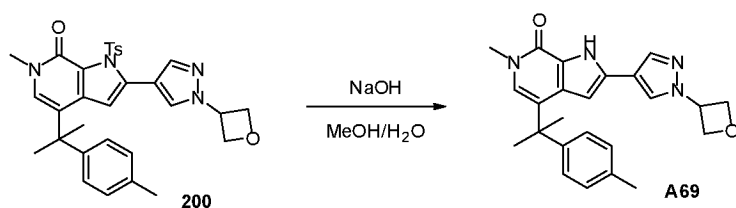
Этап 4: синтез 6-метил-2-(1-(оксэтан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-4-(2-(п-толил)пропан-2-ил)-1-толил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 200)



2-Йод-6-метил-4-(2-(п-толил)пропан-2-ил)-1-тозил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (100 мг, 0,18 ммоль), 1-(оксэтан-3-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (54 мг, 0,22 ммоль), трис(дипалладий)дипалладий (18 мг, 0,02 ммоль), калия гидрофосфат (93 мг, 0,54 ммоль) и 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадамтан (12 мг, 0,04 ммоль) при комнатной температуре последовательно добавляли в трехгорлую колбу вместимостью 25 мл, содержащую 5 мл 1,4-диоксана и 1 мл воды, трижды заменяли воздушную прослойку азотом и проводили реакцию при 60°C в течение 3 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционный раствор фильтровали, концентрировали и очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 1:2) для получения промежуточного соединения 200 (68 мг, выход: 68,5 %) в виде твердого вещества белого цвета.

ВЭЖХ-МС: m/z 557,3 (M+H).

Этап 5: синтез 6-метил-2-(1-(оксэтан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-4-(2-(п-толил)пропан-2-ил)-1-толил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (A69)

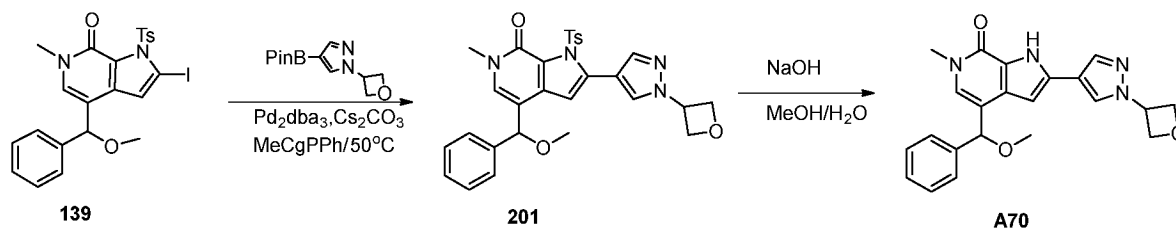


6-Метил-2-(1-(оксэтан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-(2-(п-толил)пропан-2-ил)-1-толил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (68 мг, 0,12 ммоль) и натрия гидроксид (24 мг, 0,6 ммоль) последовательно добавляли в одnogорлую колбу вместимостью 25 мл, содержащую 6 мл метанола и 2 мл воды при комнатной температуре, нагревали до 70 °С и проводили реакцию в течение 2 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционный раствор разбавляли водой, фильтровали, фильтрационный осадок собирали и высушивали, получая соединение ННХ-М136-1 (20 мг, выход: 40,7 %) в виде твердого вещества белого цвета.

ВЭЖХ-МС: m/z 403,2 (M+H).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 Гц): 12,01 (синглет, 1H), 8,27 (синглет, 1H), 7,99 (синглет, 1H), 7,20–7,05 (мультиплет, 5H), 5,79 (синглет, 1H), 5,54 (мультиплет, 1H), 4,93–4,83 (мультиплет, 4H), 3,59 (синглет, 3H), 2,24 (синглет, 3H), 1,64 (синглет, 6H).

Способ синтеза примера соединения А70



Этап 1: синтез 4-(метокси(фенил)метил)-6-метил-2-(1-(оксэтан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-1-толил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 201)

2-Йод-4-(метокси(фенил)метил)-6-метил-1-п-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (135 мг, 0,246 ммоль), 1-(оксэтан-3-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (68 мг, 0,271 ммоль) трис(дибензилиденацетон)дипалладий (23 мг, 0,025 ммоль), калия гидрофосфат (10 мг, 0,492 ммоль) и 1,3,5,7-тетракис(4-бензальдегид)адамантан (7 мг, 0,025 ммоль) при комнатной температуре последовательно добавляли в трехгорлую колбу вместимостью 25 мл, содержащую 10 мл 1,4-диоксана и 2 мл воды, трижды заменяли воздушную прослойку азотом и проводили реакцию при 50 °С в течение двух часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор фильтровали, концентрировали и разделяли с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 1:1) для получения соединения 8 (90 мг, выход: 67 %) в виде твердого вещества белого цвета.

ВЭЖХ-МС: m/z 545,2 (M+H).

Этап 2: синтез 4-(метокси(фенил)метил)-6-метил-2-(1-(оксэтан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-1-толил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (А70)

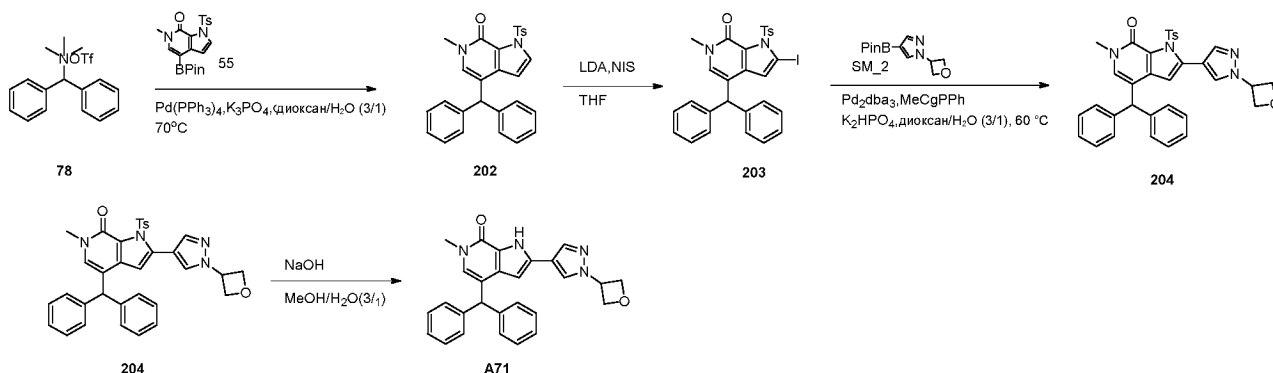
4-(Метокси(фенил)метил)-6-метил-2-(1-(оксэтан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-1-толил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (90 мг, 0,165 ммоль) и натрия гидроксид (33 мг, 0,825 ммоль) последовательно добавляли в одnogорлую колбу вместимостью 25 мл, содержащую 5 мл метанола и 2 мл воды при комнатной температуре и проводили реакцию при 70 °С в течение двух часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали и разделяли с помощью препаративной ТСХ

(дихлорметан/метанол = 10:1) с получением примера соединения A70 (17 мг, выход: 64 %) в виде твердого вещества белого цвета.

ВЭЖХ-МС: m/z 391,1 (M+H).

^1H -ЯМР (ДМСО, 400 Гц): 8,41 (синглет, 1H), 8,11 (синглет, 1H), 7,47 (дублет, $J = 7,6\text{Hz}$, 2H), 7,34–7,30 (мультиплет, 2H), 7,25–7,23 (мультиплет, 2H), 6,43 (синглет, 1H), 5,58–5,55 (мультиплет, 1H), 5,30 (синглет, 1H), 4,95–4,91 (мультиплет, 2H), 4,89–4,85 (мультиплет, 2H), 3,52 (синглет, 3H), 3,31 (синглет, 3H).

Способ синтеза примера соединения A71



Этап 1: 4-дифенилметил-6-метил-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (промежуточное соединение 202)

Промежуточное соединение 78 (500 мг, 1,33 ммоль), 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (855 мг, 1,99 ммоль), калия фосфат (561 мг, 2,66 ммоль) и тетракис-(трифенилфосфин)палладий (100 мг) последовательно добавляли в трехгорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую 10 мл смеси растворителей диоксан/вода (3:1) при комнатной температуре и проводили реакцию при 70°C в течение трех часов в защитной атмосфере азота. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор разбавляли водой и проводили экстракцию этилацетатом. Органическую фазу последовательно промывали водой и насыщенным раствором натрия хлорида, высушивали над безводным натрием сульфатом, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1:1) для получения промежуточного соединения 202 (600 г, твердое вещество белого цвета), выход: 96 %.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 Гц): 8,02 (дублет, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,74 (синглет, 1H), 7,31–7,24 (мультиплет, 8H), 7,13–7,10 (мультиплет, 4H), 6,28 (синглет, 1H), 6,07 (синглет, 1H), 5,45 (синглет, 1H), 3,38 (синглет, 3H), 2,40 (синглет, 3H).

Этап 2: 4-бензил-2-иод-6-метил-1-толил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (203)

Промежуточное соединение 202 (100 мг, 0,21 ммоль) добавляли в трехгорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую 8 мл безводного тетрагидрофурана при комнатной температуре и охлаждадали до -78°C в защитной атмосфере азота, затем по каплям добавляли лития диизопропиламид (0,14 мл, 0,28 ммоль, 2 н. раствор) и проводили реакцию при этой температуре в течение 45 минут. Медленно по каплям добавляли раствор N-йодосукцинимид

(58 мг, 0,25 ммоль) в тетрагидрофуране при -78°C и проводили реакцию в течение 1 часа. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь гасили насыщенным раствором аммония хлорида, разбавляли водой и дважды проводили экстракцию этилацетатом. Органическую фазу собирали, промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 1:1) для получения промежуточного соединения 203 (63 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 51 %.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 Гц): 8,28 (дублет, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,37–7,25 (мультиплет, 8H), 7,10–7,18 (мультиплет, 4H), 6,46 (синглет, 1H), 6,30 (синглет, 1H), 5,38 (синглет, 1H), 3,40 (синглет, 3H), 2,43 (синглет, 3H).

Этап 3: 4-бензоил-6-метил-2-(1-(оксэтан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1-толил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (промежуточное соединение 204)

Соединение 203 (63 мг, 0,105 ммоль), 1-(оксэтан-3-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (32 мг, 0,127 ммоль), трис(бисбензилиденацетон)дипалладий (23 мг, 0,025 ммоль), калия гидрофосфат (28 мг, 0,158 ммоль) и 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадамантан (7 мг, 0,025 ммоль) при комнатной температуре последовательно добавляли в трехгорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую 10 мл 1,4-диоксана и 2 мл воды, трижды заменяли воздушную прослойку азотом и проводили реакцию при 60°C в течение ночи. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор фильтровали, концентрировали и разделяли с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 1:1) для получения промежуточного соединения 204 (40 мг, выход: 66 %) в виде твердого вещества белого цвета.

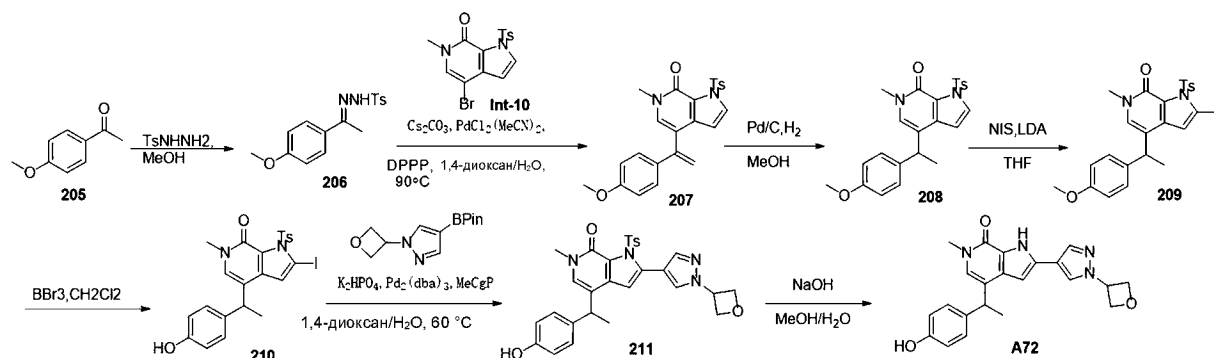
^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 Гц): 7,96 (дублет, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,66 (синглет, 1H), 7,52 (синглет, 1H), 7,31–7,24 (мультиплет, 8H), 7,10 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 4H), 6,36 (синглет, 1H), 6,00 (синглет, 1H), 5,44 (синглет, 2H), 5,08–5,03 (синглет, 2H), 5,08–5,03 (мультиплет, 4H), 3,43 (синглет, 3H), 2,42 (синглет, 3H).

Этап 4: 4-бензоил-6-метил-2-(1-(оксэтан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (A71)

Промежуточное соединение 204 (40 мг, 0,067 ммоль) и натрия гидроксид (5 мг, 0,135 ммоль) последовательно добавляли в одногорлую колбу вместимостью 25 мл, содержащую 5 мл метанола и 2 мл воды при комнатной температуре и проводили реакцию при 60°C в течение двух часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали и разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ (основной) с получением примера соединения A71 (20 мг, выход: 69 %) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d$, 400 Гц): 8,32 (синглет, 1H), 8,03 (синглет, 1H), 7,32–7,28 (мультиплет, 4H), 7,23–7,20 (мультиплет, 6H), 6,44 (синглет, 1H), 6,13 (синглет, 1H), 5,56–5,50 (мультиплет, 2H), 4,92–4,88 (мультиплет, 2H), 4,85–4,82 (мультиплет, 2H), 3,40 (синглет, 3H).

Способ синтеза примера соединения А72



Этап 1: синтез (Z)-N'-(1-(4-(метоксифенил)этилиден)-4-метилбензолсульфонилгидразид а (промежуточное соединение 206)

Промежуточное соединение 205 (1,0 г, 6,7 ммоль) и п-толуолсульфонилгидразид (1,86 г, 10,0 ммоль) последовательно добавляли в одnogорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую 10 мл метанола, при комнатной температуре и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 6 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 2:1) для получения промежуточного соединения 206 (1,5 г, твердое вещество белого цвета), выход: 70,8 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 319,1 (M+H).

Этап 2: синтез 4-(1-(4-метоксифенил)винил)-6-метил-1-п-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 207)

Промежуточное соединение 206 (1 г, 3,14 ммоль), 4-бром-6-метил-1-толил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с] пиридин-7-он (1,2 г, 3,14 ммоль), цезия карбонат (3,1 г, 9,42 ммоль), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (каталитическое количество) и бис(ацетонитрил)палладия(II) хлорид (каталитическое количество) последовательно добавляли в трехгорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую 20 мл 1,4-диоксана при комнатной температуре и проводили реакцию при 90 °С в течение ночи. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, смесь дважды экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу собирали, промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1:1) для получения промежуточного соединения 207 (1 г, твердое вещество белого цвета), выход: 73,3 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 435,1 (M+H).

Этап 3: синтез 4-(1-(4-метоксифенил)этил)-6-метил-1-п-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 208)

Соединение 3 (1,0 г, 2,30 ммоль) и палладиевый катализатор на углеродной основе (100 мг, 10 % (м/м)) последовательно добавляли в одnogорлую колбу вместимостью 250 мл, содержащую 100 мл метанола при комнатной температуре, и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 15 часов в защитной атмосфере водорода. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, систему фильтровали, а фильтрат концентрировали для получения продукта 4 (900 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 89,7 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 437,1 (M+H).

Этап 4: синтез 2-йод-4-(1-(4-метоксифенил)этил)-6-метил-1-п-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 209)

Промежуточное соединение 207 (900 мг, 2,06 ммоль), тетрагидрофуран (15 мл) и лития диизопропиламид (1,55 мл, 3,10 ммоль) последовательно добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 100 мл при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ и перемешивали полученный раствор при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 часа. Медленно по каплям добавляли раствор N-йодосукцинимид (695 мг, 3,1 ммоль) в тетрагидрофуране и перемешивали полученный раствор при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 2 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, добавляли насыщенный раствор аммония хлорида для гашения реакции. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом, органическую фазу собирали, промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрия сульфатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 2:1) для получения промежуточного соединения 208 (580 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 50,0 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 563,1 (M+H).

Этап 5: синтез 4-(1-(4-гидроксифенил)этил)-2-йод-6-метил-1-п-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 210)

Промежуточное соединение 208 (100 мг, 0,18 ммоль) и бора трибромид (0,27 мл, 0,54 ммоль) последовательно добавляли в одногорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую 15 мл дихлорметана при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, и проводили реакцию при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 5 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, добавляли метанол для гашения реакции, после чего реакционный раствор концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат (о/о) = 0:1) для получения промежуточного соединения 209 (60 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 61,5 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 549,0 (M+H).

Этап 6: 4-(1-(4-гидроксифенил)этил)-6-метил-2-(1-(оксэтан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (промежуточное соединение 211)

Промежуточное соединение 209 (60 мг, 0,11 ммоль), 1-(оксэтан-3-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (36 мг, 0,14 ммоль), калия гидрофосфат (75 мг, 0,33 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (каталитическое количество) и 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадамантан (каталитическое количество) последовательно добавляли в трехгорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую 15 мл 1,4-диоксана и 3 мл воды, при комнатной температуре и проводили реакцию при $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 4 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционный раствор разбавляли водой, дважды экстрагировали этилацетатом, органическую фазу собирали, промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрия сульфатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (дихлорметан/метанол = 10:1) для получения промежуточного соединения 211 (50 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 83,9 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 545,2 (M+H).

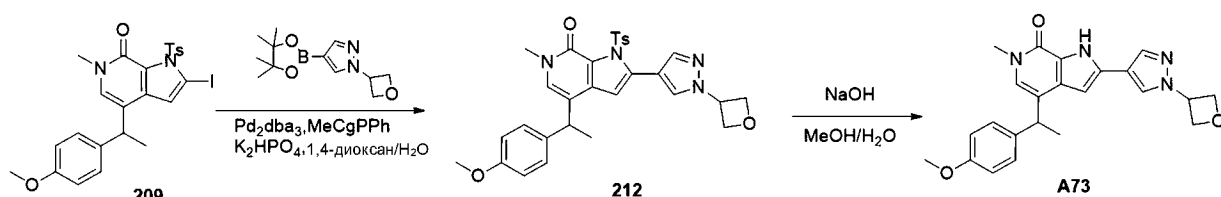
Этап 7: синтез 4-(1-(4-гидроксифенил)этил)-6-метил-2-(1-(оксэтан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (A72)

Промежуточное соединение 211 (50 мг, 0,092 ммоль) и натрия гидроксид (18 мг, 0,46 ммоль) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 25 мл, содержащую 3 мл метанола и 1 мл воды, при комнатной температуре и проводили реакцию при 60 °С в течение 4 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь фильтровали, и фильтрат разделяли с помощью препаративной хроматографии с получением примера соединения A72 (12 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 33,5 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 391,2 (M+H).

^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 12,07 (синглет, 1H), 8,38 (синглет, 1H), 8,10 (синглет, 1H), 7,11 (дублет, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,03 (синглет, 1H), 6,65 (дублет, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,34 (синглет, 1H), 5,58–5,55 (мультиплет, 1H), 4,95–4,85 (мультиплет, 4H), 4,05–4,03 (мультиплет, 1H), 3,52 (синглет, 3H), 1,54 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Способ синтеза примера соединения A73



Этап 1: 4-(1-(4-метоксифенил)этил)-6-метил-2-(1-(оксэтан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1-толил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (промежуточное соединение 206)

Соединение 1 (100 мг, 0,18 ммоль), 1-(оксэтан-3-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (53 мг, 0,21 ммоль), калия гидрофосфат (61 мг, 0,27 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (каталитическое количество) и 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадамantan (каталитическое количество) последовательно добавляли в трехгорлую колбу вместимостью 100 мл, содержащую 8 мл 1,4-диоксана и 2 мл воды, при комнатной температуре и проводили реакцию при 50 °С в течение трех часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор разбавляли водой и дважды проводили экстракцию этилацетатом. Органическую фазу собирали, промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1:2) для получения промежуточного продукта 206 (70 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 71,8 %. ВЭЖХ-МС: m/z 559,1 (M+H).

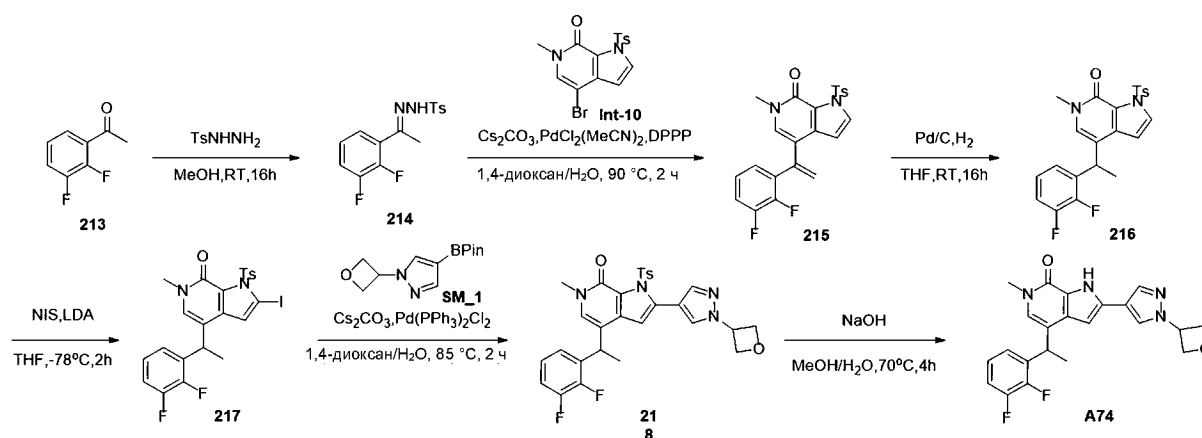
Этап 2: 4-(1-(4-метоксифенил)этил)-6-метил-2-(1-(оксэтан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (A73)

Промежуточное соединение 206 (70 мг, 0,13 ммоль) и натрия гидроксид (15 мг, 0,38 ммоль)

последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую 9 мл метанола и 3 мл воды, при комнатной температуре и проводили реакцию при 70 °С в течение 2 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, к реакционному раствору добавляли 30 мл воды, выпадал осадок твердого вещества белого цвета, который затем фильтровали, фильтрационный осадок собирали и высушивали, получая продукт А73 (37 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 73,0%, ВЭЖХ-МС: m/z 405,2 (M+H).

^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 12,07 (синглет, 1H), 8,38 (синглет, 1H), 8,09 (синглет, 1H), 7,24 (дублет, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,07 (синглет, 1H), 6,83 (дублет, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,34 (дублет, $J = 2,4$ Гц, 1H), 5,60–5,53 (мультиплет, 1H), 4,95–4,85 (мультиплет, 4H), 4,13–4,07 (мультиплет, 1H), 3,70 (синглет, 3H), 3,53 (синглет, 3H), 1,56 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Способ синтеза примера соединения А74



Этап 1: синтез ((Z)-N'-(1-(2-(2,3-дифторфенил)этилиден)-4-метилбензолсульфонилгидразида) (промежуточное соединение 214)

Промежуточное соединение 213 (1,0 г, 6,40 ммоль), метанол (40 мл) и п-толуолсульфонилгидразид (1,79 г, 9,61 ммоль) последовательно добавляли в одnogорлую колбу вместимостью 100 мл при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре и проводили реакцию в течение 16 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 5:1) для получения (Z)-N'-(1-(2-(2,3-дифторфенил)этилиден)-4-метилбензолсульфонилгидразида (промежуточное соединение 214) (2,00 г, твердое вещество белого цвета), выход: 96,27 %. ВЭЖХ-МС: m/z 325,2 (M+H).

Этап 2: синтез 4-(1-(2,3-дифторфенил)винил)-6-метил-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло [2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 215)

Промежуточное соединение 10 (1,00 г, 2,62 ммоль), промежуточное соединение 214 (1,28 г, 3,93 ммоль), 1,4-диоксан (20 мл), цезия карбонат (1,71 г, 5,25 ммоль), 1,3-бис(дифенилфосфин)пропан (101 мг, 0,26 ммоль) и бис(ацетонитрил)палладия(II) хлорид (68 мг, 0,26 ммоль) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 100 мл при комнатной температуре, воздушную прослойку трижды заменяли азотом,

нагревали до 90 °С и проводили реакцию в течение 2 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, смесь переливали в 50 мл воды и проводили экстракцию этилацетатом (дважды по 30 мл). Органическую фазу собирали, промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 4:1) для получения 4-(1-(2,3-дифторфенил)винил)-6-метил-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 215) (0,80 г, белое твердое вещество) в виде неочищенного продукта, выход: 69,24 %. ВЭЖХ-МС: m/z 441,1 (M+H).

Этап 3: синтез 4-(1-(2,3-дифторфенил)этил)-6-метил-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 216)

Промежуточное соединение 215 (800 мг, 1,82 ммоль), тетрагидрофуран (30 мл) и палладиевый катализатор на углеродной основе (80 мг, 10% масс.) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 100 мл при комнатной температуре, трижды заменяли воздушную прослойку водородом, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор фильтровали, фильтрат собирали и концентрировали при пониженном давлении для получения 4-(1-(2,3-дифторфенил)этил)-6-метил-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 216) (800 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 99,54 %.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 8,01 (дублет, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,80 (дублет, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,30 (дублет, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,03–6,94 (мультиплет, 2H), 6,87 (синглет, 1H), 6,83–6,80 (мультиплет, 1H), 6,25 (дублет, $J = 3,6$ Гц, 1H), 4,50–4,45 (мультиплет, 1H), 3,53 (синглет, 3H), 2,40 (синглет, 3H), 1,58 (дублет, $J = 6,8$ Гц, 3H).

Этап 4: синтез 4-(1-(2,3-дифторфенил)этил)-2-йодо-6-метил-1-толил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 217)

Промежуточное соединение 216 (400 мг, 0,90 ммоль) и тетрагидрофуран (20 мл) последовательно добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 100 мл при комнатной температуре. Воздушную прослойку в системе трижды заменяли азотом, охлаждали до –78 °С, и медленно по каплям добавляли лития диизопропиламид (2 М раствор, 0,59 мл, 1,18 ммоль), а затем перемешивали полученный раствор при –78 °С в течение 1 часа. Медленно по каплям добавляли раствор N-йодосукцинимид (244 мг, 1,08 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл), перемешивали полученный раствор при –78 °С и проводили реакцию в течение 1 часа. После завершения реакции, определяемого с помощью ВЭЖХ-МС, реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного водного раствора аммония хлорида (30 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (дважды по 25 мл). Органическую фазу собирали, промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 3:1) с получением 4-(1-(2,3-дифторфенил)этил)-2-йодо-6-метил-1-толил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она

(промежуточное соединение 217) (270 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 52,55 %.

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 8,09 (дублет, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,48 (дублет, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,39 (синглет, 1H), 7,31–7,25 (мультиплет, 1H), 7,16–7,06 (мультиплет, 2H), 6,83 (синглет, 1H), 4,46–4,41 (мультиплет, 1H), 3,44 (синглет, 3H), 2,40 (синглет, 3H), 1,53 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Этап 5: синтез 4-(1-(2,3-дифторфенил)этил)-6-метил-2-(1-(оксэтан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1-тозил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 218)

Промежуточное соединение 217 (100 мг, 0,185 ммоль), 1,4-диоксан (6 мл), воде (2 мл), 1-(оксэтан-3-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (57 мг, 0,23 ммоль), цезия карбонат (115 мг, 0,35 ммоль) и палладия бистрифенилфосфония дихлорид (12 мг, 0,02 ммоль) последовательно добавляли в сухую трехгорлую колбу вместимостью 100 мл при комнатной температуре, трижды заменяли воздушную прослойку азотом, нагревали до 85 °С и проводили реакцию в течение 2 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь переливали в 20 мл воды и проводили экстракцию этилацетатом (дважды по 20 мл). Органическую фазу собирали, промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1:2) с получением 4-(1-(2,3-дифторфенил)этил)-6-метил-2-(1-(оксэтан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1-тозил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 218) (80 мг, твердое вещество желтого цвета), выход: 80,53 %.

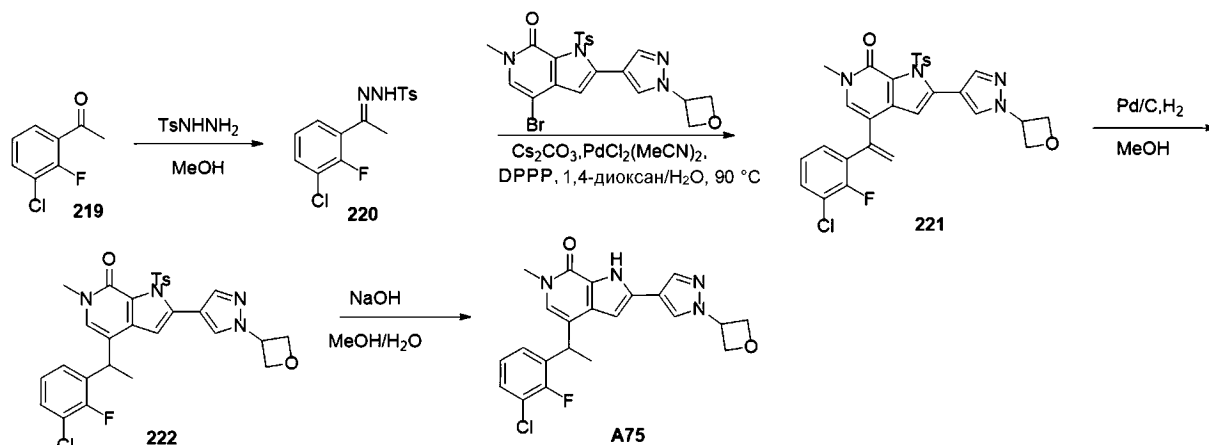
ВЭЖХ-МС: m/z 565,1 (M+H).

Этап 6: синтез 4-(1-(2,3-дифторфенил)этил)-6-метил-2-(1-(оксэтан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (A74)

Промежуточное соединение 218 (80 мг, 0,14 ммоль), метанол (3 мл), воду (1 мл) и натрия гидроксид (17 мг, 0,43 ммоль) последовательно добавляли в сухую одnogорлую колбу вместимостью 50 мл при комнатной температуре, нагревали до 70 °С и проводили реакцию в течение 4 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь смешивали с 9 мл воды, выпадал осадок твердого вещества белого цвета, который фильтровали, фильтрационный осадок собирали и высушивали, получая 4-(1-(2,3-дифторфенил)этил)-6-метил-2-(1-(оксэтан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (соединение A74) (13 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 22,35 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 411,1 (M+H). ¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 12,15 (синглет, 1H), 8,40 (синглет, 1H), 8,11 (синглет, 1H), 7,26 d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,12–7,07 (мультиплет, 3H), 6,31 (синглет, 1H), 5,60–5,53 (мультиплет, 1H), 4,93–4,87 (мультиплет, 4H), 4,50–4,45 (мультиплет, 1H), 3,54 (синглет, 3H), 1,60 (дублет, $J = 6,0$ Гц, 3H).

Способ синтеза примера соединения А75



Этап 1: синтез (Z)-N'-(1-(3-хлор-2-фторфенил)этилиден)-4-метилбензолсульфонилгидразида (промежуточное соединение 220)

Соединение 1 (500 мг, 2,9 ммоль) и п-толуолсульфонилгидразид (809 мг, 4,35 ммоль) последовательно добавляли в одnogорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую 5 мл метанола, при комнатной температуре и проводили реакцию в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 2:1) для получения промежуточного соединения 220 (900 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 91,2 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 341,0 (M+H).

Этап 2: синтез 4-(1-(3-хлор-2-фторфенил)винил)-6-метил-2-(1-(оксэтан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1-тозил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 221)

Соединение 2 (44 мг, 0,13 ммоль), 4-бром-6-метил-2-(1-(оксэтан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1-толил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (50 мг, 0,10 ммоль), цезия карбонат (98 мг, 0,30 ммоль), бис(ацетонитрил)палладия(II) хлорид (каталитическое количество) и 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (каталитическое количество) последовательно добавляли в трехгорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую 10 мл 1,4-диоксана при комнатной температуре и проводили реакцию при 90 °C в течение ночи. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционную смесь дважды экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу собирали, промывали насыщенным рассолом, высушивали над безводным натрия сульфатом, фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1:1,5) для получения промежуточного соединения 221 (50 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 86,9 %, ВЭЖХ-МС: m/z 579,6 (M+H).

Этап 3: синтез 4-(1-(3-хлор-2-фторфенил)этил)-6-метил-2-(1-(оксэтан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1-тозил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (промежуточное соединение 222)

Соединение 3 (50 мг, 0,09 ммоль) и Pd/C (5 мг, 10 % (м/м)) последовательно добавляли в

одногогорлую колбу вместимостью 50 мл, содержащую 10 мл метанола, при комнатной температуре и проводили реакцию также при комнатной температуре в защитной атмосфере водорода в течение ночи. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, систему фильтровали, а фильтрат концентрировали для получения промежуточного соединения 222 (50 мг, бесцветная жидкость), выход: 99,7 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 581,0 (M+H).

Этап 4: синтез 4-(1-(3-хлор-2-фторфенил)этил)-6-метил-2-(1-(оксэтан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (A75)

Промежуточное соединение 222 (50 мг, 0,086 ммоль) и натрия гидроксид (34 мг, 0,86 ммоль) последовательно добавляли в сухую одногогорлую колбу вместимостью 25 мл, содержащую 3 мл метанола и 1 мл воды, при комнатной температуре и проводили реакцию при 70 °C в течение 2 часов. После завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии с получением продукта A75 (7 мг, твердое вещество белого цвета), выход: 19,1 %.

ВЭЖХ-МС: m/z 468,1 (M+H+CH₃CN).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 12,15 (синглет, 1H), 8,40 (синглет, 1H), 8,11 (синглет, 1H), 7,44–7,39 (мультиплет, 1H), 7,28–7,25 (мультиплет, 1H), 7,15–7,12 (мультиплет, 2H), 6,30 (синглет, 1H), 5,58–5,55 (мультиплет, 1H), 4,95–4,91 (мультиплет, 2H), 4,88–4,85 (мультиплет, 2H), 4,47–4,45 (мультиплет, 1H), 3,54 (синглет, 3H), 1,60 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример эффекта: анализ активности ферментов *in vitro*

В этом примере определяли половину ингибирующей активности (IC₅₀) соединений по настоящему изобретению в отношении бромодоменного белка BRD4 BD1.

1. Методики анализа

Ингибирующую активность соединения в отношении BRD4 BD1 определяли с помощью гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF).

2. Реактивы, расходные материалы и инструменты

Использованные в эксперименте белки BRD4 BD1/BD2 были приобретены у компании Active Motif (№ по каталогу 31380/31446); Стрептавидин XL-665 (№610SAXLA) и набор EPIgeneous Binding Domain Kit A (#62BDAPEG) были приобретены у компании Cisbio Bioassays, [Lys(5,8,12,16)Ac] H4(1-21)-биотин (№ 64989) и [Lys(5,8,12,16)Ac] H4(1-25) произведены компанией AnaSpec; OTX015 и ABBV-075 были приобретены у компании SelleckChem. 384-луночный планшет ProxiPlate (№6008280) был приобретен у компании PerkinElmer. Многофункциональное считывающее устройство для микропланшетов, использованное ранее для эксперимента, было произведено компанией PerkinElmer, модель: Envision 2104. В качестве воды для эксперимента использовали чистую воду Millipore-Q.

3. Приготовление соединения

10 mM исходный раствор соединения в ДМСО разбавляли до 1 mM с помощью ДМСО и хранили, а затем разбавляли в 10 раз буферным раствором для разведения Binding Domain (приобретенным у Cisbio Bioassays) для использования (концентрация ДМСО в конечной

системе составляла 0,1 %), градиентное разведение 1:5, всего 5 концентраций.

4. Методика анализа: 1 серия, 2 дублирующие лунки

1) 5 мкл испытуемого соединения переносят в 45 мкл буферного раствора для разведения Binding Domain.

2) 2 мкл 10-кратного разведения соединения (4 мкл буферного раствора для разведения Binding Domain): положительный контроль; 6 мкл ферментного буферного раствора (приобретенного у компании Cisbio Bioassays, отрицательный контроль) переносили в реакционный планшет.

3) 4 мкл $5 \times$ BRD4(1) или BRD4(2) (30 нМ в конечной системе) добавляли в реакционный планшет.

4) 4 мкл $5 \times$ [Lys(5,8,12,16)Ac] H4(1-21)-биотина добавляли в реакционный планшет, накрывали планшет пленкой и инкубировали при 37 °C в течение 30 мин.

5) Смесь для обнаружения SA-XL665 (2 $\times$) и анти-H3K9me0-Eu(K) (2 $\times$) готовили в буферном растворе для обнаружения (приобретенном у Cisbio Bioassays).

6) 10 мкл смеси для обнаружения (2 $\times$) добавляли в каждую лунку и инкубировали в течение 3 ч при комнатной температуре, а значение mp считывали с помощью считывателя мультипланшетов Envision. Установлены следующие параметры.

Верхнее зеркало	LANCE/DELTA Dual/Bias (446)
Фильтр возбуждения	UV2 (TRF) 320
Фильтр эмиссии	APC 665
Второй фильтр эмиссии	Europium 615

5. Результаты экспериментов

Все значения IC_{50} (ингибирующей активности) примеров соединений по настоящему изобретению в отношении бромодоменных белков BRD4 BD1 и BRD4 BD2 меньше или равны 1 мкМ, предпочтительное значение IC_{50} (ингибирующей активности) по ингибирующей активности примеров соединений по настоящему изобретению в отношении бромодоменных белков BRD4 BD1 составляет 100 нМ или меньше. Например, данные по ингибирующей активности (IC_{50}) некоторых соединений по настоящему изобретению в отношении бромодоменных белков BRD4 BD1 и BRD4 BD2 представлены ниже в таблице 1, где:

А обозначает IC_{50} соединения меньше или равно 10 нМ;

В обозначает IC_{50} соединения более 10 нМ, но менее или равно 100 нМ;

С обозначает IC_{50} соединения более 100 нМ, но менее или равно 1 мкМ.

Таблица 1. Значения IC_{50} (нМ) соединений по настоящему изобретению в отношении связывания BRD4 BD1

Номер соединения	BRD4(BD1) IC_{50}	BRD4(BD2) IC_{50}	Номер соединения	BRD4(BD1) IC_{50}	BRD4(BD2) IC_{50}
A1	C	B	A2	C	B
A3	C	B	A4	C	B
A5	C	A	A6	C	A
A7	C	A	A8	C	A
A9	C	B	A10	C	B

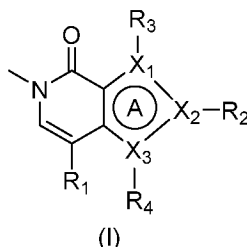
A11	C	A	A12	C	A
A13	C	A	A14	C	A
A15	C	A	A16	C	B
A17	C	A	A18	C	A
A19	C	A	A20	C	B
A21	C	B	A22	C	B
A23	C	B	A24	C	B
A25	C	B	A26	C	B
A27	C	B	A28	C	B
A29	C	B	A30	B	A
A31	B	A	A32	B	A
A33	C	B	A34	C	B
A35	C	B	A36	C	B
A37	C	B	A38	C	B
A39	C	B	A40	B	A
A41	C	C	A42	C	B
A43	C	B	A44	C	B
A45	B	A	A46	B	A
A47	B	A	A48	C	B
A49	B	A	A50	B	B
A51	B	A	A52	B	A
A53	C	B	A54	C	B
A55	C	B	A56	C	B
A57	C	A	A58	C	A
A59	C	B	A60	C	B
A61	C	A	A62	C	A
A63	C	B	A64	C	B
A67	C	B	A68	C	B
A69	C	B	A70	C	B
A71	C	B	A72	C	B
A73	C	A	A74	C	A
A75	C	A			

Можно видеть, что соединения по настоящей заявке на изобретение обладают очень хорошей ингибирующей активностью в отношении BRD4-BD2, в то время как активность в отношении BD1 относительно низкая, поэтому соединения по настоящему изобретению являются селективными ингибиторами BRD4-BD2, тем самым обеспечивая новые и эффективные варианты лечения.

Все документы, упомянутые в настоящем изобретении, включены в настоящую заявку посредством ссылки, и каждый документ индивидуально включен посредством ссылки. Кроме того, следует понимать, что после изучения вышеизложенного описания настоящего изобретения специалисты в этой области могут вносить в настоящее изобретение различные изменения или модификации, при этом такие эквивалентные формы также попадают в объем, определенный прилагаемой формулой изобретения настоящей заявки.

Формула изобретения

1. Соединение по формуле (I), его дейтерированное соединение, стереоизомер, рацемат, геометрический изомер, таутомер, пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемая соль:



где,

кольцо A представляет собой пятичленный ароматический гетероцикл, а X_1 , X_2 и X_3 представляют собой независимо друг от друга C, N, O или S, но не являются одновременно C; предпочтительно, один из X_1 , X_2 и X_3 является N, а два других — C;

R_3 отсутствует или является заместителем на X_1 ; R_2 отсутствует или является заместителем на X_2 ; R_4 отсутствует или является заместителем на X_3 ;

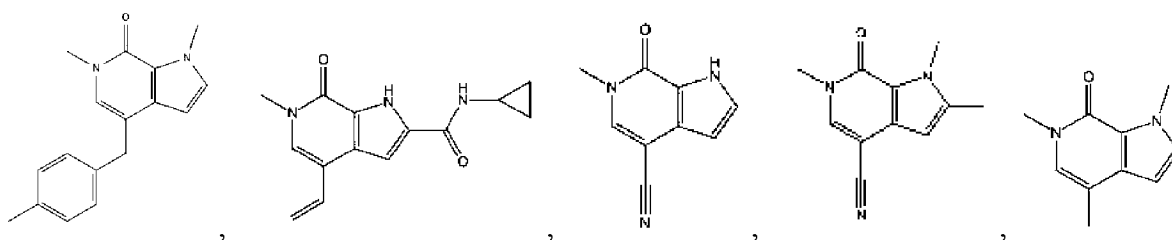
один из R_1 и R_4 отсутствует или представляет собой водород, галоген, а другой выбирают из группы, включающей незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_2-C_6 алкенил, незамещенный или замещенный C_3-C_6 циклоалкил, незамещенный или замещенный 4–8-членный гетероциклоалкил, незамещенный или замещенный 5–12-членный арилокси, незамещенный или замещенный amino, незамещенный или замещенный 5–12-членный гетероарил, незамещенный или замещенный нафтил, незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкиламиноацил, и незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкиламидо; где «замещенный» означает замещение одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей =O, гидроксил, галоген, незамещенный или галогенированный C_1-C_6 алкокси, незамещенный или галогенированный C_3-C_8 циклоалкил, C_3-C_6 циклоалкилокси, C_1-C_6 сложноэфирную группу, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкилкарбонил, C_1-C_6 алкиламиноацил, C_1-C_6 алкиламидо, незамещенный C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы A, незамещенный C_5-C_{10} арил или C_5-C_{10} арил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы B, незамещенный 5–8-членный гетероарил или 5–8-членный гетероарил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы B, незамещенный 4–8-членный гетероциклоалкилацил или 4–8-членного гетероциклоалкилацил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы B, и незамещенный C_5-C_8 арилокси или C_5-C_8 арилокси, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы B; где группа A включает следующие заместители: amino, нитро, циано, гидроксил, галоген, фенил, незамещенный или галогенированный C_3-C_8 циклоалкил, незамещенный или галогенированный C_3-C_6 циклоалкилокси; группа B включает следующие заместители: C_1-C_6 алкил, нитро, циано, галоген, галогенированный C_1-C_6 алкил, гидрокси, гидроксиметил, amino, незамещенный или галогенированный C_1-C_6 алкокси, C_3-C_6

циклоалкилокси, незамещенный 3–8 членный гетероциклоалкил или 3–8-членный гетероциклоалкил, замещенный C₁–C₆ алкилом, C₁–C₆ сложноэфирной группой, C₁–C₆ алкоксикарбонилем, C₁–C₆ алкилкарбонилем, C₁–C₆ алкиламиноацилом, C₁–C₆ алкиламидо, -SO-(C₁–C₆ алкилом) или -SO₂-(C₁–C₆ алкилом);

R₂ выбирают из группы, состоящей из H, -COO-R₆, -CO-NH-R₆, -NH-CO-R₆, -SO₂-NHR₆, незамещенного или замещенного 5–8-членного гетероарила и незамещенного или замещенного C₁–C₆ алкила; где «замещенный» означает замещение одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из незамещенного C₁–C₆ алкила или C₁–C₆ алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы C, галогена, гидроксид, C₅–C₈ арила, 5–8-членного гетероарила, 3–12-членного гетероциклоалкила, C₁–C₆ алкокси, C₃–C₆ циклоалкила, C₃–C₆ циклоалкилокси, C₁–C₆ сложноэфирной группы, C₁–C₆ алкоксикарбонила, нитро, циано, C₁–C₆ алкиламидо и незамещенного amino или amino, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы D; группа C включает следующие заместители: галоген, гидроксид, C₃–C₆ циклоалкил, 3–12-членный гетероциклоалкил, 3–12-членный гетероциклоалкил, замещенный C₁–C₆ алкилом; группа D включает следующие заместители: C₁–C₆ алкил, галогенированный C₁–C₆ алкил, C₁–C₆ алкиламидо, C₃–C₆ циклоалкил; R₆ выбирают из незамещенного или галогенированного C₁–C₆ алкила, незамещенного или галогенированного C₃–C₆ циклоалкила, незамещенного 5–8-членного гетероарила или 5–8-членного гетероарила, замещенного C₁–C₆ алкилом, или незамещенного 5–8-членного гетероциклоалкила или 5–8-членного гетероциклоалкила, замещенного C₁–C₆ алкилом;

R₃ представляет собой C₁–C₆ алкил, галоген, незамещенный amino или amino, замещенный aminoзащитной группой, C₁–C₆ алкиламидо, нитро, циано, карбоксилем или водородом, предпочтительно водородом;

и соединение по формулы (I) не является следующим соединением:



2. Соединение, дейтерированное соединение, стереоизомер, рацемат, геометрический изомер, таутомер, пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где кольцо А представляет собой пятичленный ароматический гетероцикл, а X₁, X₂ и X₃ представляют собой независимо друг от друга C, N, O или S, но не являются одновременно C; предпочтительно, один из X₁, X₂ и X₃ является N, а два других — C;

R₃ отсутствует или является заместителем на X₁; R₂ отсутствует или является заместителем на X₂; R₄ отсутствует или является заместителем на X₃;

один из R₁ и R₄ отсутствует или представляет собой водород, галоген, а другой выбирают из группы, включающей незамещенный или замещенный C₁–C₆ алкил, незамещенный или замещенный C₂–C₆ алкенил, незамещенный или замещенный C₃–C₆ циклоалкил, незамещенный или замещенный 4–8-членный гетероциклоалкил, незамещенный или замещенный 5–12-членный арилокси, незамещенный или замещенный

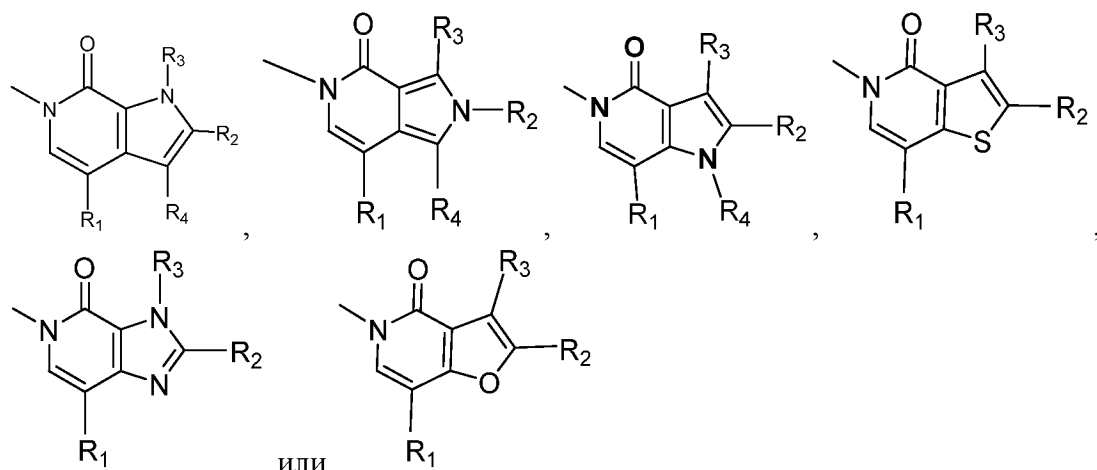
амино, незамещенный или замещенный 5–12-членный гетероарил, незамещенный или замещенный нафтил, незамещенный или замещенный C_1 – C_6 алкиламиноацил, и незамещенный или замещенный C_1 – C_6 алкиламидо; где «замещенный» означает замещение одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей =O, гидроксил, галоген, незамещенный или галогенированный C_1 – C_6 алкокси, незамещенный или галогенированный C_3 – C_8 циклоалкил, C_3 – C_6 циклоалкилокси, C_1 – C_6 сложноэфирную группу, C_1 – C_6 алкоксикарбонил, C_1 – C_6 алкилкарбонил, C_1 – C_6 алкиламиноацил, C_1 – C_6 алкиламидо, незамещенный C_1 – C_6 алкил или C_1 – C_6 алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы А, незамещенный C_5 – C_{10} арил или C_5 – C_{10} арил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы В, незамещенный 5–8-членный гетероарил или 5–8-членный гетероарил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы В, незамещенный 4–8-членный гетероциклоалкилацил или 4–8-членного гетероциклоалкилацил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы В, и незамещенный C_5 – C_8 арилокси или C_5 – C_8 арилокси, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы В; где группа А включает следующие заместители: амино, нитро, циано, гидроксил, галоген, фенил, незамещенный или галогенированный C_3 – C_8 циклоалкил, незамещенный или галогенированный C_3 – C_6 циклоалкилокси; группа В включает следующие заместители: C_1 – C_6 алкил, нитро, циано, галоген, галогенированный C_1 – C_6 алкил, гидроксид, гидроксиметил, амино, незамещенный или галогенированный C_1 – C_6 алкокси, C_3 – C_6 циклоалкилокси, незамещенный 3–8 членный гетероциклоалкил или 3–8-членный гетероциклоалкил, замещенный C_1 – C_6 алкилом, C_1 – C_6 сложноэфирной группой, C_1 – C_6 алкоксикарбонил, C_1 – C_6 алкилкарбонил, C_1 – C_6 алкиламиноацил, C_1 – C_6 алкиламидо, -SO-(C_1 – C_6 алкилом) или -SO₂-(C_1 – C_6 алкилом);

R_2 выбирают из группы, состоящей из H, -COO- R_6 , -CO-NH- R_6 , -NH-CO- R_6 , -SO₂-NHR₆, незамещенного или замещенного 5–8-членного гетероарила и незамещенного или замещенного C_1 – C_6 алкила; где «замещенный» означает замещение одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 – C_6 алкила, галогенированного C_1 – C_6 алкила, галогена, гидроксид, C_5 – C_8 арила, 5–8-членного гетероарила, 3–12-членного гетероциклоалкила, C_1 – C_6 алкокси, C_3 – C_6 циклоалкила, C_3 – C_6 циклоалкилокси, C_1 – C_6 сложноэфирной группы, C_1 – C_6 алкоксикарбонила, нитро, циано, C_1 – C_6 алкиламидо и незамещенного амино или амино, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы D; группа D включает следующие заместители: C_1 – C_6 алкил, галогенированный C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 алкиламидо и C_3 – C_6 циклоалкил; R_6 выбирают из незамещенного или галогенированного C_1 – C_6 алкила, незамещенного или галогенированного C_3 – C_6 циклоалкила, незамещенного 5–8-членного гетероарила или 5–8-членного гетероарила, замещенного C_1 – C_6 алкилом, или незамещенного 5–8-членного гетероциклоалкила или 5–8-членного гетероциклоалкила, замещенного C_1 – C_6 алкилом;

R_3 представляет собой C_1 – C_6 алкил, галоген, амино, C_1 – C_6 алкиламидо, нитро, циано или водород, предпочтительно водород.

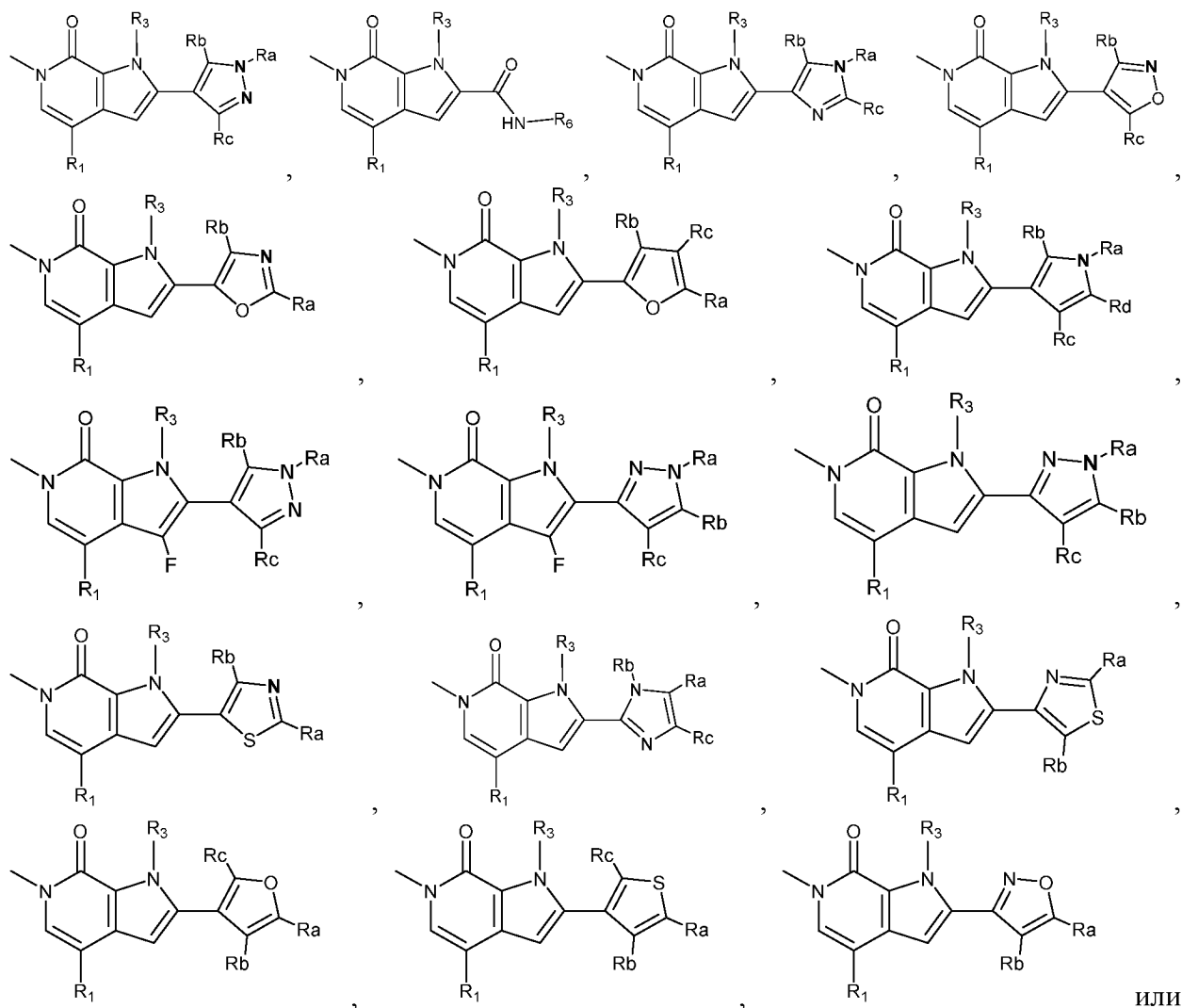
3. Соединение, дейтерированное соединение, стереоизомер, рацемат, геометрический изомер, таутомер, пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемая соль по

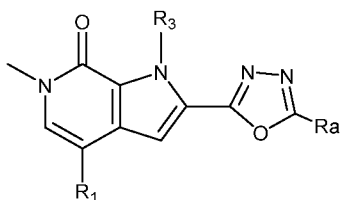
п. 1 или 2, где соединение представляет собой:



где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 определены в п. 1.

4. Соединение, дейтерированное соединение, стереоизомер, рацемат, геометрический изомер, таутомер, пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, где соединение представляет собой:





где R_1 , R_3 и R_6 определены в п. 1 или 2;

R_a , R_b , R_c и R_d независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген, незамещенный или галогенированный C_1 – C_6 алкил, незамещенный amino или amino, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы D, C_1 – C_6 алкиламида, нитро или 3–12-членного гетероциклоалкила; группа D включает следующие заместители: C_1 – C_6 алкил, галогенированный C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 алкиламида, C_3 – C_6 циклоалкил.

5. Соединение, дейтерированное соединение, стереоизомер, рацемат, геометрический изомер, таутомер, пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, где один из R_1 и R_4 представляет собой водород или отсутствует, а другой выбирают из замещенного C_1 – C_4 алкила, замещенного C_2 – C_4 алкенила, незамещенного или замещенного C_3 – C_6 циклоалкила, незамещенного или замещенного N-содержащего 5-членного гетероциклоалкила, незамещенного или замещенного amino, незамещенного или замещенного N-содержащего 5–10-членного гетероарила, незамещенного или замещенного нафтила и незамещенного или замещенного C_1 – C_6 алкиламиноацита;

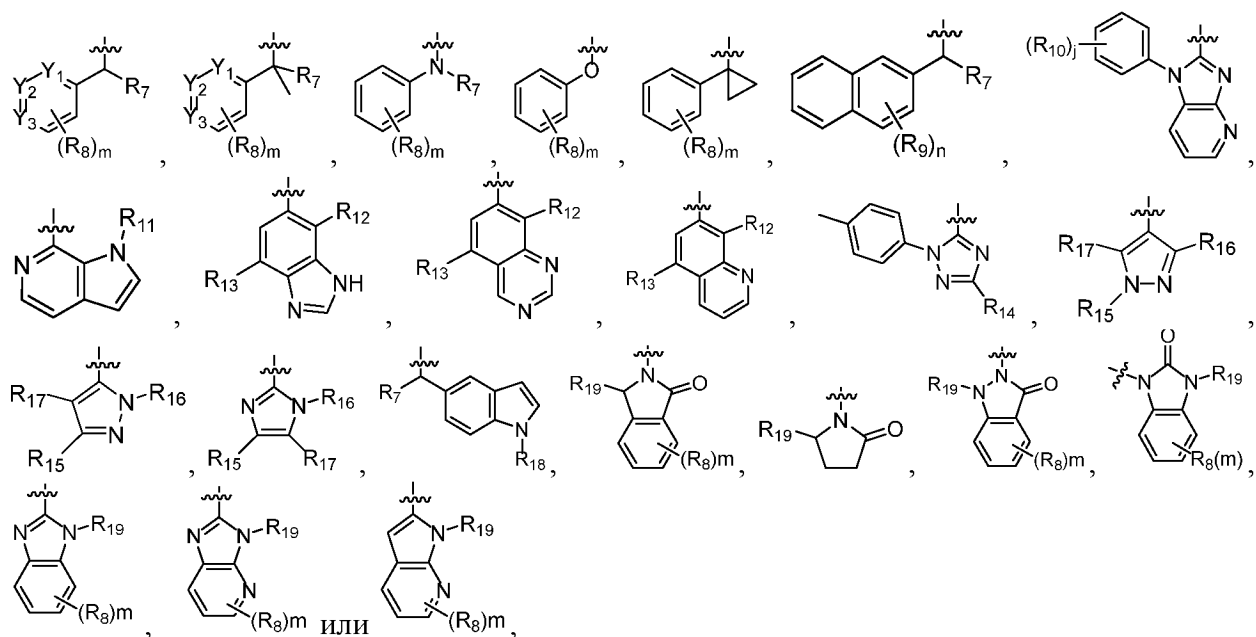
где «замещенный» означает замещение одним или несколькими заместителями, выбранными из =O, гидроксита, галогена, C_1 – C_4 алкокси, C_3 – C_6 циклоалкила, C_3 – C_6 циклоалкил-O-, C_1 – C_6 сложноэфирной группы, C_1 – C_4 алкоксикарбонита, C_1 – C_4 алкилкарбонита, C_1 – C_4 алкиламиноацита, C_1 – C_4 алкиламида, незамещенного C_1 – C_4 алкила или of C_1 – C_4 алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы A, незамещенного C_5 – C_{10} арила или C_5 – C_{10} арила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы B, незамещенного 5–8-членного гетероарила или 5–8-членного гетероарила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы B, незамещенного 4–6-членного гетероциклоалкилацита или 4–6-членного гетероциклоалкилацита, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы B, и незамещенного C_6 – C_8 арилокси или C_6 – C_8 арилокси, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы B; где R_1 или R_4 представляет собой замещенный C_1 – C_4 алкил или замещенный C_2 – C_4 алкенил; «замещенный» означает замещение одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксита, C_1 – C_4 алкокси, незамещенного C_5 – C_{10} арила или C_5 – C_{10} арила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы B, незамещенного 5–8-членного гетероарила или 5–8-членного гетероарила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы B, и незамещенного C_6 – C_8 арилокси или C_6 – C_8 арилокси, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы B;

группа A включает следующие заместители: amino, нитро, циано, гидроксил, галоген, фенил, незамещенный или галогенированный C_3 – C_8 циклоалкил, незамещенный или

галогенированный C_3-C_8 циклоалкилокси;

группа В включает следующие заместители: C₁–C₄ алкил, нитро, циано, фтор, хлор, бром, трифторметокси, гидроксил, гидроксиметил, amino, C₁–C₄ алкокси, C₃–C₆ циклоалкилокси, незамещенный 4–8-членный гетероциклоалкил или 4–8-членный гетероциклоалкил, замещенный C₁–C₆ алкилом, C₁–C₆ сложноэфирной группой, C₁–C₆ алкоксикарбонилем, C₁–C₆ алкилкарбонилем, C₁–C₆ алкиламиноацилом, C₁–C₆ алкиламидом, -SO-(C₁–C₆ алкилом), -SO₂-(C₁–C₆ алкилом).

6. Соединение, дейтерированное соединение, стереоизомер, рацемат, геометрический изомер, таутомер, пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, где один из R₁ и R₄ представляет собой водород, галоген или отсутствует, а другой выбирают из следующих:



где Y_1 , Y_2 и Y_3 выбирают из S или N , при этом не являются одновременно азотом;

R₇ выбирают из водорода, незамещенного или галогенированного C₁–C₅ алкила, незамещенного или галогенированного C₃–C₈ циклоалкила, гидроксигруппы, C₁–C₄ алкила, замещенного гидроксигруппой, метоксигруппой, галогеном, фенилом, бензилом, феноксигруппой, феноксигруппой, замещенного трифторметилом, трифторметоксигруппой, феноксигруппой, замещенного трифторметоксигруппой, 5–8-членного гетероарила или 3–8-членного гетероциклоалкила;

R₈ представляет собой заместитель на фениле или шестичленном гетероариле, m — номер заместителя R₈ и выбирается из целого числа от 0 до 4 (m предпочтительно 0, 1, 2); если m ≥ 2, все R₈ могут быть одинаковым или разным; все заместители, представленные R₈, независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C₁–C₆ алкила, нитро, циано, галогена, трифторметокси, гидроксид, гидроксиметил, амино, C₁–C₆ алкокси, C₃–C₆ циклоалкилокси и незамещенного 3–8-членного гетероциклоалкила или 3–8-членного гетероциклоалкила, замещенного C₁–C₆ алкилом;

R₉ представляет собой заместитель на нафтиле, n — номер заместителя R₉ и выбирается из целого числа от 0 до 4 (n предпочтительно 0, 1, 2); если n ≥ 2, все R₉ могут быть одинаковым или разным; все заместители, представленные R₉, независимо выбирают из группы, включающей C₁–C₆ алкил, нитро, циано, галоген, трифторметокси, гидроксигруппы.

гидроксиметил, amino, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_6 циклоалкилокси и незамещенного 4–8-членного гетероциклоалкила или 4–8-членного гетероциклоалкила, замещенного C_1-C_6 алкилом;

R_{10} представляет собой заместитель на фениле, j — номер заместителя R_{10} и выбирается из целого числа от 0 до 4 (j предпочтительно 0, 1, 2); если $j \geq 2$, все R_{10} могут быть одинаковым или разным; все заместители, представленные R_{10} , независимо выбирают из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, нитро, циано, галогена, трифторметокси, гидроксид, гидроксиметил, amino, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_6 циклоалкилокси;

R_{11} выбирают из водорода или C_1-C_6 алкила;

R_{12} и R_{13} независимо выбирают из водорода, C_1-C_6 алкила, C_3-C_6 циклоалкила, C_3-C_6 циклоалкилокси, C_1-C_6 алкилкарбонила, C_1-C_6 алкокси, amino, гидроксид или C_1-C_6 алкила, замещенного гидроксидом;

R_{14} выбирают из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 сложноэфирной группы, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкиламиноацита или C_1-C_6 алкиламидо;

R_{15} , R_{16} и R_{17} независимо друг от друга выбирают из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкила, замещенного фенилом, C_3-C_6 циклоалкила, C_1-C_6 алкила, замещенного циклогексидом, фенила, фенила, замещенного C_1-C_6 алкилом, гидроксид, гидроксиметил, гидроксидетил, трифторметокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилкарбонила, C_1-C_6 сложноэфирной группы, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкиламиноацита, C_1-C_6 алкиламидо или фенокси;

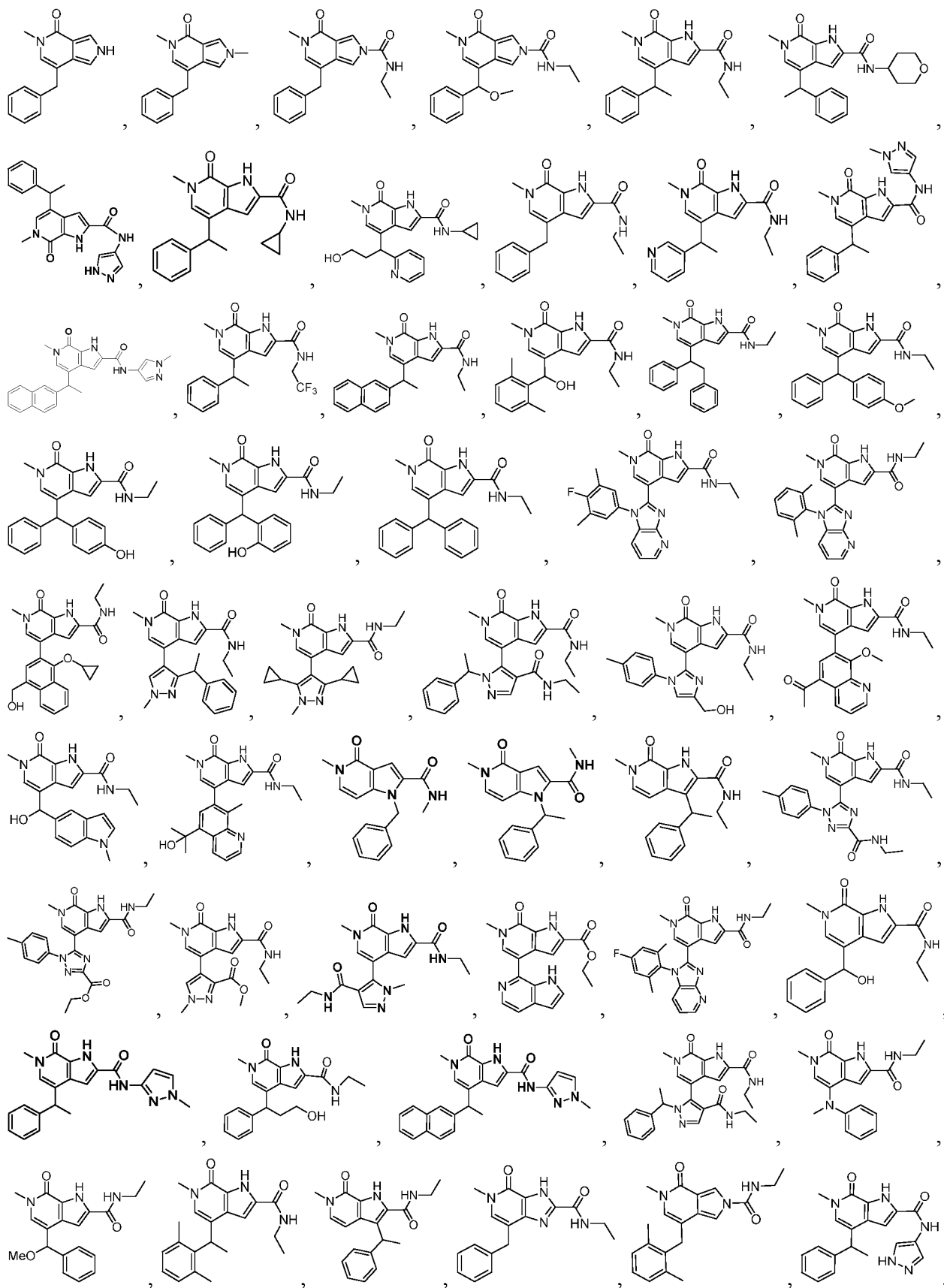
R_{18} выбирают из водорода, C_1-C_6 алкила или гидроксид;

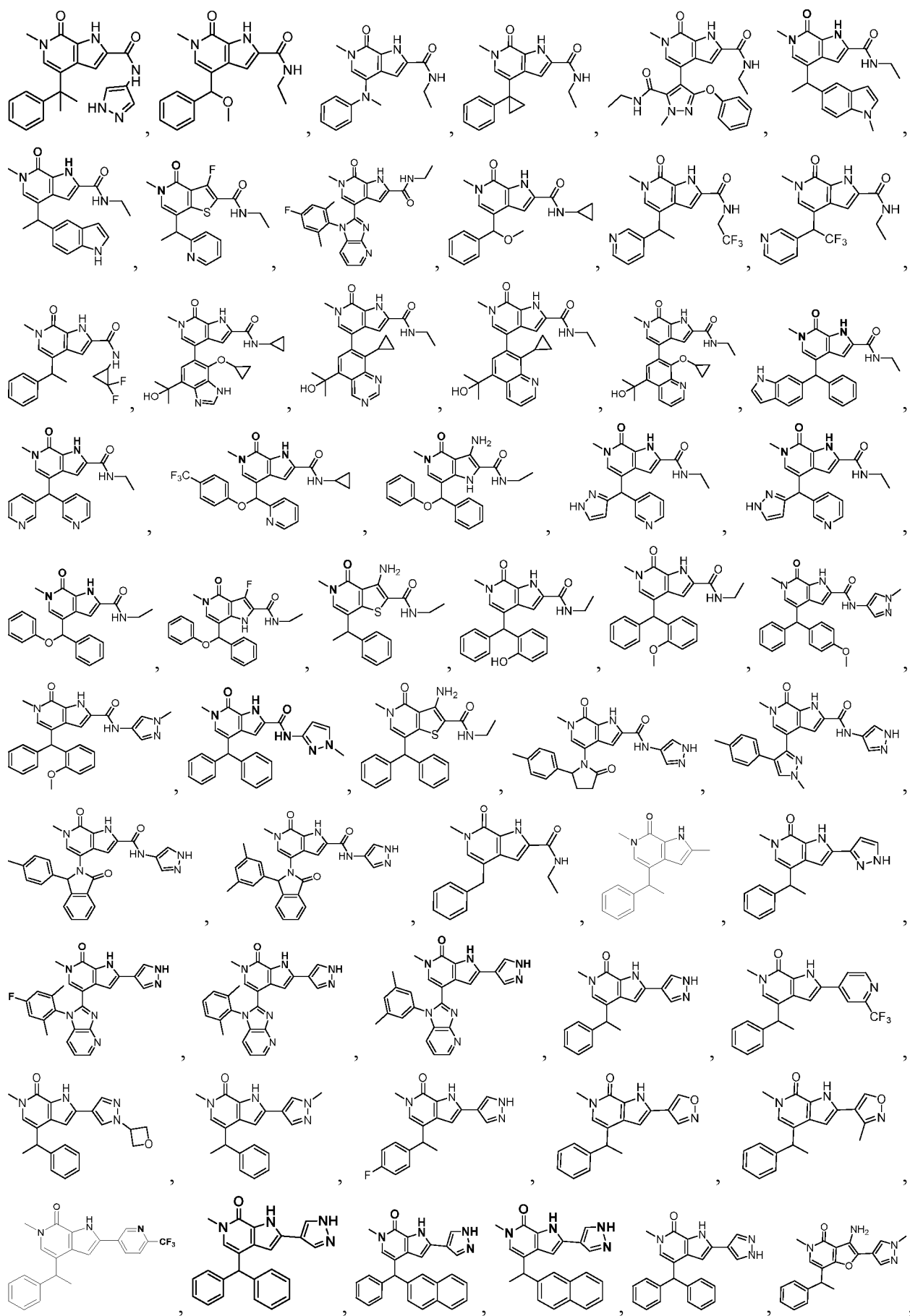
R_{19} выбирают из незамещенного фенила или фенила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, незамещенного или галогенированного C_1-C_6 алкила, незамещенного или галогенированного C_1-C_6 алкокси, гидроксид, $-SO-(C_1-C_6$ алкил) или $-SO_2-(C_1-C_6$ алкил).

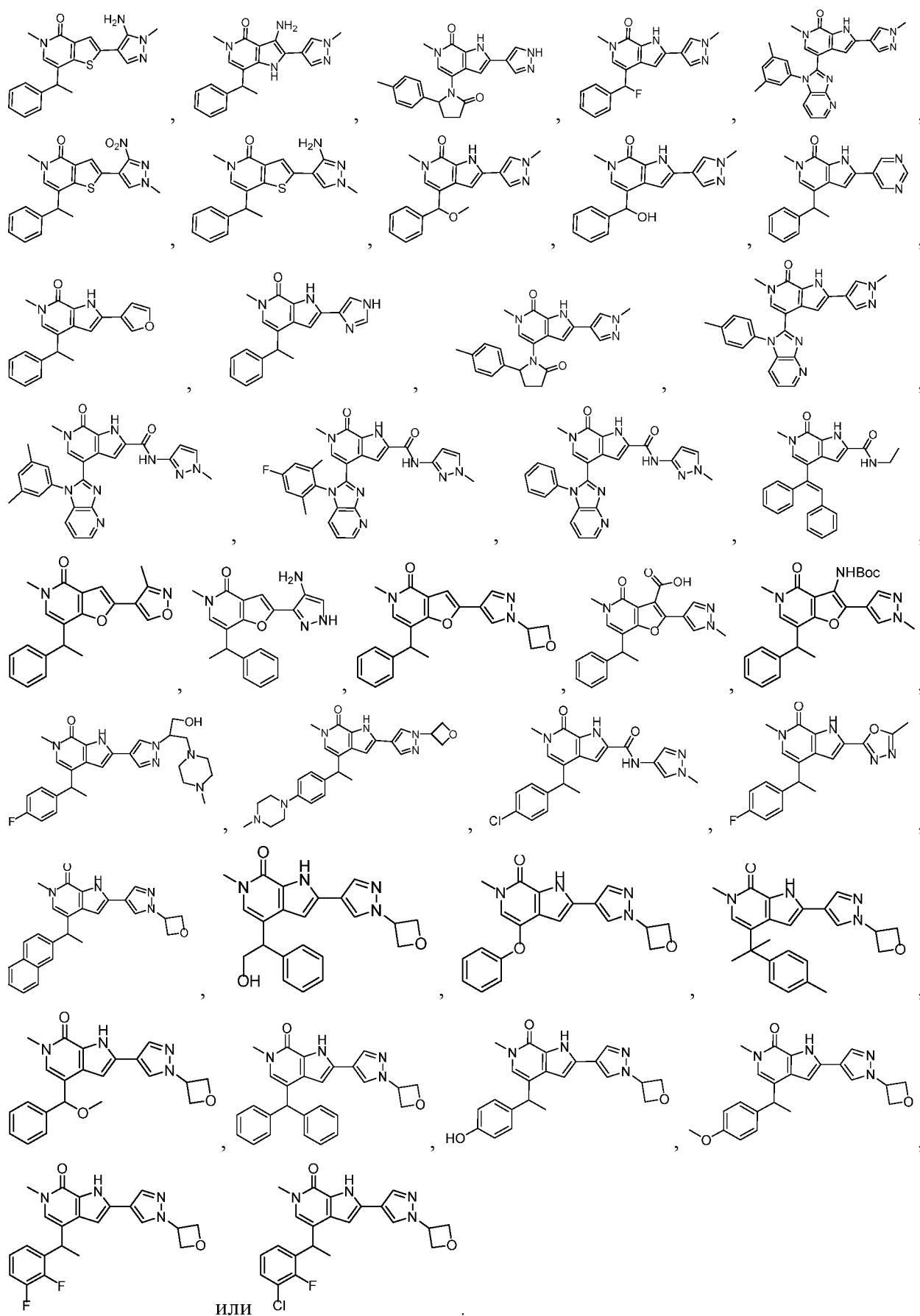
7. Соединение, дейтерированное соединение, стереоизомер, рацемат, геометрический изомер, таутомер, пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, где R_2 выбирают из H, $-COO-R_6$, $-CO-NH-R_6$, $-NH-CO-R_6$, $-SO_2-NHR_6$, незамещенного или замещенного 5–8-членного гетероарила или незамещенного или замещенного C_1-C_4 алкила; где «замещенный» означает замещение одним или несколькими заместителями, выбранными из незамещенного C_1-C_4 алкила или C_1-C_4 алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы C, галогена, гидроксид, amino, C_6-C_8 арила, 5–6-членного гетероарила, 5–8-членного гетероциклоалкила, C_1-C_4 алкокси, C_3-C_6 циклоалкила, C_3-C_6 циклоалкилокси, C_1-C_6 сложноэфирной группы, C_1-C_4 алкоксикарбонила, нитро, циано или C_1-C_4 алкиламидо; R_6 выбирают из незамещенного или галогенированного C_1-C_4 алкила, незамещенного или галогенированного C_3-C_6 циклоалкила, незамещенного 5–6-членного гетероарила или 5–6-членного гетероарила, замещенного C_1-C_6 алкилом или незамещенного 5–6-членного гетероциклоалкила или 5–6-членного гетероциклоалкила, замещенного C_1-C_6 алкилом; группа C включает следующие заместители: галоген, гидроксид, 4–6-членный гетероциклоалкил и 4–6-членный гетероциклоалкил, замещенный C_1-C_4 алкилом.

8. Соединение, дейтерированное соединение, стереоизомер, рацемат, геометрический

изомер, таутомер, пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, где соединение по формуле (I) выбирают из следующих конкретных соединений:







9. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по формуле (I), дейтерированное соединение, стереоизомер, рацемат, геометрический изомер, таутомер, пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемую соль по п. 1 или 2; и

фармацевтически приемлемый носитель.

10. Применение соединения, дейтерированного соединения, стереоизомера, рацемата, геометрического изомера, таутомера, пролекарства, гидрата, сольвата или фармацевтически приемлемой соли по п. 1 или 2 или фармацевтической композиции по п. 9 для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики заболевания, опосредованного бромдоменным белком; или в виде продукта ингибитора бромодоменного белка.

11. Применение по п. 10, где заболевание, опосредованное бромодоменным белком, выбирают из группы, состоящей из онкологического заболевания, воспалительного заболевания, сердечно-сосудистого заболевания, вирусной инфекции, фиброзного заболевания, метаболического заболевания, острого отторжения трансплантированных органов, синдрома полиорганной дисфункции и болезни Альцгеймера.