

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042760**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.03.22

(21) Номер заявки
202190103

(22) Дата подачи заявки
2019.04.26

(51) Int. Cl. **C07D 471/14** (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) **PCT/CN2018/092542**

(32) **2018.06.25**

(33) **CN**

(43) **2021.03.29**

(86) **PCT/CN2019/084601**

(87) **WO 2020/001152 2020.01.02**

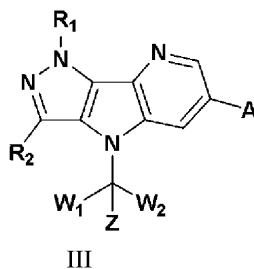
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ДЖАКОБИО ФАРМАСЬЮТИКАЛС
КО., ЛТД. (CN)**

(72) Изобретатель:
**Фан Хайцюань, Чэнь Минмин, Ян
Гуйцюнь, Ду Юэлэй, Ван Яньпин,
У Тун, Ли Цинлун, Чжан Лэй, Ху
Шаоцин (CN)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **WO-A1-2017124936**
WO-A1-2014164596
WO-A1-2016183118

(57) Описаны трициклические соединения в качестве ингибиторов бромодомена и экстра-концевых (BET) ингибиторов, которые показаны на формуле III, их синтез и их применением для лечения заболеваний. Более конкретно, описаны конденсированные производные гетероцикла, применяемые в качестве ингибиторов BET, способы получения таких соединений и способы лечения заболеваний и состояний, где ингибирование одного или нескольких бромодоменов BET оказывает пользу.



042760 B1

042760 B1

Область техники

Данное изобретение относится к определенным новым трициклическим соединениям (формула I) в качестве бромодоменных и экстра-концевых (BET) ингибиторов, которые показаны как формула I, их синтезу и их применению для лечения заболеваний. Более конкретно, это изобретение относится к конденсированным гетероциклическим производным, применяемым как ингибиторы BET, способам получения таких соединений и способам лечения заболеваний и состояний, где ингибирование одного или более BET бромодоменов дает пользу.

Уровень техники

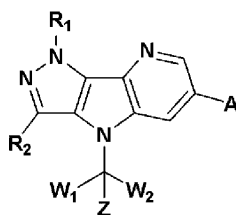
Некоторые физиологические процессы могут вносить вклад в эпигенетическую регуляцию, включая метилирование ДНК, некодирующее РНК-опосредованное образование каркасов и комплексов, а также модификацию гистонов. Модификация гистонов является процессом, связанным с посттрансляционной ковалентной модификацией гистоновых белков, который заметно влияет на способность ассоциированной ДНК транскрибироваться. Ацетилирование лизина является посттрансляционной модификацией, в значительной степени связанной с клеточной передачей сигналов и биологией болезней. Ферменты, которые регулируют ацетилирование лизина в гистонах, называют "писателями" или гистонацетила-трансферазами (HAT), и ферменты, которые регулируют деацетилирование лизина в гистоне называют "ластиком" гистондеацетилазами (HDAC). Бромодомены (BRD), "ридеры" эпигенетических меток, специфически распознают ϵ -N-ацетиллизинные (Kac) остатки на хвостах гистона.

BRD является консервативным структурным мотивом из 110 аминокислот, состоящим из четырех α -спиралей (αZ , αA , αB и αC), который содержит левозакрученный пучок (S. Mujtaba, L. Zeng, M.M. Zhou, *Oncogene*, 2007 (26), 5521-5527). α -спирали соединены вместе двумя петлевыми областями (ZA и BC) и образуют поверхность, которая взаимодействует с ацетилированными лизинами в нукleosомальных гистонах (C. Dhalluin, J.E. Carlson, L. Zeng et al., *Nature*, 1999(399), 491-496). Существует 46 известных бромодоменов, содержащих белки от людей, которые находятся в пределах восьми семейств, основанных на сходстве структуры/последовательности. Среди них бромодомен и экстра-концевой домен (BET) распознает ацетилированные лизинные остатки в гистонах H3 и H4. Семейство BET, содержащее BRD2, BRD3, BRD4 и BRDT четыре члена, имеют два общих N-концевых бромодомена и дополнительный C-концевой домен (ET), демонстрирующие высокие уровни консервации последовательности. Как описано, BRD2 и BRD3, соединенные с гистонами, вместе активно транскрибируют гены и могут быть вовлечены в усиление транскрипционной элонгации (Leroy et al., *Mol. Cell* 2008 30(1), 51-60). BRD4, по видимому, вовлечен в рекрутинг положительного комплекса фактора транскрипционной элонгации (pTEF-I3), который играет существенную роль в регулировании транскрипции через РНК полимеразу и повышает транскрипционный выход (Hargreaves et al., *Cell*, 2009 138(1): 1294145). В отличие от трех других BET белков, экспрессированных повсеместно, экспрессия BRDT обычно является специфической для яйцек (M.H. Jones et al., *Genomics*, 1997 (45), 529-534) и BRDT является существенным для сперматогенеза (E. Shang et al., *Development*, 2007 (134), 3507-3515). Связывание BET белков с ацетилированными гистонами приводит к рекрутингу BET белков областями энхансера и промотора в гене для активной транскрипции. Тем самым, они взаимодействуют с коактиваторами, репрессорами, факторами транскрипции и механизмом транскрипции с получением белковых комплексов и влияния на транскрипцию целевого гена (A. Dey et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2003 (100), 8758-8763). BET белки, хотя и имеют похожую структуру и обычно улучшают транскрипцию, регулируют разные процессы на основе их партнеров связывания, которые часто являются ткань-специфическими.

Считают, что BET белки в первую очередь опосредуют их эффекты в патогенезе заболевания и прогрессируют в основном через локализацию на супер-энхансерах (SE) на генах, ассоциированных с патологией и управляющих их экспрессией (M.A. Dawson et al., *Nature*, 2011 (478), 529-533; B. Chapuy et al., *Cancer Cell*, 2013(24), 777-790). При раке SE обогащены на онкогенах, таких как MYC, RUNX1, FOSL2, CCND1, MCL1 и BCL2L1 (B. Chapuy et al., *Cancer Cell*, 2013(24), 777-790; J. Loven, *Cell*, 2013(153), 320-334; W.A. Whyte et al., *Cell*, 2013 (153), 307-319; D.Hnisz et al *Cell*, 2013(155), 934-947). Ингибирование BET белков стало многообещающей целью для заболеваний человека, включающих вирусологию, сердечную недостаточность, воспаление, расстройства центральной нервной системы (ЦНС) и множество раков (J.M. Sahni et al., *Pharmacol Res*, 2017, 1-21; P. Anand et al., *Cell*, 2013 (154), 569-582; C.-Y. Wang et al., *Trends Biochem. Sci*, 2015 (40), 468-479; A. Stathis et al., *Cancer Discovery*, 2017, 8(1), 1-13). Низкомолекулярные ингибиторы BET, которые описаны в клинических разработках, включают RVX-208, GSK-525762A, GSK2820151, OTX-015, CPI-0610, TEN-010/RO6870810, ABBV-075/ABBV-744, BI 894999, BMS-986158, INCB054329/INCB057643, ZEN-3694 GS-5829, AZD5153, а также ингибиторы от Celgene. Существует необходимость в создании дополнительных BET ингибиторов, которые обладают улучшенными свойствами по сравнению с существующими BET ингибиторами, например улучшенной эффективностью, безопасностью, переносимостью, фармакокинетикой и/или фармакодинамикой.

Сущность изобретения

В одном аспекте, представлено соединение формулы III, его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер



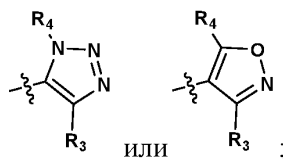
III

где R_1 выбирают из водорода; или $-C_{1-6}$ алкила; где указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями и указанный заместитель представляет собой дейтерий;

R_2 выбирают из $-C_{1-6}$ алкила; $-COOR_{21}$; $-CONR_{21}R_{22}$; $-NR_{21}COR_{22}$; или $-NR_{21}SO_2R_{22}$; где указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен 1 заместителем и указанный заместитель независимо выбирают из $-OH$ или $-NH_2$;

каждый из R_{21} и R_{22} в каждом случае независимо выбирают из водорода; или $-C_{1-3}$ алкила;

A выбирают из



каждый из R_3 и R_4 в каждом случае представляет собой $-C_{1-3}$ алкил; где указанный $-C_{1-3}$ алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, и указанный заместитель представляет собой дейтерий;

W_1 выбирают из $-C_{1-6}$ алкила; 6-членного гетероцикла, содержащего 1 гетероатом, O; и указанный $-C_{1-6}$ алкил или 6-членный гетероцикл независимо необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, и указанный каждый заместитель в каждом случае представляет собой галоген;

W_2 выбирают из фенила; 5-членного гетероарила, содержащего 2 гетероатома N и O; 6-членного гетероарила, содержащего 1 гетероатом N; где указанный фенил, 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил независимо необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, и указанный каждый заместитель в каждом случае выбирают из галогена, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси пропокси или изопропокси; Z представляет собой водород. В одном варианте осуществления R_1 является метилом.

В одном варианте осуществления R_2 представляет собой

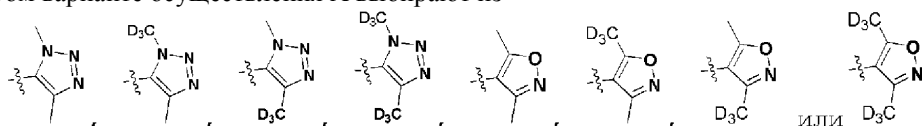


каждый из R_{23} и R_{24} в каждом случае представляет собой $-C_{1-3}$ алкил.

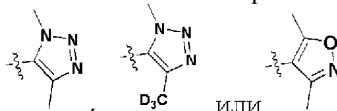
В другом варианте осуществления R_2 является



В другом варианте осуществления A выбирают из



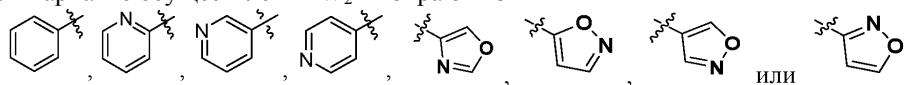
В другом варианте осуществления A независимо выбирают из



В другом варианте осуществления W_1 выбирают из $-CH_2CH_2CF_3$ или

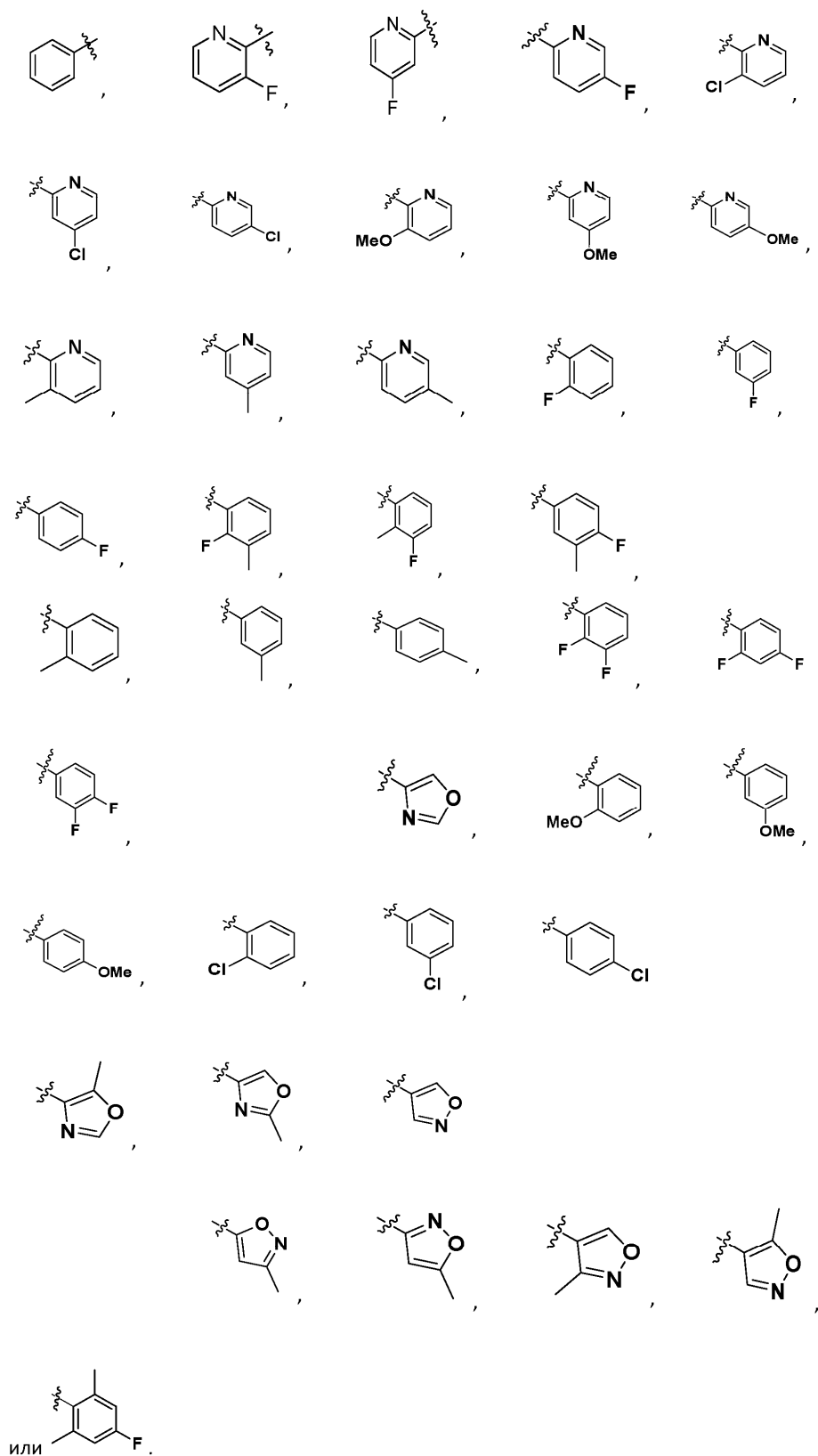


В другом варианте осуществления W_2 выбирают из



и каждый из которых в каждом случае независимо необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, и каждый из заместителей в каждом случае выбирают из $-F$, $-Cl$, метила или метокси.

В другом варианте осуществления W_2 независимо выбирают из

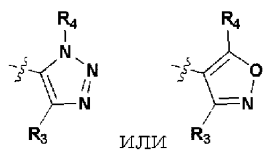


В другом варианте осуществления Z является водородом.

В другом варианте осуществления R₁ является -C₁₋₆алкилом; R₂ является

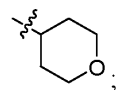


каждый из R₂₃ и R₂₄ в каждом случае является -C₁₋₃алкилом; A является

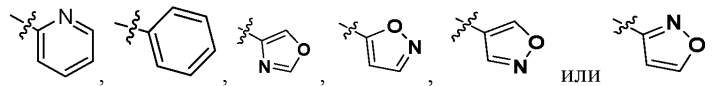


каждый из R_3 и R_4 в каждом случае выбирают из $-C_{1-3}$ алкила или $-C_{1-3}$ алкила, замещенного 1, 2 или 3 дейтериями; W_1 выбирают из $-C_{1-6}$ алкила, замещенного -F, или 6-членного гетероцикла, содержащего 1 гетероатом, выбранный из O; W_2 выбирают из фенила; 5-членного гетероарила, содержащего 2 гетероатома N и O; или 6-членного гетероарила, содержащего 1 гетероатом N; и каждый из которых в каждом случае независимо необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, и каждый из заместителей в каждом случае выбирают из -F, -Cl, -Br, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси; Z представляет собой водород.

В другом варианте осуществления R_1 является $-C_{1-3}$ алкилом; каждый из R_{23} и R_{24} в каждом случае является $-C_{1-3}$ алкилом; каждый из R_3 и R_4 в каждом случае выбирают из $-C_{1-3}$ алкила или $-C_{1-3}$ алкила, замещенного 1, 2 или 3 дейтериями; W_1 представляет собой $-C_{1-3}$ алкил, замещенный -F, или



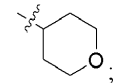
W_2 выбирают из



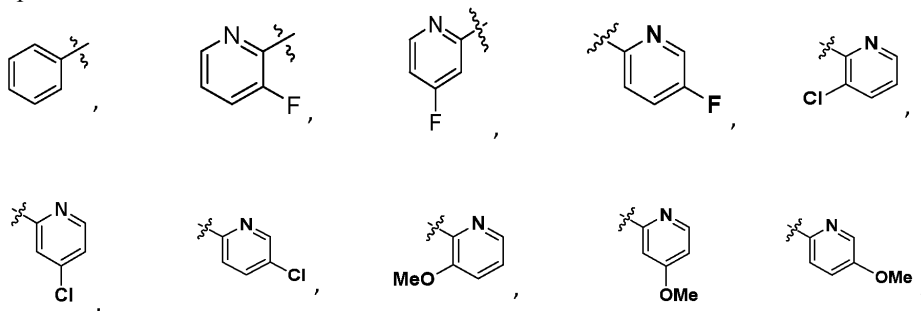
и независимо необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями,

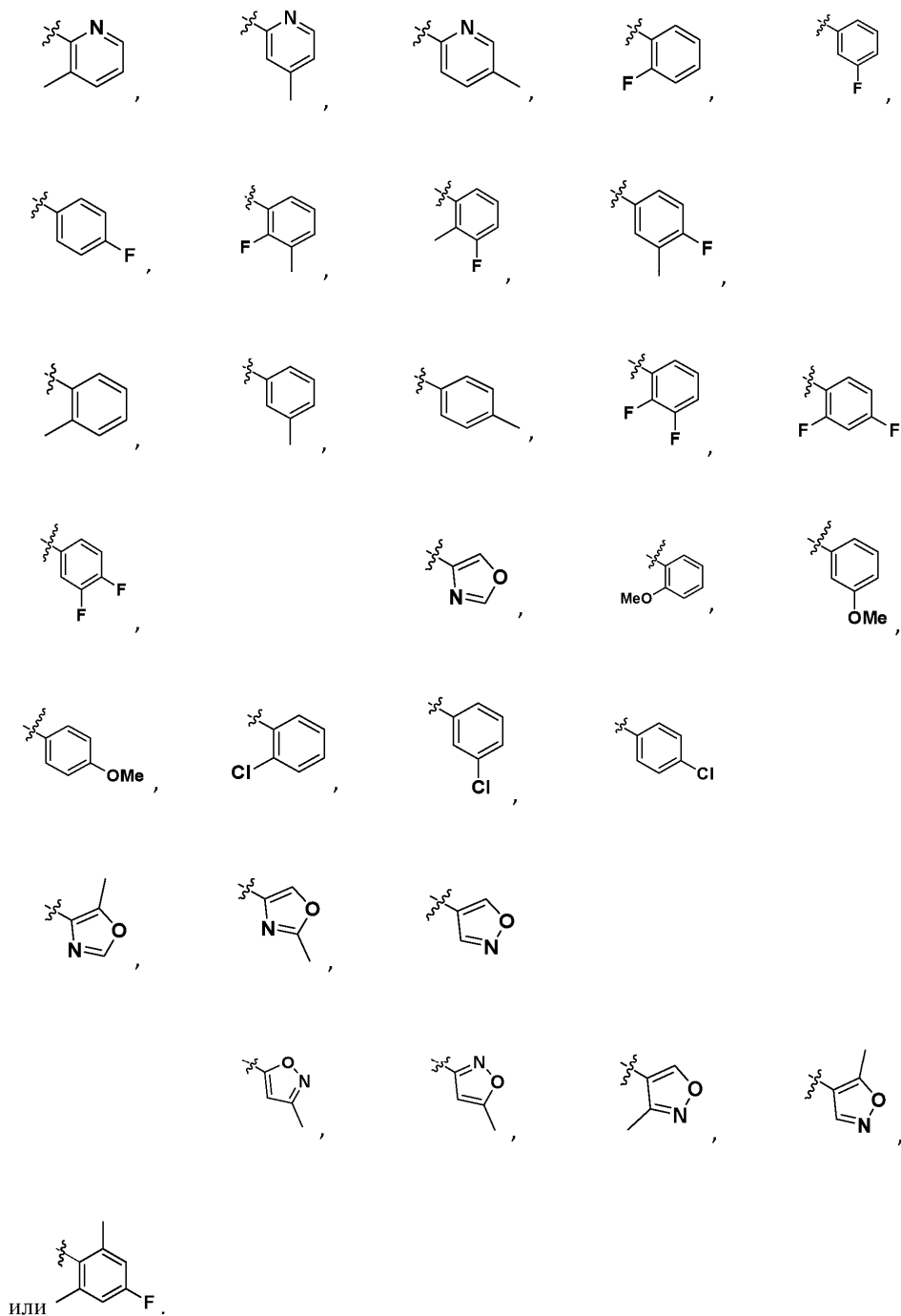
и каждый из заместителей в каждом случае выбирают из -F, -Cl, -Br, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси; Z представляет собой водород.

В другом варианте осуществления R_1 выбирают из метила, этила, пропила или изопропила; каждый из R_{23} и R_{24} в каждом случае выбирают из метила, этила, пропила или изопропила; каждый из R_3 и R_4 в каждом случае выбирают из метила, этила, пропила, изопропила, метила, замещенного дейтерием, этила, замещенного дейтерием, пропила, замещенного дейтерием или изопропила, замещенного дейтерием; W_1 выбирают из $-CH_2CH_2CF_3$ или

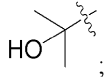


W_2 выбирают из





В другом варианте осуществления R_1 является метилом; R_2 является



каждый из R_3 и R_4 в каждом случае независимо выбирают из $-CH_3$ или $-CD_3$. В некоторых вариантах осуществления соединением является

62	2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол;
63	2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-((3-метилпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол;
64	2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-метоксипиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол;
89	2-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-4-((3-метилпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол;
104	2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-фенилбутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол;
106	2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)бутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол;
111	2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-(оксазол-4-ил)бутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол;
117	2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-((2-метилоксазол-4-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол;
126	(S)-2-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол;
127	2-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)(о-толил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол;
132	6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксамид;

133	6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-N,1-диметил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксамид;
134	6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-N,N,1-триметил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксамид;
208	(S)-2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол;
209	2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-(3-метилпиридин-2-ил)бутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол;
211	2-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол;
234	2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-амин;
235	3-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пентан-3-ол;
239	2-(4-((3-Фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-6-(1-метил-4-(метил-d3)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол;
240	2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-4-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол;
241	2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((4-метоксипиридин-3-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол;
243	(S)-N-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)метансульфонамид;
244	(S)-N-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)ацетамид;
258	(S)-2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол;

259	(S)-2-(4-((3-Фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-(метил-d3)-6-(1-метил-4-(метил-d3)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол;
265	(S)-6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоновая кислота;
266	(S)-6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксамид;
272	(S)-2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-(1-(4-фтор-2,6-диметилфенил)этил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол;
276	6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин;
278	6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-3-((метилсульфонил)метил)-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин;
280	4-((6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)метил)морфолин;
282	N-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)-N-(метилсульфонил)ацетамид;

В некоторых вариантах осуществления соединением является

247	(S)-2-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол;
252	(S)-2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол;
284	(R)-2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол; или
285	(R)-2-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол.

В другом аспекте представлена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы III, его фармацевтически приемлемую соль или его стереоизомер или соединение, его фармацевтически приемлемую соль или его стереоизомер по настоящему изобретению и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления, где массовое отношение указанного соединения к указанному эксципиенту находится в диапазоне от около 0,0001 до около 10. В некоторых вариантах осуществления, где массовое отношение указанного соединения к указанному эксципиенту находится в диапазоне от около 0,0005 до около 0,25.

В другом аспекте, представлен способ лечения пациента, имеющего заболевания или состояния, связанные с белками бромодомена, где указанный способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы III, его фармацевтически приемлемой соли или его стереоизомера или соединения, его фармацевтически приемлемой соли или его стереоизомера; или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления, где заболеванием или состоянием, связанным с белками бромодомена, является солидная опухоль и/или опухоль крови. В некоторых вариантах осуществления, где солидная опухоль выбрана из рака легких, рака желудочно-кишечного тракта, колоректального рака и/или рака яичников; опухоль крови выбрана из миеломы

и/или лейкоза. В некоторых вариантах осуществления, рак легкого включает немелкоклеточный рак легкого и/или мелкоклеточный рак легкого; рак желудочно-кишечного тракта включает рак пищевода; лейкоз включает острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и/или острый лимфолейкоз (ОЛЛ); миелома включает множественную миелому.

В другом аспекте, представлено применение соединения формулы III, его фармацевтически приемлемой соли или его стереоизомера или соединения, его фармацевтически приемлемой соли или его стереоизомера; или фармацевтическая композиция в лечении заболеваний или состояний, связанных с белком бромодомена. В некоторых вариантах осуществления, где заболеванием или состоянием, связанным с белками бромодомена, является солидная опухоль и/или опухоль крови. В некоторых вариантах осуществления, где солидная опухоль выбрана из рака легких, рака желудочно-кишечного тракта, колоректального рака и/или рака яичников; опухоль крови выбрана из миеломы и/или лейкоза. В некоторых вариантах осуществления, рак легкого включает немелкоклеточный рак легкого и/или мелкоклеточный рак легкого; рак желудочно-кишечного тракта включает рак пищевода; лейкоз включает острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и/или острый лимфолейкоз (ОЛЛ); миелома включает множественную миелому.

Определение.

Термин "галоген", используемый в данном документе, если не указано иное, означает фтор, хлор, бром или йод. Предпочтительные галогеновые группы включают F, Cl и Br.

Термин "алкил", используемый в данном документе, если не указано иное, алкил включает насыщенные одновалентные углеводородные радикалы, прямые или разветвленные. Например, алкильные радикалы включают метил, этил, пропил, изопропил, циклопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, циклобутил, н-пентил, 3-(2-метил)бутил, 2-пентил, 2-метилбутил, неопентил, циклопентил, н-гексил, 2-гексил, 2-метилпентил и циклогексил. Также, C₁₋₆, как в C₁₋₆алкиле, идентифицирует группу, как имеющую 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода в линейном или разветвленном расположении.

Термин "алкилен" означает дифункциональную группу, полученную удалением атома водорода из алкильной группы, которая определена выше. Например, метилен (т.е. -CH₂-), этилен (т.е. -CH₂-CH₂- или -CH(CH₃)-) и пропилен (т.е. -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(-CH₂-CH₃)- или -CH₂-CH(CH₃)-).

Термин "алкенил" означает прямой или разветвленный углеводородный радикал, содержащий одну или несколько двойных связей, и обычно от 2 до 20 атомов углерода в длину. Например, "C₂₋₆алкенил" содержит от 2 до 6 атомов углерода. Алкенильная группа включает, но не ограничена ими, например, этенил, пропенил, бутенил, 2-метил-2-бутен-1-ил, гептенил, октенил и подобные.

Термин "алкинил" содержит прямой или разветвленный углеводородный радикал, содержащий одну или несколько тройных связей, обычно от 2 до 20, атомов углерода в длину. Например, "C₂₋₆алкинил" содержит от 2 до 6 атомов углерода. Типичные алкинильные группы включают, но не ограничены ими, например этинил, 1-пропинил, 1-бутинил, гептинил, октинил и подобные.

Термин "алкокси" радикалы означает простые эфиры кислорода, образованные из ранее описанных алкильных групп.

Термин "арил", используемый в данном документе, если не указано иное, относится к незамещенной или замещенной моно- или полициклической ароматической кольцевой системе, содержащей атомы углерода в кольце. Предпочтительными арилами являются моноциклические или бициклические 6-10-членные ароматические кольцевые системы. Фенил и нафтил являются предпочтительными арилами. Наиболее предпочтительным арилом является фенил.

Термин "гетероцикл", используемый в данном документе, если не указано иное, относится к незамещенной и замещенной моно- или полициклической не ароматической кольцевой системе, содержащей один или несколько гетероатомов. Предпочтительные гетероатомы включают N, O и S, включая N-оксиды, оксиды серы и диоксиды. Предпочтительно, кольцо является трех-восьмичленным и либо полностью насыщено, либо имеет одну или несколько степеней ненасыщенности. В настоящее определение включены множественные степени замещения, предпочтительно одна, две или три.

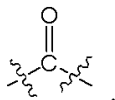
Примеры таких гетероциклических групп включают, но не ограничиваются ими, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксопиперазинил, оксопиперидинил, оксоазепинил, азепинил, тетрагидрофуранил, диоксоланил, тетрагидроимидазолил, тетрагидротиазолил, тетрагидрооксазолил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил, сульфоксид тиаморфолинила и сульфон тиаморфолинила и оксадиазолил.

Термин "гетероарил", используемый в данном документе, если не указано иное, представляет собой ароматическую кольцевую систему, содержащую атомы углерода и по меньшей мере один гетероатом. Гетероарил может быть моноциклом или полициклом, замещенным или незамещенным. Моноциклическая гетероарильная группа может иметь от 1 до 4 гетероатомов в кольце, тогда как полициклический гетероарил может содержать от 1 до 10 гетероатомов. Полициклическое гетероарильное кольцо может содержать конденсированные, спиро или мостиковые связи в кольце, например, бициклическим гетероарилом является полициклический гетероарил. Бициклические гетероарильные кольца могут содержать от 8 до 12 атомов. Моноциклические гетероарильные кольца могут содержать от 5 до 8 атомов (углерода и гетероатомов). Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничены ими, тиенил, фуранил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, пиразолил, пирролил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, пиридил,

пиридазинил, индолил, азаиндолил, индазолил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензизоксазолил, бензоксазолил, бензопиразолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензотриазолил аденинил, хинолинил или изохинолинил.

Термин "карбоцикл" относится к замещенному или незамещенному моноциклическому, бициклическому или полициклическому неароматическому насыщенному кольцу, которое необязательно включает алкиленовый линкер, через который может быть присоединен циклоалкил. Типовые "циклоалкильные" группы включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил и так далее.

Термин "оксо" относится к атому кислорода вместе с присоединенным атомом углерода, с образованием группы



Термин "карбоксил" относится к группе $\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

Термин "композиция", используемый в данном документе, предназначен для охвата продукта, содержащего указанные ингредиенты в определенных количествах, а также любого продукта, который является прямым или косвенным результатом комбинаций указанных ингредиентов в определенных количествах. Соответственно, фармацевтические композиции, содержащие соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента, а также способы получения соединений настоящего изобретения также являются частью настоящего изобретения. Кроме того, некоторые кристаллические формы соединений могут существовать в виде полиморфов, и как таковые предназначены для включения в настоящее изобретение. Кроме того, некоторые из соединений могут образовывать сольваты с водой (т.е. гидраты) или обычными органическими растворителями, и предполагается, что такие сольваты также входят в объем данного изобретения.

Соединения по настоящему изобретению также могут присутствовать в форме фармацевтически приемлемых солей. Для использования в медицине, соли соединений по настоящему изобретению относятся к нетоксичным "фармацевтически приемлемым солям". Формы фармацевтически приемлемых солей включают фармацевтически приемлемые кислотные/анионные или основные/катионные соли. Фармацевтически приемлемая кислотная/анионная соль обычно принимает форму, в которой основной азот протонирован неорганической или органической кислотой. Типовые органические или неорганические кислоты включают хлористоводородную, бромистоводородную, йодоводородную, хлорную, серную, азотную, фосфорную, уксусную, пропионовую, гликолевую, молочную, янтарную, малеиновую, фумаровую, яблочную, винную, лимонную, бензойную, миндальную, метансульфоновую, гидроксипансульфоновую, щавелевую, памовую, 2-нафталинсульфоновую, п-толуолсульфоновую, циклогексансульфаминовую, салициловую, сахариную или трифторуксусную. Фармацевтически приемлемые основные/катионные соли включают, но не ограничены ими, алюминий, кальций, хлорпрокаин, холин, диэтиламин, этилендиамин, литий, магний, калий, натрий и цинк.

Настоящее изобретение включает в своем объеме пролекарства соединений по настоящему изобретению. Как правило, такие пролекарства будут функциональными производными соединений, которые легко превращаются *in vivo* в требуемое соединение. Таким образом, в способах лечения по настоящему изобретению, термин "введение" должен охватывать лечение различных описанных расстройств конкретным раскрытым соединением или соединением, которое не может быть конкретно раскрыто, но которое превращается в указанное соединение *in vivo* после введения субъекту. Обычные методы выбора и получения подходящих производных пролекарств описаны, например, в "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Подразумевается, что определение любого заместителя или переменной в конкретной локации в молекуле не зависит от его определений в другой локации этой молекулы. Понятно, что заместители и схемы замещения в соединениях по настоящему изобретению могут быть выбраны обычным специалистом в данной области для получения соединений, которые являются химически стабильными и которые могут быть легко синтезированы методами, известными в данной области, а также способами, представленными далее в настоящем документе.

Настоящее изобретение включает описанные соединения, которые могут содержать один или несколько асимметричных центров и, таким образом, могут образовывать диастереомеры и оптические изомеры. Настоящее изобретение включает все такие возможные диастереомеры, а также их рацемические смеси, их по существу чистые разделенные энантиомеры, все возможные геометрические изомеры и их фармацевтически приемлемые соли.

Настоящее изобретение включает все стереоизомеры соединения и их фармацевтически приемлемые соли. Кроме того, также включены смеси стереоизомеров, а также выделенные конкретные стереоизомеры. В ходе синтетических процедур, используемых для получения таких соединений, или при использовании процедур рацемизации или эпитермизации, известных специалистам в данной области, продукты таких процедур могут представлять собой смесь стереоизомеров.

Термин "стереоизомер", используемый в данном документе, относится к изомеру, в котором атомы или группы атомов в молекуле соединены друг с другом в одинаковом порядке, но отличаются пространственным расположением, включая конформационные изомеры и конформационные изомеры. Конфигурационные изомеры включают геометрические изомеры и оптические изомеры, и оптические изомеры в основном включают энантимеры и диастереомеры. Изобретение включает все возможные стереоизомеры соединения, в частности, если атом углерода, присоединенный непосредственно к W_1 , W_2 , Z в формуле (I), является хиральным атомом, настоящее изобретение включает стереоизомеры, в которых

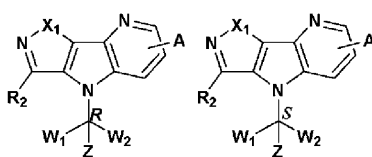


в формуле (I) имеет "R" конфигурацию, и стереоизомеры, в которых

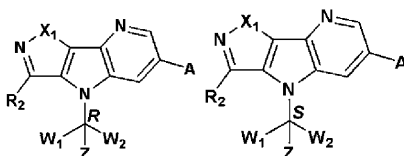


в формуле (I) имеет "S" конфигурацию.

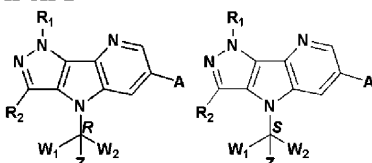
В качестве общего примера и без ограничений, стереоизомеры, охватываемые настоящим изобретением, включают



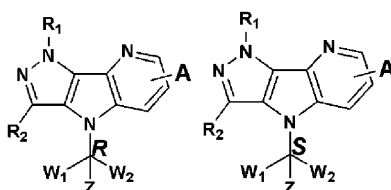
I-1I-2



II-1II-2



III-1III-2



IV-1IV-2

"R" в формуле I-1, II-1, III-1, IV-1 означает, что атом углерода, связанный с W_1 , W_2 и Z , является хиральным атомом углерода, абсолютная конфигурация хирального атома углерода является R конфигурацией.

"S" в формуле I-2, II-2, III-2, IV-2 означает, что атом углерода, связанный с W_1 , W_2 и Z , является хиральным атомом углерода, абсолютная конфигурация хирального атома углерода является S конфигурацией.

Настоящее изобретение предназначено для включения всех изотопов атомов, встречающихся в настоящих соединениях. Изотопы включают атомы, имеющие одинаковое атомное число, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают дейтерий и тритий. Изотопы водорода могут быть обозначены как $1H$ (водород), $2H$ (дейтерий) и $3H$ (тритий). Они также в общем обозначаются как D для дейтерия и T для трития. В заявке, CD_3 означает метильную группу, где все атомы водорода являются дейтерием. Изотопы атома углерода включают ^{13}C и ^{14}C . Изотопно-меченные атомы настоящего изобретения обычно могут быть получены обычными методами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными описанным в настоящем документе, с применением восходящего изотопно-меченого реагента вместо не меченого реагента.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот. Когда соединение по настоящему изобретению являет-

ся кислым, его соответствующую соль можно удобно получить из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований, включая неорганические основания и органические основания. Когда соединение по настоящему изобретению является основным, его соответствующую соль можно удобно получить из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включая неорганические и органические кислоты. Поскольку соединения формулы III предназначены для фармацевтического применения, они предпочтительно представлены в по существу чистой форме, например по меньшей мере на 60% чистой, более подходяще по меньшей мере на 75% чистой, особенно по меньшей мере на 98% чистой (% является массовым на основе массы).

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат соединение, представленное формулой I (или его фармацевтически приемлемую соль), в качестве активного ингредиента, фармацевтически приемлемый носитель и, возможно, другие терапевтические ингредиенты или адъюванты. Композиции включают композиции, подходящие для перорального, ректального, местного и парентерального (включая подкожное, внутримышечное и внутривенное) введения, хотя наиболее подходящий путь в каждом конкретном случае будет зависеть от конкретного хозяина, природы и тяжести состояний, при которых вводится активный ингредиент. Фармацевтические композиции могут быть удобно представлены в стандартной дозированной форме и приготовлены любым из способов, хорошо известных в области фармации.

На практике, соединения, представленные формулой I, или их фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению, можно комбинировать в качестве активного ингредиента в однородной смеси с фармацевтическим носителем в соответствии с общепринятыми методами фармацевтического приготовления. Носитель может принимать самые разные формы в зависимости от формы препарата, желательной для введения, например перорального или парентерального (в том числе внутривенного). Таким образом, фармацевтические композиции настоящего изобретения могут быть представлены в виде дискретных единиц, подходящих для перорального введения, таких как капсулы, крахмальные облатки или таблетки, каждая из которых содержит заранее определенное количество активного ингредиента. Кроме того, композиции могут быть представлены в виде порошка, гранул, раствора, суспензии в водной жидкости, не водной жидкости, эмульсии масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле. В дополнение к обычным лекарственным формам, изложенным выше, соединение, представленное формулой I, или его фармацевтически приемлемую соль также можно вводить с помощью средств контролируемого высвобождения и/или устройств доставки. Композиции могут быть приготовлены любым из фармацевтических способов. Как правило, такие способы включают стадию объединения активного ингредиента с носителем, который составляет один или несколько необходимых ингредиентов. Как правило, композиции готовят путем равномерного и тщательного смешивания активного ингредиента с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или с обоими. Затем продукту можно придать желаемую форму.

Таким образом, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут включать фармацевтически приемлемый носитель и соединение или фармацевтически приемлемую соль формулы I. Используемый фармацевтический носитель может быть, например, твердым, жидким или газообразным. Примеры твердых носителей включают лактозу, сульфат кальция, сахарозу, тальк, желатин, агар, пектин, аравийскую камедь, стеарат магния и стеариновую кислоту. Примеры жидких носителей включают сахарный сироп, арахисовое масло, оливковое масло и воду. Примеры газообразных носителей включают диоксид углерода и азот. При приготовлении композиций для пероральной дозированной формы можно использовать любые удобные фармацевтические среды. Например, вода, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и подобные могут быть использованы для получения пероральных жидких препаратов, таких как суспензии, эликсиры и растворы; в то время как носители, такие как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие агенты, связующие агенты, разрыхлители и подобные могут использоваться для получения пероральных твердых препаратов, таких как порошки, капсулы и таблетки. Из-за простоты введения таблетки и капсулы являются предпочтительными пероральными дозированными единицами, в которых используются твердые фармацевтические носители. Необязательно, на таблетки можно наносить покрытие стандартными водными или не водными методами.

Таблетка, содержащая композицию по настоящему изобретению, может быть приготовлена прессованием или формованием, необязательно с одним или несколькими дополнительными ингредиентами или адъювантами. Прессованные таблетки могут быть получены прессованием, в подходящей машине, активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанной со связующим агентом, смазывающим агентом, инертным разбавителем, поверхностно-активным или диспергирующим агентом. Формованные таблетки могут быть получены формованием в подходящей машине смеси порошкового соединения, смоченного инертным жидким разбавителем. Каждая таблетка предпочтительно содержит от примерно 0,05 мг до примерно 5 г активного ингредиента, и каждая облатка или капсула предпочтительно содержит от примерно 0,05 мг до примерно 5 г активного ингредиента. Например, состав, предназначенный для перорального введения человеку, может содержать от примерно 0,5 мг до примерно 5 г активного агента, смешанного с подходящим и удобным количеством носителя,

которое может варьироваться от примерно 0,05 до примерно 95% от общей композиции. Стандартные дозированные формы обычно содержат от примерно 0,01 мг до примерно 2 г активного ингредиента, обычно 0,01, 0,02, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 25, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 800 или 1000 мг.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, подходящие для парентерального введения, могут быть приготовлены в виде растворов или суспензий активных соединений в воде. Может быть включено подходящее поверхностно-активное вещество, такое как, например, гидроксипропилцеллюлоза. Также можно приготовить дисперсии в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях в маслах. Кроме того, может быть включен консервант для предотвращения вредного роста микроорганизмов.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, подходящие для инъекций, включают стерильные водные растворы или дисперсии. Кроме того, композиции могут быть в форме стерильных порошков для немедленного приготовления таких стерильных растворов или дисперсий для инъекций. Во всех случаях конечная форма для инъекций должна быть стерильной и должна быть эффективно жидкой для простоты введения с помощью шприца. Фармацевтические композиции должны быть стабильными в условиях производства и хранения; таким образом, предпочтительно должны быть защищены от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), растительные масла и их подходящие смеси.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть в форме, подходящей для местного применения, такой как, например, аэрозоль, крем, мазь, лосьон, присыпка или подобные. Кроме того, композиции могут быть в форме, подходящей для использования в чрескожных устройствах. Эти составы могут быть приготовлены с использованием соединения, представленного формулой I настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемой соли, с помощью обычных способов обработки. Например, крем или мазь готовят путем смешивания гидрофильного материала и воды вместе с примерно 0,05-10 мас.%, соединения, с получением крема или мази желаемой консистенции.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть в форме, подходящей для ректального введения, где носитель представляет собой твердое вещество. Предпочтительно, чтобы смесь образовывала стандартные дозированные суппозитории. Подходящие носители включают масло какао и другие материалы, обычно используемые в данной области. Суппозитории можно удобно формировать, сначала смешивая композицию с размягченным или расплавленным носителем(ями) с последующим охлаждением и формованием в формах.

В дополнение к вышеупомянутым ингредиентам носителя фармацевтические составы, описанные выше, могут включать, при необходимости, один или несколько дополнительных ингредиентов носителя, таких как разбавители, буферы, ароматизаторы, связующие агенты, поверхностно-активные вещества, загустители, смазывающие агенты, консерванты (включая антиоксиданты) и подобные. Кроме того, могут быть включены другие адъюванты для придания препарату изотоничности к крови предполагаемого реципиента. Композиции, содержащие соединение, описываемое формулой I, или его фармацевтически приемлемые соли, также могут быть приготовлены в форме порошка или жидкого концентрата.

Обычно уровни дозирования порядка от примерно 0,001 мг/кг до примерно 150 мг/кг массы тела в сутки полезны для лечения указанных выше состояний, или, альтернативно, от примерно 0,05 мг/кг до примерно 7 г на пациента в сутки. Например, воспаление, рак, псориаз, аллергию/астму, заболевания и состояния иммунной системы, заболевания и состояния центральной нервной системы (ЦНС) можно эффективно лечить путем введения от примерно 0,001 до 50 мг соединения на килограмм массы тела в сутки или, альтернативно, от примерно 0,05 мг до примерно 3,5 г на пациента в сутки.

Однако понятно, что конкретный уровень дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, способ введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств и тяжесть конкретного заболевания, подлежащего терапии.

Эти и другие аспекты станут очевидными из следующего письменного описания изобретения.

Способы получения

Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы рядом способов, хорошо известных специалисту в области органического синтеза, описанного ниже, вместе со способами синтеза, известными в области синтетической органической химии, или их вариациями, как понятно специалистам в данной области техники. Предпочтительные способы не ограничиваются описанными ниже. Ссылки, цитируемые здесь, полностью включены сюда в качестве ссылки.

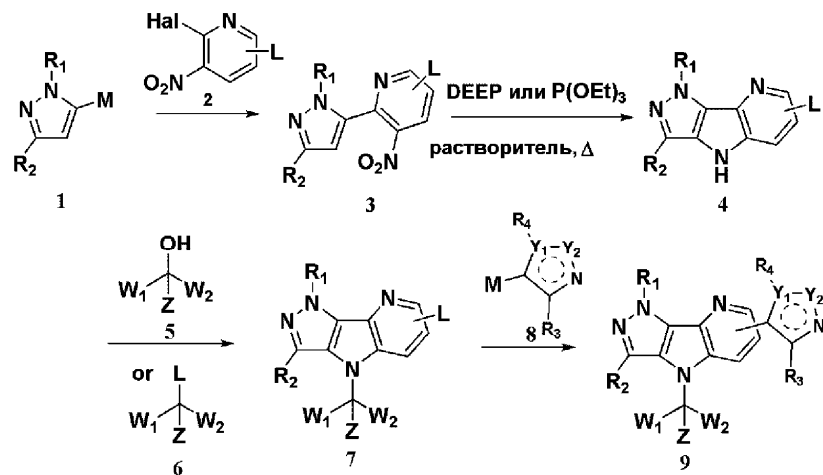
Способы синтеза, описанные ниже, предназначены для иллюстрации изобретения без ограничения его объекта и объема соединений, заявленных этими примерами. Если получение исходных соединений не описано, они коммерчески доступны или могут быть получены аналогично известным соединениям или способам, описанным здесь. Описанные в литературе вещества получают в соответствии с опубликованными способами синтеза. Соединения формулы III могут быть синтезированы способами, иллюстрированными здесь, на следующих схемах. Как показано в настоящем документе, конечным соединением является продукт, имеющий такую же структурную формулу, как формула (I). Должно быть понятно,

что любое соединение формулы III может быть получено выбором реагентов с подходящим замещением. Растворители, температуры, давления и другие условия могут быть легко выбраны специалистом в данной области техники. Защитными группами управляют согласно стандартным способам органического синтеза (T.W. Green и P.G.M. Wuts (1999) *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons). Эти группы удаляют на определенных стадиях синтеза соединения с применением способов, которые очевидны специалисту в данной области техники.

Общие способы синтеза соединений, иллюстрированные в изобретении, описаны на схемах 1-3, где R₁, R₂, R₃, Y₁, Y₂, W₁, W₂ и Z заместители определены выше в тексте или являются функциональными группами, которые могут быть превращены в желаемый конечный заместитель. Заместитель Hal является галогенидом, и L является уходящей группой, такой как галогенид или OH, которая может быть легко превращена в уходящую группу, такую как трифлат или тозилат. M является подходящим сочетающим партнером, таким как бороновая кислота, сложный бороновый эфир или станнан.

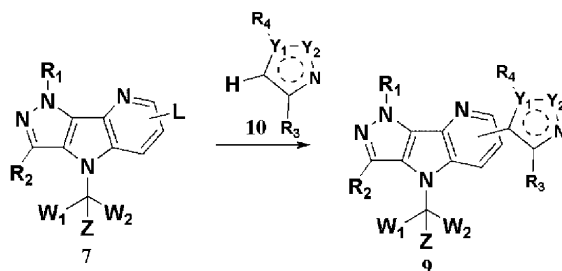
Как изображено на схеме 1, сочетание Сузуки пиразола 1 с ароматическим гетероциклом 2, таким как 2,5-дибром-3-нитропиридин, с применением подходящего катализатора сочетания, таким как Pd(dppf)Cl₂, в присутствии основания, такого как K₃PO₄, в ТГФ/Н₂О (объемное соотношение 5:1), может дать соединение 3. Восстановительная циклизация Кадогана соединения 3 в присутствии фосфинового реагента, такого как 1,2-бис(дифенилфосфино)этан (ДФФЭ) или триэтилфосфата P(OEt)₃, и растворителя, такого как 1,2-дихлорбензол или 1,2-диметилбензол, при нагревании, может дать трицикл 4. Реакция Мицунобу соединения 4 с алкилирующим агентом 5 с применением трифенилфосфина и диизопропилазодикарбоксилата (ДИАД) с получением соединения 7. Альтернативно, соединение 7 может быть получено реакцией между соединением 4 и алкилирующим агентом 6, где L является уходящей группой, такой как галогенид, мезилат или трифлат, в присутствии основания, такого как карбонат калия. Сочетание соединения 7 с соединением 8 (где M является подходящим партнером сочетания, таким как бороновая кислота, сложный бороновый эфир или станнан) реакцией Сузуки или Стилла, может дать соединение 9. В случаях, где соединение 9 является рацематом, хиральное разделение может дать энантимерно чистые продукты. Дальнейшая дериватизация R₁ и R₂ может дать дополнительные соединения настоящего изобретения. Например, когда R₁ является защитной группой, она может быть дополнительно функционализирована после снятия защиты; когда R₂ является сложным эфиром, дополнение реагента Гриньяра или алкиллития может дать третичные спирты. Вместо этого, сложный эфир может быть гидролизован с применением, например, гидроксида калия с получением карбоновой кислоты, которая может быть далее функционализирована с применением алкиламинов; когда R₂ является -H, он может быть замещен галогеном, например -Br, через реакцию галогенирования с применением такого реагента, как NBS, и может быть дополнительно функционализирован в реакции, такой как реакция Бухвалла, Мицунобу или Стилла.

Схема 1



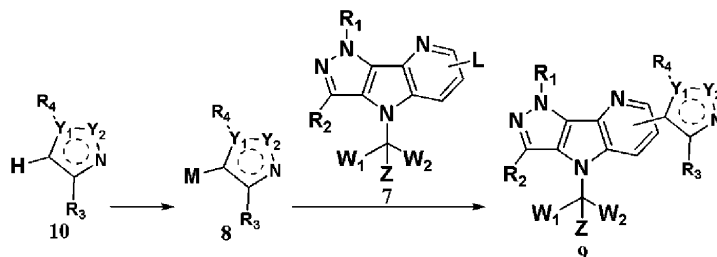
Как показано на схеме 2, ароматический гетероцикл 10 может напрямую сочетаться с соединением 7 (полученным на схеме 1) через опосредованную палладием C-H активацию с получением соединения 9.

Схема 2



Альтернативно, ароматический гетероцикл 10 может быть депротонирован сильным основанием, таким как *n*-BuLi, и трансметаллирован реагентом цинка или олова с получением соединения 8, которое может быть сочетаться в реакции Негиши или Стилла с соединением 7 (полученным на схеме 1) в присутствии подходящего палладиевого катализатора, с получением соединений 9. Это иллюстрировано на схеме 3.

Схема 3



Примеры

Далее изобретение определено с помощью следующих примеров, и следует понимать, что эти примеры используются только в качестве иллюстрации. Специалист в данной области техники может с уверенностью определить существенный признак изобретения и без отступления от его сущности и объема может внести разнообразные модификации, чтобы приспособить изобретение к различным применениям и условиям. Следовательно, изобретение не ограничивается иллюстративными примерами, изложенными в настоящем документе ниже, а скорее определяется прилагаемой формулой изобретения.

В табл. 1 показана часть аббревиатур настоящего изобретения:

Таблица 1

в одн.	водный	KOt Bu	трет-бутоксид калия
В n	бензил	ЖХ- МС	Жидкостная хроматография-Масс спектрокопия
В ос	трет-бутоксикарбонил	ДА Л	диизопропиламид лития
В ос2О	ди-трет-бутилдикарбонат	LiH MDS	бис(триметилсилил) амид лития
С uI	йодид меди	Me	метан
Д ХМ	дихлорметан	MeI	метилйодид
Д ИАД	диизопропилазоди карбоксилат	MeC N	Ацетонитрил
Д ИЭА	диизопропилэтиламин	Me ОН	метанол
Д МАП	4-диметиламинопиридин	мин	минуты

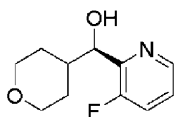
ДФ	Д	диметилформамид	мл	миллилитры
МСО	Д	диметилсульфоксид	ммоль	миллимоляр
ФФЭ	Д	1,2-бис(дифенилфосфино)этан	МТ	метил трет-бутиловый эфир
д tbpv		йод(4,4-ди-трет-бутил-2,2-бипиридин) метилпалладий(II)	NaH CO ₃	гидрокарбонат натрия
э кв.		эквиваленты	NaH MDS	бис(триметилсилил)амид натрия
Э	Э	триэтиламин	n-BuLi	n-бутиллитий
Э	Э	диэтиловый эфир	NH ₄ OAc	ацетат аммония
Э	Э	этилацетат	Pd(OAc) ₂	ацетат палладия
Э	Э	этанол	Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)
г		граммы	Пре n-TCX	препаративная тонкослойная хроматография
ч		часы	к.т.	комнатная температура
Н	Н	Пинаколборан	ТЭА	триэтиламин
Ж	Ж	жидкостная хроматография высокого давления	ТГФ	тетрагидрофуран
и	и	изопропиловый спирт	насыщ.	насыщенный
В	В	время удержания	SE MCI	хлорид 2-(триметилсилил)этоксиметила
Д	Д	ди-трет-бутилодикарбоксилат	ТМ SN ₃	триметилсилилазид
Г	Г	3-оксид гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино) метилен]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния	ДЭ А	диэтиламин

Получение промежуточных соединений.

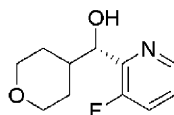
Если не указано иное, исходные материалы для получения промежуточных соединений и примеров коммерчески доступны.

Энантиомер a1 и энантиомер b1.

((R)-(3-Фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол) ("Энантиомер a1") и ((S)-(3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол) ("Энантиомер b1")



Энантиомер a1



Энантиомер b1

К суспензии магния (24,3 г, 1,00 моль) в ТГФ (500 мл) добавляют три кристалла йода, затем по каплям добавляют чистый 4-бромтетрагидро-2Н-пиран (100 г, 607 ммоль) через дополнительную воронку под N₂, во время чего внутреннюю температуру контролируют ниже 45°C. Реакционную смесь продолжают перемешивать в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь охлаждают до -30°C, затем по каплям добавляют 3-фторпиколиналидегид (50,3 г, 402 ммоль) в ТГФ (300 мл) через дополнительную воронку, во время чего внутреннюю температуру хранят при температуре от -20 до -30°C. Через 1 ч реакционную смесь фильтруют через тонкий слой целита. К фильтрату добавляют насыщ. водн. NH₄Cl (100 мл) и два слоя разделяют. Органическую фазу сушат над безводным Na₂SO₄ и собирают фильтрацией и промывают EtOAc (200 мл). Фильтрат концентрируют на ротаторном испарителе. Неочищенное соединение очищают с применением хроматографии с обращенной фазой, элюируя 40~50% MeCN в H₂O с получением рацемического соединения (52 г, 61% выход), которое разделяют хиральной препаративной СЖХ с получением Энантиомера a1, (R)-(3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанола (25,1 г, 29,6% выход) и Энантиомера b1, (S)-(3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанола (25,3 г, 29,7%).

Энантиомер a1: ЖХ-МС [M+H]⁺=212. Данные хиральной хроматографии: ВУ=12,25 мин (Колонка: Chiralpak AY-H(ADHOC-VC001) 0,46×25 см; Подвижная фаза: 90/10/0,1. Гексан/ЕтОН/ДЭА; Поток: 1,0 мл/мин). Данные хиральной хроматографии: ВУ=14,023 мин (Колонка: YMC, Chiral ART-amylose-C Neo(5 мкм, 250×4,6 мм; Подвижная фаза: 90/10/0,1. Гексан/ЕтОН/ТФК; Поток: 1,0 мл/мин). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,42 (дд, J=3,20, 1,32 Гц, 1H), 7,66 (ддд, J=9,8, 8,36, 1,12 Гц, 1H), 7,35-7,42 (м, 1H), 5,23 (д, J=6,52 Гц, 1H), 4,52 (дд, J=7,32, 7,28 Гц, 1H), 3,88 (дд, J=11,4, 2,92 Гц, 1H), 3,75 (дд, J=11,2, 3,02 Гц, 1H), 3,26 (дт, J=12,0, 2,04 Гц, 1H), 3,17 (дт, J=11,8, 2,24 Гц, 1H), 2,01-2,12 (м, 1H), 1,82 (дд, J=13,3, 1,52 Гц, 1H), 1,24-1,38 (м, 1H), 1,12-1,24 (м, 1H), 1,00 (дд, J=12,9, 1,34, 1H).

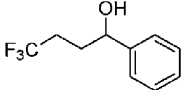
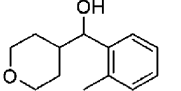
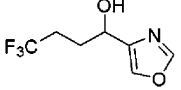
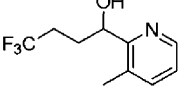
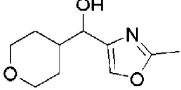
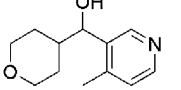
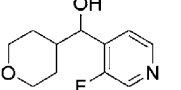
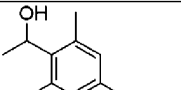
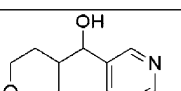
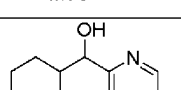
Энантиомер b1: ЖХ-МС [M+H]⁺=212. Данные хиральной хроматографии: ВУ= 13,57 мин (Колонка: Chiralpak AY-H(ADHOC-VC001) 0,46×25 см; Подвижная фаза: 90/10/0,1 Гексан/ЕтОН/ДЭА; Поток: 1,0 мл/мин). Данные хиральной хроматографии: ВУ=12,760 мин (Колонка: YMC, Chiral ART-amylose-C Neo (5 мкм, 250×4,6 мм; Подвижная фаза: 90/10/0,1 Гексан/ЕтОН/ТФК; Поток: 1,0 мл/мин), ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,42 (дд, J=3,2, 1,35 Гц, 1H), 7,66 (ддд, J=1,12, 8,4, 9,8 Гц, 1H), 7,35-7,42 (м, 1H), 5,23 (д, J=6,48 Гц, 1H), 4,52 (дд, J=7,32, 7,24 Гц, 1H), 3,88 (дд, J=11,3, 2,96, 1H), 3,75 (дд, J=2,96, 11,2 Гц, 1H), 3,26 (дт, J=12,0, 2,0 Гц, 1H), 3,17 (дт, J=11,8, 2,24 Гц, 1H), 2,01-2,12 (м, 1H), 1,82 (дд, J=13,3, 1,52 Гц, 1H), 1,24-1,38 (м, 1H), 1,12-1,24 (м, 1H), 1,00 (дд, J=12,9, 1,34, 1H).

Промежуточное соединение 3-17.

Промежуточные соединения в табл. 2 получают с применением того жнее способа, который описан для рацемата энантиомера a1 и энантиомера b1.

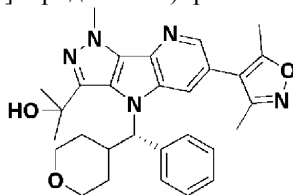
Таблица 2

Промежуточное соединение	Структура	ЖХМС (M+H)
3		211
4		211
5		208
6		212
7		224

8		205
9		207
10		196
11		220
12		198
13		208
14		212
15		169
16		224
17		224

Пример 1.

(S)-2-(6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ол ("Соединение 1")



Стадия 1. Метил 5-(5-бром-3-нитропиридин-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилат.

К раствору НВРin (26,4 г, 0,21 ммоль), dtbpy (1,06 г, 3,95 ммоль) и димера (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) (1,02 г, 1,54 ммоль) в ТГФ (125 мл) добавляют метил 1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилат (20,2 г, 0,14 моль) при комнатной температуре под N₂. Полученный раствор вакуумируют, повторно заполняют N₂ и это последовательность повторяют три раза, затем реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 12 ч под N₂. Затем реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением красного вещества. К полученному веществу в 1-литровой круглодонной колбе добавляют ТГФ (500 мл), воду (100 мл), K₃PO₄ (65,13 г, 0,31 моль) и 2,5-дибром-3-нитропиридин (47,1 г, 0,17 моль). Колбу вакуумируют, заполняют N₂, и этот процесс повторяют три раза, затем добавляют Pd(dppf)Cl₂ (11,3 г, 0,014 ммоль) под N₂. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч под N₂. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь экстрагируют EtOAc (500 мл). Экстракт промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением 0-30% EtOAc в гексане с получением метил 5-(5-бром-3-нитропиридин-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-

карбоксилата (27,6 г, 0,081 моль, 57% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+=341$.

Стадия 2. Метил 6-бром-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат.

Смесь метила 5-(5-бром-3-нитропиридин-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (22,1 г, 0,065 моль), ДФФЭ (38,8 г, 0,088 моль) в 1,2-дихлорбензоле (250 мл) нагревают до 150°C и перемешивают в течение 4 ч под N₂. Реакционную смесь затем медленно охлаждают до комнатной температуры. Растворитель концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле с применением 30-50% EtOAc в гексане с получением метила 6-бром-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилата (3,98 г, 0,013 моль, 20% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+=309$.

Стадия 3. Метил (S)-6-бром-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат.

Раствор метила 6-бром-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилата (207 мг, 0,67 ммоль), (R)-фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанола (169 мг, 0,88 ммоль) и трифенилфосфана (446 мг, 1,70 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) вакуумируют, повторно заполняют газообразным азотом и эту последовательность повторяют три раза. Диизопропил азодикарбоксилат (321 мг, 1,59 ммоль) добавляют по каплям при комнатной температуре, и полученный раствор перемешивают в течение 2 ч. Затем реакционную смесь экстрагируют EtOAc (50 мл), промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с 0-30% EtOAc в гексане с получением метила (S)-6-бром-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилата (315 мг, 97% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+=483,485$.

Стадия 4. Метил (S)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат.

К раствору метила (S)-6-бром-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилата (315 мг, 0,65 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (5 мл) добавляют 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (208 мг, 0,93 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (74 мг, 0,091 ммоль) и K₃PO₄ (402 мг, 1,89 ммоль). Смесь вакуумируют, повторно заполняют газообразным азотом и эту последовательность повторяют. Полученную смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до к.т., разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). После разделения органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением 0-50% EtOAc в гексане с получением метила (S)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилата (272 мг, 84% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+=500$.

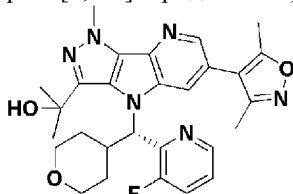
Стадия 5. (S)-2-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол.

MeMgBr (1М в ТГФ, 5,0 мл, 5,03 ммоль) медленно добавляют к раствору метила (S)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилата (272 мг, 0,54 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) при -30°C под N₂ в течение 1 мин. После добавления, реакционную смесь нагревают до к.т. и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят насыщ. NH₄Cl и экстрагируют EtOAc (30 мл). Собранный органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением 0-4% MeOH в ДХМ с получением (S)-2-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ола (соединение 1, 121 мг, 44% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+=500$.

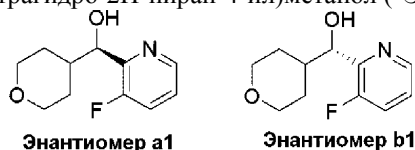
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,27 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,75 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,70 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,31 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,22 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,44 (д, J=11,2 Гц, 1H), 5,77 (с, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,85 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,74 (д, J=8,7 Гц, 1H), 3,47 (т, J=11,2 Гц, 1H), 3,25 (дд, J=22,1, 11,0 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,79 (д, J=12,8 Гц, 1H), 1,70 (с, 3H), 1,71 (с, 3H), 1,54 (квд, J=12,5, 4,2 Гц, 1H), 1,37 (ддд, J=15,6, 12,6, 4,1 Гц, 1H), 0,78 (д, J=12,6 Гц, 1H).

Пример 2.

(S)-2-(6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол ("Соединение 2")



Стадия 1. (R)-(3-Фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол ("Энантиомер a1") и (S)-(3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол ("Энантиомер b1")



К суспензии магния (24,3 г, 1,00 моль) в ТГФ (500 мл) добавляют три кристалла йода, затем по каплям добавляют чистый 4-бромтетрагидро-2Н-пиран (100 г, 607 ммоль) под N₂, во время чего внутреннюю температуру контролируют ниже 45°C. Реакционную смесь продолжают перемешивать в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь охлаждают до -30°C, затем добавляют 3-фторпиридинальдегид (50,3 г, 402 ммоль) в ТГФ (300 мл), во время чего внутреннюю температуру поддерживают от -20 до -30°C. Через 1 ч реакционную смесь фильтруют через тонкий слой целита. К фильтрату добавляют насыщ. водн. NH₄Cl (100 мл), и два слоя разделяют. Органическую фазу сушат над безводным Na₂SO₄ и собирают фильтрацией. Фильтрат концентрируют на ротационном испарителе. Неочищенное соединение очищают с применением хроматографии с обращенной фазой, элюируя 40-50% MeCN в H₂O с получением рацемического соединения (52 г, 61% выход), которое разделяют хиральной препаративной СЖХ с получением Энантиомера a1 (R)-(3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанола (25,1 г, 29,6% выход) и Энантиомера b1 (S)-(3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанола (25,3 г, 29,7%).

Энантиомер a1: ЖХ-МС [M+H]⁺=212. Данные хиральной хроматографии: ВУ=12,25 мин (Колонка: Chiralpak AY-H(ADHOC-VC001) 0,46×25 см; Подвижная фаза: 90/10/0,1 Гексан/ЕтОН/ДЭА; Поток: 1,0 мл/мин). Данные хиральной хроматографии: ВУ=14,023 мин (Колонка: YMC, Chiral ART-amylose-C Neo (5 мкм, 250×4,6 мм; Подвижная фаза: 90/10/0,1 Гексан/ЕтОН/ТФК; Поток: 1,0 мл/мин). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,42 (дд, J=3,20, 1,32 Гц, 1H), 7,66 (ддд, J=9,8, 8,36, 1,12 Гц, 1H), 7,35-7,42 (м, 1H), 5,23 (д, J=6,52 Гц, 1H), 4,52 (дд, J=7,32, 7,28 Гц, 1H), 3,88 (дд, J=11,4, 2,92 Гц, 1H), 3,75 (дд, J=11,2, 3,02 Гц, 1H), 3,26 (дт, J=12,0, 2,04 Гц, 1H), 3,17 (дт, J=11,8, 2,24 Гц, 1H), 2,01-2,12 (м, 1H), 1,82 (дд, J=13,3, 1,52 Гц, 1H), 1,24-1,38 (м, 1H), 1,12-1,24 (м, 1H), 1,00 (дд, J=12,9, 1,34, 1H).

Энантиомер b1: ЖХ-МС [M+H]⁺=212. Данные хиральной хроматографии: ВУ= 13,57 мин (Колонка: Chiralpak AY-H(ADHOC-VC001) 0,46×25 см; Подвижная фаза: 90/10/0,1 Гексан/ЕтОН/ДЭА; Поток: 1,0 мл/мин). Данные хиральной хроматографии: ВУ=12,760 мин (Колонка: YMC, Chiral ART-amylose-C Neo (5 мкм, 250×4,6 мм; Подвижная фаза: 90/10/0,1 Гексан/ЕтОН/ТФК; Поток: 1,0 мл/мин). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,42 (дд, J=3,2, 1,35 Гц, 1H), 7,66 (ддд, J=1,12, 8,4, 9,8 Гц, 1H), 7,35-7,42 (м, 1H), 5,23 (д, J=6,48 Гц, 1H), 4,52 (дд, J=7,32, 7,24 Гц, 1H), 3,88 (дд, J=11,3, 2,96, 1H), 3,75 (дд, J=2,96, 11,2 Гц, 1H), 3,26 (дт, J=12,0, 2,0 Гц, 1H), 3,17 (дт, J=11,8, 2,24 Гц, 1H), 2,01-2,12 (м, 1H), 1,82 (дд, J=13,3, 1,52 Гц, 1H), 1,24-1,38 (м, 1H), 1,12-1,24 (м, 1H), 1,00 (дд, J=12,9, 1,34, 1H).

Стадия 2. (S)-Метил 6-бром-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат.

Раствор метила 6-бром-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилата (полученный в Примере 1, стадия 2, 202 мг, 0,65 ммоль), (R)-(3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанола (Энантиомер a1 со стадии 1, 185 мг, 0,88 ммоль) и трифенилфосфана (438 мг, 1,67 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) вакуумируют, повторно заполняют газообразным азотом и эту последовательность повторяют три раза. Диизопропил азodicарбоксилат (336 мг, 1,66 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляют по каплям при комнатной температуре, и полученный раствор перемешивают в течение 2 ч. Затем реакционную смесь экстрагируют EtOAc (50 мл) и экстракт промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле с 0-35% EtOAc в гексане с получением (S)-метил 6-бром-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилата (317 мг, 92% выход), ЖХ-МС [M+H]⁺=502.

Стадия 3. (S)-Метил 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат.

К раствору (S)-метил 6-бром-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилата (со стадии 2, 317 мг, 0,63 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (5 мл) добавляют 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (207 мг, 0,93 ммоль) и K₃PO₄ (386 мг, 1,82 ммоль). Смесь вакуумируют, повторно заполняют газообразным азотом и эту последовательность повторяют три раза, затем добавляют Pd(dppf)C12 (82 мг, 0,10 ммоль) одной порцией и полученную смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч под N₂. Реакционную смесь охлаждают до к.т., разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). После разделения, органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением 0-5% EtOAc в MeOH с получением (S)-метил 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетра-

гидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилата (254 мг, 78% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+ = 519$.

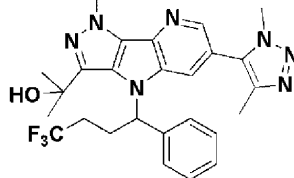
Стадия 4. (S)-2-(6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ол.

MeMgBr (1М в ТГФ, 4,8 мл, 4,77 ммоль) медленно добавляют к раствору (S)-метила 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилата (со стадии 3, 254 мг, 0,49 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) при -30°C под N₂ в течение 1 мин. После добавления, реакционную смесь нагревают до к.т. и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят насыщ. NH₄Cl и экстрагируют EtOAc (30 мл). Органический слой промывают насыщ. водным NaCl, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением 0-4% MeOH в ДХМ с получением (S)-2-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ола (Соединение 2, 93 мг, 37% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+ = 519$.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,54 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,32 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,10 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,72 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,47 (дт, J=8,5, 4,3 Гц, 1H), 6,98 (д, J=10,7 Гц, 1H), 5,68 (с, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,80 (д, J=8,9 Гц, 1H), 3,68 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,28 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,23-3,06 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,73 (с, 3H), 1,66-1,60 (м, 1H), 1,57 (с, 3H), 1,51 (д, J=12,4 Гц, 1H), 1,40 (ддд, J=24,2, 12,2, 4,2 Гц, 1H), 0,50 (д, J=12,2 Гц, 1H).

Пример 3.

2-(6-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-фенилбутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ол ("Соединение 3")



Стадия 1. Метил 6-бром-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-фенилбутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат.

К раствору метила 6-бром-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилата (из примера 1, стадия 2, 213 мг, 0,69 ммоль), 4,4,4-трифтор-1-фенилбутан-1-ола (промежуточное соединение 8, 179 мг, 0,88 ммоль) и трифенилфосфана (449 мг, 1,71 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) по каплям добавляют диизопропил азодикарбоксилат (350 мг, 1,73 ммоль) в ТГФ (2 мл) при комнатной температуре, и полученный раствор перемешивают в течение 2 ч. Затем реакционную смесь экстрагируют EtOAc (50 мл). Экстракт промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле с 0-35% EtOAc в гексане с получением метила 6-бром-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-фенилбутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилата (314 мг, 92% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+ = 495,497$.

Стадия 2. Метил 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-фенилбутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат.

К раствору метила 6-бром-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-фенилбутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилата (314 мг, 0,63 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляют 1,4-диметил-5-(трибутилстаннил)-1Н-1,2,3-триазол (521 мг, 1,35 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (102 мг, 0,088 ммоль), CuI (30 мг, 0,16 ммоль) и ТЭА (221 мг, 2,00 ммоль). Смесь дегазируют под вакуумом, повторно заполняют газообразным азотом и эту последовательность повторяют три раза. Полученную смесь перемешивают при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до к.т., разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). После разделения, органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением 0-5% MeOH в ДХМ с получением метила 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-фенилбутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилата (176 мг, 55% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+ = 512$.

Стадия 3. 2-(6-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-фенилбутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ол.

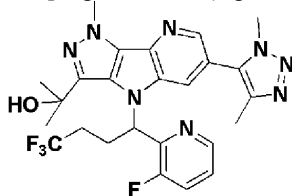
MeMgBr (1М в ТГФ, 3,2 мл, 3,20 ммоль) медленно добавляют к раствору метила 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-фенилбутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилата (176 мг, 0,34 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) при -30°C под N₂ в течение 1 мин. После добавления, реакционную смесь нагревают до к.т. и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят насыщ. NH₄Cl и экстрагируют EtOAc (30 мл). Органический слой промывают насыщ. водным NaCl, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют. Остаток очищают хроматографией

на силикагеле с применением 0-6% MeOH в ДХМ с получением 2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-фенилбутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ола (соединение 3, 94 мг, 53% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+=512$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,40 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,32 (д, $J=4,2$ Гц, 4H), 7,25 (дд, $J=8,3, 4,0$ Гц, 1H), 6,77 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,77 (с, 1H), 4,19 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 2,80 (дд, $J=16,2, 8,0$ Гц, 2H), 2,70-2,55 (м, 1H), 2,07 (с, 3H), 1,88-1,74 (м, 1H), 1,69 (с, 3H), 1,52 (с, 3H).

Пример 4.

2-(6-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)бутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ол ("Соединение 4")



Стадия 1. Метил 6-бром-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)бутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат.

К раствору метила 6-бром-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилата (из примера 1, стадия 2, 221 мг, 0,71 ммоль), 4,4,4-трифтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)бутан-1-ола (Промежуточное соединение 7, 215 мг, 0,97 ммоль) и трифенилфосфана (471 мг, 1,80 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) вакуумируют и повторно заполняют азотом, и эту последовательность повторяют три раза. Диизопропил азодикарбоксилат (353 мг, 1,75 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляют по каплям при комнатной температуре, и полученный раствор перемешивают в течение 2 ч. Затем реакционную смесь экстрагируют EtOAc (50 мл). Экстракт промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с 0-40% EtOAc в гексане с получением метила 6-бром-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)бутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилата (339 мг, 93% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+=514,516$.

Стадия 2. Метил 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)бутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат.

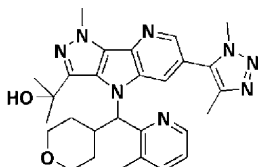
К раствору метила 6-бром-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)бутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилата (339 мг, 0,66 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляют 1,4-диметил-5-(трибутилстаннил)-1Н-1,2,3-триазол (568 мг, 1,47 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (130 мг, 0,11 ммоль), CuI (26 мг, 0,14 ммоль) и ТЭА (243 мг, 2,20 ммоль). Смесь вакуумируют и повторно заполняют азотом, и эту последовательность повторяют три раза. Полученную смесь перемешивают при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до к.т., разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3x50 мл). После разделения органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением 0-6% MeOH в ДХМ с получением метила 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)бутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилата (194 мг, 55% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+=531$.

Стадия 3. 2-(6-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)бутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ол.

MeMgBr (1М в ТГФ, 3,7 мл, 3,72 ммоль) медленно добавляют к раствору метила 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)бутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилата (194 мг, 0,37 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) при -30°C под N₂ в течение 1 мин. После добавления, реакционную смесь нагревают до к.т. и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят насыщ. NH₄Cl, и экстрагируют EtOAc (30 мл). Органический слой промывают насыщ. водным NaCl, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением 0-6% MeOH в ДХМ с получением 2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)бутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ола (соединение 4, 101 мг, 53% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+=531$, 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,55 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 8,40 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,76-7,66 (м, 1H), 7,58-7,47 (м, 2H), 7,09 (т, $J=7,0$ Гц, 1H), 5,78 (с, 1H), 4,17 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 2,88-2,76 (м, 1H), 2,69-2,53 (м, 2H), 2,07 (с, 3H), 2,02-1,89 (м, 1H), 1,72 (с, 3H), 1,62-1,51 (м, 3H).

Пример 5.

2-(6-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-((3-метилпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ол ("Соединение 5")



Стадия 1. Метил 6-бром-1-метил-4-((3-метилпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат.

По методике, аналогичной той, которая описана для синтеза метила 6-бром-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилата, метил 6-бром-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат (из примера 1 стадия 2, 237 мг, 0,77 ммоль), (3-метилпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол (промежуточное соединение 5, 249 мг, 1,20 ммоль) превращают в метил 6-бром-1-метил-4-((3-метилпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат (331 мг, 86% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+ = 498, 500$.

Стадия 2. Метил 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-((3-метилпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат.

По методике, аналогичной той, которая описана для синтеза метила 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-фенилбутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилата, метил 6-бром-1-метил-4-((3-метилпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат (331 мг, 0,66 ммоль) и 1,4-диметил-5-(трибутилстаннил)-1Н-1,2,3-триазол (528 мг, 1,37 ммоль) превращают в метил 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-((3-метилпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат (217 мг, 64% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+ = 515$.

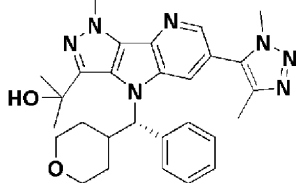
Стадия 3. 2-(6-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-((3-метилпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ол.

По методике, аналогичной той, которая описана для синтеза 2-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ола, метил 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-((3-метилпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат (217 мг, 0,42 ммоль) превращают в 2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-((3-метилпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ол (соединение 5, 115 мг, 53% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+ = 515$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,54 (д, $J=3,9$ Гц, 1Н), 8,36 (д, $J=1,2$ Гц, 1Н), 7,89 (с, 1Н), 7,57 (д, $J=7,3$ Гц, 1Н), 7,26 (дд, $J=7,5, 4,8$ Гц, 1Н), 6,92 (д, $J=10,4$ Гц, 1Н), 5,97 (с, 1Н), 4,16 (с, 3Н), 3,85 (с, 3Н), 3,80 (д, $J=8,5$ Гц, 1Н), 3,69 (д, $J=9,2$ Гц, 1Н), 3,33 (с, 1Н), 3,28 (с, 1Н), 3,12 (т, $J=11,5$ Гц, 1Н), 2,25 (д, $J=18,8$ Гц, 3Н), 2,11 (с, 3Н), 1,72 (с, 3Н), 1,67 (с, 1Н), 1,66-1,60 (м, 1Н), 1,57 (с, 3Н), 1,44-1,31 (м, 1Н), 0,46 (д, $J=12,3$ Гц, 1Н).

Пример 6.

(S)-2-(6-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3 -триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ол ("Соединение 6")



Стадия 1. 5-Бром-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3-нитропиридин.

К раствору 2,5-дибром-3-нитропиридина (34,4 г, 122 ммоль) в ТГФ (500 мл) и воде (150 мл) добавляют (1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бороновую кислоту (12,6 г, 99,7 ммоль), Pd(dppf)Cl_2 (8,38 г, 10,3 ммоль) и K_3PO_4 (42,3 г, 199,1 ммоль) под N_2 . Смесь вакуумируют, повторно заполняют N_2 и этот процесс повторяют три раза. Полученную смесь нагревают до кипения с обратным холодильником и перемешивают в течение 5 ч под N_2 . После охлаждения до к.т. реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением 10-30% EtOAc в гексане с получением 5-бром-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3-нитропиридина (9,47 г, 33,5 ммоль, 34% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+ = 283$.

Стадия 2. 6-Бром-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин.

Смесь 5-бром-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3-нитропиридина (9,47 г, 33,5 ммоль) и ДФФЭ (22,8 г, 57,3 ммоль) в 1,2-дихлорбензоле (100 мл) нагревают до 180°C и перемешивают в течение 4 ч под N_2 . Реакционную смесь затем медленно охлаждают до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле с

применением 30-50% EtOAc в гексане с получением 6-бром-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридина (4,12 г, 16,4 ммоль, 49% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+=251$.

Стадия 3. (S)-6-Бром-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин.

К раствору 6-бром-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридина (1,24 г, 4,96 ммоль), (R)-фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанола (2,52 г, 13,1 ммоль) и трифенилфосфана (4,71 г, 18,0 ммоль) в сухом ТГФ (30 мл) добавляют диизопропил азодикарбоксилат (4,02 г, 19,9 ммоль) при к.т. под N₂. Полученный раствор кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч под N₂. После охлаждения до к.т., реакционную смесь экстрагируют EtOAc (50 мл). Полученный органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением 30-50% EtOAc в гексане с получением (S)-6-бром-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридина (0,95 г, 2,23 ммоль, 45%), ЖХ-МС $[M+H]^+=425$.

Стадия 4. (S)-6-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин.

К раствору (S)-6-бром-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридина (0,95 г, 2,23 ммоль) в ДМФ (40 мл) добавляют 1,4-диметил-5-(трибутилстаннил)-1Н-1,2,3-триазол (2,51 г, 6,50 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,54 г, 0,47 ммоль), CuI (0,18 г, 0,95 ммоль) и ТЭА (1,02 г, 9,26 ммоль) под N₂. Смесь вакуумируют, повторно заполняют N₂ и этот процесс повторяют три раза. Полученную смесь перемешивают при 85°C в течение 3 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (100 мл). Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением 0-5% MeOH в ДХМ с получением (S)-6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридина (0,63 г, 1,43 ммоль, 64% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+=442$.

Стадия 5. (S)-3-Бром-6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин.

N-Бромсукцинимид (0,62 г, 3,48 ммоль) добавляют маленькими порциями к раствору (S)-6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридина (0,63 г, 1,43 ммоль) в ТГФ (20 мл) и воде (10 мл) при комнатной температуре в течение 10 мин. После добавления реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят насыщ. NaHCO₃ и экстрагируют EtOAc (100 мл). Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением 0-3% MeOH в ДХМ с получением ожидаемого (S)-3-бром-6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридина (0,71 г, 1,36 ммоль, 95%), ЖХ-МС $[M+H]^+=520$.

Стадия 6. (S)-1-(6-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)этан-1-он.

К раствору (S)-3-бром-6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридина (0,71 г, 1,36 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляют трибутил(1-этоксивинил)станный (1,08 г, 2,99 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,27 г, 0,23 ммоль), фторид цезия (0,71 г, 4,67 ммоль) под N₂. Смесь вакуумируют, повторно заполняют N₂, и этот процесс повторяют три раза. Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 20 ч. Затем растворитель отгоняют при пониженном давлении с получением светло-желтого вещества.

К этому веществу добавляют ТГФ (10 мл) и затем 2N HCl (2 мл) при комнатной температуре и перемешивают в течение 2 ч. Затем реакционную смесь гасят насыщ. NaHCO₃ и экстрагируют EtOAc (100 мл). Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением 0-5% MeOH в ДХМ с получением ожидаемого (S)-1-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)этан-1-она (390 мг, 0,81 ммоль, 60% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+=484$.

Стадия 7. (S)-2-(6-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол.

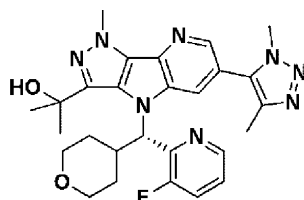
MeMgBr (1M в ТГФ, 10,0 мл, 10,0 ммоль) по каплям добавляют к раствору (S)-1-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)этан-1-она (390 мг, 0,81 ммоль) в ТГФ (30 мл) при -30°C в течение 10 мин под N₂. После добавления, реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят насыщ. NH₄Cl и экстрагируют EtOAc (100 мл). Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют.

Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением 0-6% MeOH в ДХМ с получением ожидаемого (S)-2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ола (соединение 6, 84 мг, 0,17 ммоль, 44% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+ = 500$.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,35 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,71 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,26 (м, 3H), 6,46 (д, J=11,2 Гц, 1H), 5,81 (с, 1H), 4,15 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,52-3,39 (м, 2H), 3,29-3,19 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,00 (м, 1H), 1,71 (д, J=13,2 Гц, 4H), 1,23 (с, 6H).

Пример 7.

(S)-2-(6-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ол ("Соединение 7")



Стадия 1. (S)-Метил 6-бром-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат.

К раствору метил 6-бром-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилата (из примера 1 стадия 2, 409 мг, 1,32 ммоль), (R)-(3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанола (Энантиомер a1 из примера 2, 352 мг, 1,67 ммоль) и трифенилфосфана (0,52 г, 1,98 ммоль) в сухом ТГФ (30 мл) добавляют диизопропил азодикарбоксилат (0,49 г, 2,42 ммоль) при к.т. под N₂. Полученный раствор кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч под N₂. После охлаждения до к.т. реакцию смесь экстрагируют EtOAc (50 мл). Полученный органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением 30-50% EtOAc в гексане с получением (S)-метила 6-бром-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилата (442 мг, 0,88 ммоль, 67% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+ = 502$.

Стадия 2. (S)-Метил 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат ("Соединение 7-2").

К раствору (S)-метила 6-бром-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилата (442 мг, 0,88 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавляют 1,4-диметил-5-(трибутилстаннил)-1Н-1,2,3-триазол (680 мг, 1,76 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (168 мг, 0,15 ммоль), CuI (65 мг, 0,34 ммоль) и ТЭА (0,92 г, 8,35 ммоль) под N₂. Смесь вакуумируют, повторно заполняют N₂, и этот процесс повторяют три раза. Полученную смесь перемешивают при 85°C в течение 3 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (50 мл). Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением 0-5% MeOH в ДХМ с получением (S)-метила 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилата (соединение 7-2, 201 мг, 0,38 ммоль, 43% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+ = 519$.

Стадия 3. (S)-2-(6-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ол.

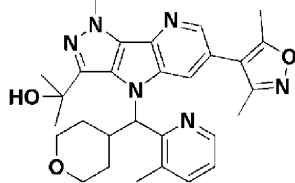
По методике, аналогичной той, которая описана для синтеза 2-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ола, (S)-метил 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат (0,20 г, 0,38 ммоль) превращают в (S)-2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ол (соединение 7, 38 мг, 0,073 ммоль, 19% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+ = 519$.

1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 8,50 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,40 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,27 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,71 (т, J=9,3 Гц, 1H), 7,45 (дт, J=8,5, 4,3 Гц, 1H), 6,99 (д, J=10,9 Гц, 1H), 5,70 (с, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 3,81-3,74 (м, 1H), 3,65 (дд, J=11,3, 2,9 Гц, 1H), 3,26 (дд, J=11,7, 9,9 Гц, 1H), 3,22-3,15 (м, 1H), 3,09 (т, J=11,2 Гц, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,70 (с, 3H), 1,59 (ддд, J=25,2, 12,7, 4,6 Гц, 1H), 1,53 (с, 3H), 1,44 (д, J=12,0 Гц, 1H), 1,41-1,32 (м, 1H), 0,52 (д, J=12,5 Гц, 1H).

Пример 8.

2-(6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-4-((3-метилпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)ме-

тил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол ("Соединение 8")



Стадия 1. Метил 6-бром-1-метил-4-((3-метилпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат.

По методике, аналогичной той, которая описана для синтеза метила 6-бром-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилата, метил 6-бром-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат (из примера 1 стадия 2, 200 мг, 0,65 ммоль) и (3-метилпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол (Промежуточное соединение 5, 184 мг, 0,89 ммоль) превращают в метил 6-бром-1-метил-4-((3-метилпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат (210 мг, 0,42 ммоль, 65%), ЖХ-МС $[M+H]^+=497$.

Стадия 2. Метил 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-4-((3-метилпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат.

К раствору метила 6-бром-1-метил-4-((3-метилпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилата (210 мг, 0,42 ммоль) в ТГФ (20 мл) и воде (5 мл), добавляют 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (210 мг, 0,90 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (112 мг, 0,14 ммоль) и K_3PO_4 (428 мг, 2,02 ммоль) под N_2 . Смесь вакуумируют, повторно заполняют N_2 и этот процесс повторяют три раза. Полученную смесь нагревают до кипения с обратным холодильником и перемешивают в течение 5 ч под N_2 . После охлаждения до к.т., реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (50 мл). Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением 30-50% EtOAc в гексане с получением 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-4-((3-метилпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилата (160 мг, 0,31 ммоль, 73% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+=515$.

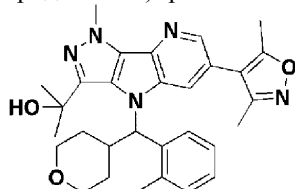
Стадия 3. 2-(6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-4-((3-метилпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол.

По методике, аналогичной той, которая описана для синтеза 2-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ола, метил 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-4-((3-метилпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат (160 мг, 0,31 ммоль) превращают в 2-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-4-((3-метилпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол (соединение 8, 33 мг, 0,064 ммоль, 21% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+=515$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,56 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,56 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,25 (м, 1H), 6,90 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 5,96 (с, 1H), 4,15 (с, 1H), 4,11 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 3,80 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 3,69 (д, $J=12,8$ Гц, 1H), 3,36 (с, 2H), 3,27-3,20 (м, 1H), 3,13 (м, 3H), 2,64 (т, $J=1,6$, 1,6 Гц, 3H), 2,31 (т, $J=1,6$, 1,6 Гц, 3H), 2,19 (с, 2H), 2,12 (с, 1H), 1,74-1,62 (м, 6H).

Пример 9.

2-(6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)(о-толил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол ("Соединение 9")



Стадия 1. Метил 6-бром-1-метил-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)(о-толил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат.

По методике, аналогичной той, которая описана для синтеза метила 6-бром-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилата, метил 6-бром-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат (из примера 1 стадия 2, 200 мг, 0,65 ммоль) и (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)(о-толил)метанол (промежуточное соединение 9, 191 мг, 0,93 ммоль) превращают в метил 6-бром-1-метил-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)(о-толил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат (280 мг, 0,56 ммоль, 86%), ЖХ-МС $[M+H]^+=497$.

Стадия 2. Метил 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)(о-толил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат.

К раствору метила 6-бром-1-метил-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)(о-толил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилата (280 мг, 0,56 ммоль) в ТГФ (20 мл) и воде (5 мл) добавляют 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (210 мг, 0,90 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (102 мг, 0,12 ммоль) и K₃PO₄ (389 мг, 1,83 ммоль) под N₂. Смесь вакуумируют, повторно заполняют N₂ и этот процесс повторяют три раза. Полученную смесь нагревают до кипения с обратным холодильником и перемешивают в течение 5 ч под N₂. После охлаждения до к.т., реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (100 мл). Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением 0-5% MeOH в ДХМ с получением метил 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)(о-толил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилата (218 мг, 0,42 ммоль, 75% выход), ЖХ-МС [M+H]⁺=514.

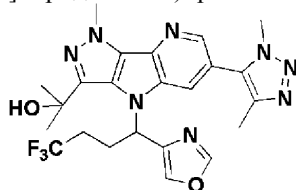
Стадия 3. 2-(6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)(о-толил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ол.

По методике, аналогичной той, которая описана для синтеза 2-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ола, метил 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)(о-толил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат (218 мг, 0,42 ммоль) превращают в 2-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)(о-толил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ол (соединение 9, 59 мг, 0,11 ммоль, 26% выход), ЖХ-МС [M+H]⁺=514.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,24 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,98 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,32 (т, J=7,2,7,6 Гц, 1H), 7,18 (т, J=7,6,7,2 Гц, 1H), 7,10 (д, J=15,2 Гц, 1H), 6,79 (д, J=10,8 Гц, 1H), 5,92 (с, 1H), 4,15 (с, 3H), 3,83 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,72 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,45 (т, J=11,6 Гц, 10,8 Гц, 1H), 3,17 (т, J=11,2, 11,6 Гц, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,04 (д, J=2,8 Гц, 6H), 1,89-1,72 (м, 2H), 1,69 (д, J=9,2 Гц, 6H), 1,51-1,31 (м, 2H).

Пример 10.

2-(6-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-(оксазол-4-ил)бутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ол ("Соединение 10")



Стадия 1. Метил 6-бром-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-(оксазол-4-ил)бутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат.

По методике, аналогичной той, которая описана для синтеза метила 6-бром-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилата, метил 6-бром-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат (из примера 1 стадия 2, 200 мг, 0,65 ммоль) и 4,4,4-трифтор-1-(оксазол-4-ил)бутан-1-ол (промежуточное соединение 10, 280 мг, 1,43 ммоль) превращают в метил 6-бром-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-(оксазол-4-ил)бутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат (277 мг, 0,57 ммоль, 87%), ЖХ-МС [M+H]⁺=486.

Стадия 2. Метил 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-(оксазол-4-ил)бутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат.

По методике, аналогичной той, которая описана для синтеза метила 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-фенилбутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилата, метил 6-бром-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-(оксазол-4-ил)бутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат (277 мг, 0,57 ммоль) и 1,4-диметил-5-(трибутил-станил)-1Н-1,2,3-триазол (485 мг, 1,26 ммоль) превращают в метил 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-(оксазол-4-ил)бутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат (211 мг, 0,42 ммоль, 73% выход), ЖХ-МС [M+H]⁺=442.

Стадия 3. 2-(6-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-(оксазол-4-ил)бутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ол.

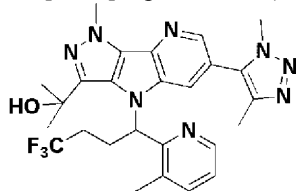
По методике, аналогичной той, которая описана для синтеза 2-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ола, метил 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-(оксазол-4-ил)бутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат (211 мг, 0,42 ммоль) превращают в 2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-

(оксазол-4-ил)бутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол (соединение 10, 94 мг, 0,19 ммоль, 45% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+ = 503$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,38 (д, $J=42,4$ Гц, 2H), 7,98 (с, 1H), 6,72 (с, 1H), 5,74 (с, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,89 (с, 2H), 3,31 (с, 6H), 2,74 (с, 1H), 2,26 (с, 3H), 1,65 (с, 6H).

Пример 11.

2-(6-(1,4-Диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-(3-метилпиридин-2-ил)бутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол ("Соединение 11")



Стадия 1. Метил 6-бром-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-(3-метилпиридин-2-ил)бутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат.

По методике, аналогичной той, которая описана для синтеза метила 6-бром-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилата, метил 6-бром-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат (из примера 6 стадия 2, 200 мг, 0,65 ммоль) и 4,4,4-трифтор-1-(3-метилпиридин-2-ил)бутан-1-ол (промежуточное соединение 11, 202 мг, 1,48 ммоль) и трифенилфосфан (387 мг, 1,48 ммоль) превращают в метил 6-бром-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-(3-метилпиридин-2-ил)бутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат (257 мг, 0,50 ммоль, 77%), ЖХ-МС $[M+H]^+ = 510$.

Стадия 2. Метил 6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-(3-метилпиридин-2-ил)бутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат.

По методике, аналогичной той, которая описана для синтеза метила 6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-фенилбутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилата, метил 6-бром-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-(3-метилпиридин-2-ил)бутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат (257 мг, 0,50 ммоль) и 1,4-диметил-5-(трибутилстаннил)-1H-1,2,3-триазол (788 мг, 2,04 ммоль) превращают в метил 6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-(3-метилпиридин-2-ил)бутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат (200 мг, 0,38 ммоль, 76% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+ = 527$.

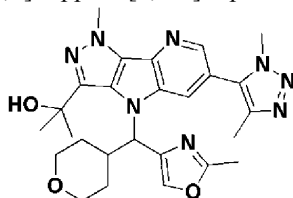
Стадия 3. 2-(6-(1,4-Диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-(3-метилпиридин-2-ил)бутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол.

По методике, аналогичной той, которая описана для синтеза 2-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ола, метил 6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-(3-метилпиридин-2-ил)бутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат (200 мг, 0,38 ммоль) превращают в 2-(6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-(3-метилпиридин-2-ил)бутил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол (соединение 11, 89 мг, 0,17 ммоль, 45% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+ = 527$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,53 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,56 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,25 (м, 1H), 6,95 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,21 (с, 6H), 2,86 (с, 2H), 2,72 (с, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,62 (д, $J=9,4$ Гц, 6H).

Пример 12.

2-(6-(1,4-Диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-((2-метилоксазол-4-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол ("Соединение 12")



Стадия 1. (2-Метилоксазол-4-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанол.

4-Бромоксан (2,24 г, 13,6 ммоль) добавляют по каплям к перемешиваемой суспензии магния (683 мг, 29,1 ммоль) и одного кристалла йода в ТГФ (25 мл) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч, затем ее охлаждают на бане лед-вода. 2-Метилоксазол-4-карбальдегид (1,00 г, 9,00 ммоль) добавляют по каплям. Реакционную смесь затем перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь гасят насыщенным водным хлоридом аммония (40 мл) и разбавляют этилацетатом (100 мл). Продукт экстрагируют в органическую фазу, затем слои разделяют. Водный слой экс-

трагируют второй порцией этилацетата (50 мл) и объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия. Летучие вещества удаляют при пониженном давлении. Неочищенный продукт реакции очищают на колонке с силикагелем с получением (2-метилоксазол-4-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанола (330 мг, 1,67 ммоль, 19% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+ = 198$.

Стадия 2. Метил 6-бром-1-метил-4-((2-метилоксазол-4-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат.

К раствору метила 6-бром-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилата (200 мг, 0,65 ммоль), (2-метилоксазол-4-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанола (промежуточное соединение 12, 195 мг, 0,99 ммоль) и трифенилфосфана (384 мг, 1,33 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) добавляют ДИАД (289 мг, 1,43 ммоль) при 0°C под N₂. После добавления реакционную смесь нагревают до 28°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (100 мл). Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением 0-50% EtOAc в гексане с получением метил 6-бром-1-метил-4-((2-метилоксазол-4-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилата (404 мг, неочищенный), ЖХ-МС $[M+H]^+ = 489$.

Стадия 3. Метил 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-((2-метилоксазол-4-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат.

К раствору метил 6-бром-1-метил-4-((2-метилоксазол-4-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилата (300 мг, 0,614 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляют 1-метил-4-(метил)-5-(трибутилстаннил)-1Н-1,2,3-триазол (498 мг, 1,29 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (92 мг, 0,08 ммоль), CuI (29 мг, 0,15 ммоль) и ТЭА (203 мг, 1,842 ммоль). Смесь дегазируют и промывают азотом три раза и перемешивают при 110°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и фильтрованный продукт концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ с 5% MeOH в ДХМ с получением метила 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-((2-метилоксазол-4-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилата (85 мг, 27% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+ = 505$.

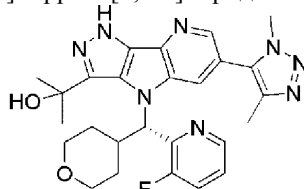
Стадия 4. 2-(6-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-((2-метилоксазол-4-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ол.

По методике, аналогичной той, которая описана для синтеза 2-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ола, метил 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-((2-метилоксазол-4-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат (85 мг, 0,17 ммоль) превращают в 2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-((2-метилоксазол-4-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ол (соединение 12, 15 мг, 18% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+ = 505$.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,42 (д, J=3,2 Гц, 2Н), 8,09 (с, 1Н), 6,36 (д, J=11,2 Гц, 1Н), 5,67 (с, 1Н), 4,14 (с, 3Н), 4,02 (с, 3Н), 3,82 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 3,66 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 3,17-3,04 (м, 1Н), 2,97 (д, J=11,2 Гц, 1Н), 2,33 (с, 3Н), 2,31 (с, 3Н), 1,70 (с, 3Н), 1,66 (с, 3Н), 1,61 (с, 1Н), 1,40 (дд, J=12,3, 3,8 Гц, 1Н), 1,26 (дд, J=15,1, 6,4 Гц, 1Н), 1,10 (с, 1Н), 0,66 (д, J=12,5 Гц, 1Н).

Пример 13.

(S)-2-(6-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ол ("Соединение 13")



Стадия 1. Метил 1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-3-карбоксилат.

К раствору метил 1Н-пиразол-3-карбоксилата (20,1 г, 159 ммоль) в ТГФ (400 мл) в трехгорлой круглодонной колбе добавляют NaH (8,20 г, 342 ммоль) при к.т. Полученную смесь перемешивают в течение 10 мин под атмосферой N₂. Реакционную смесь охлаждают до 0°C на бане лед-вода и затем по каплям добавляют SEMCl (29,1 г, 175 ммоль) под атмосферой N₂. Затем реакционную смесь медленно нагревают до комнатной температуры и продолжают перемешивать в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят насыщ. водн. NH₄Cl и экстрагируют EtOAc (100 мл). После разделения, органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением 0-10% EtOAc в гексане с получением метила 1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-3-карбоксилата (29,3 г, 114 ммоль, 71,7% выход). ЖХ/МС

$[M+H]^+ = 257$.

Стадия 2. [5-Метоксикарбонил-2-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-3-ил]бороновая кислота.

К раствору метил 1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-3-карбоксилата (29,10 г, 113,51 ммоль) в ТГФ (10 мл) в трехгорлой круглодонной колбе добавляют Dtbpy (113,51 ммоль) и димер (1,5-циклооктадиен)-(метокси)иридия(I) (2,71 г, 4,07 ммоль) при к.т. Смесь вакуумируют и повторно заполняют N₂, и эту последовательность повторяют три раза. Полученную смесь добавляют HBin (38,10 г, 289,32 ммоль). Затем реакционную смесь медленно нагревают до 55°C и продолжают перемешивать в течение 1 ч, затем гасят водой (80 мл). Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением [5-метоксикарбонил-2-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-3-ил]бороновой кислоты (33,6 г, 98,6% выход) в виде черного вещества, которое применяют сразу на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ/МС $[M+H]^+ = 301$.

Стадия 3. Метил 5-(5-бром-3-нитро-2-пиридил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-3-карбоксилат.

В трехгорлую круглодонную колбу добавляют [5-метоксикарбонил-2-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-3-ил]бороновую кислоту (37,51 г, 124,92 ммоль), 2,5-дибром-3-нитропиридин (38,7 г, 137 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (4,63 г, 6,24 ммоль), K₃PO₄ (57,5 г, 216 ммоль) и ТГФ (400 мл) под N₂. Смесь продувают потоком N₂ в течение 3 мин, присоединяют с конденсатором, затем нагревают до 38°C и перемешивают в течение 3 ч под атмосферой N₂. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают в воду (300 мл) и экстрагируют EtOAc (3×200 мл). Собранные органические фазы промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют на роторном испарителе. Полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируя 0-40% EtOAc в гексане с получением метила 5-(5-бром-3-нитро-2-пиридил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-3-карбоксилата (17,5 г, 30,6% выход). ЖХ/МС $[M+H]^+ = 458$.

Стадия 4. Метил 6-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат.

В трехгорлую круглодонную колбу добавляют метил 5-(5-бром-3-нитро-2-пиридил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-3-карбоксилат (15,0 г, 32,8 ммоль), триэтилфосфит (10,5 г, 63,4 ммоль) и 1,2-дихлорбензол (160 мл) под N₂. Смесь продувают потоком N₂ в течение 3 мин, присоединяют с конденсатором, затем нагревают до 140°C и перемешивают в течение 2 ч под атмосферой N₂. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, затем выливают в воду (200 мл) и экстрагируют EtOAc (3×150 мл). Собранные органические фазы промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируя 0-10% EtOAc в гексане с получением метила 6-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилата (3,40 г, 24,3% выход). ЖХ/МС $[M+H]^+ = 426$.

Стадия 5. (S)-Метил 6-бром-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат.

В трехгорлую круглодонную колбу добавляют метил 6-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат (2,01 г, 4,73 ммоль), (R)-(3-фторпиридил)тетрагидропиран-4-илметанол (Энантиомер a1, 1,40 г, 6,63 ммоль), 2-(дифенилфосфанил)пиридин (3,47 г, 13,19 ммоль) и ТГФ (30 мл) под N₂. Смесь продувают потоком N₂ в течение 3 мин, затем по каплям добавляют ДТАД (3,04 г, 13,19 ммоль) под атмосферой N₂. Затем реакционную смесь медленно нагревают до 32°C и продолжают перемешивать в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают в 4N HCl (30 мл) и экстрагируют EtOAc (2×60 мл). Собранные органические фазы промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируя 0-20% EtOAc в гексане с получением (S)-метила 6-бром-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилата (3,02 г, 74% выход). ЖХ/МС $[M+H]^+ = 619$.

Стадия 6. (S)-Метил 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат.

В трехгорлую бутылку добавляют 1,4-диметилтриазол (312 мг, 3,21 ммоль), (S)-Метил 6-бром-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат (1,51 г, 2,38 ммоль), хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (167 мг, 238 мкмоль), ацетат тетраметиламмония (634 мг, 4,76 ммоль) и ДМФ (15 мл) под N₂. Смесь продувают потоком N₂ в течение 3 мин, присоединяют с конденсатором, затем нагревают до 110°C и перемешивают в течение 16 ч под атмосферой N₂. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают в воду (30 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Собранные органические фазы промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле,

элюируя 0-75% EtOAc в гексане с получением (S)-метила 6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилата (700 мг, 48% выход) в виде коричневого вещества. ЖХ/МС [M+H]⁺=635.

Стадия 7. (S)-Метил 6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат.

В пробирку добавляют (S)-метил 6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат (98 мг, 154 мкмоль), 0,8 мл HCl (12N) и 0,8 мл EtOH. Смесь нагревают до 75°C и перемешивают в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают тонкослойной хроматографией с 5% MeOH в ДХМ в качестве системы растворителей с получением (S)-метила 6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилата (62 мг, 80% выход). ЖХ/МС [M+H]⁺=505.

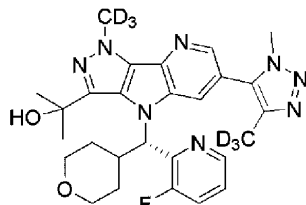
Стадия 8. (S)-2-(6-(1,4-Диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол.

В пробирку добавляют (S)-метил 6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат (62 мг, 0,123 ммоль). Реакционную смесь охлаждают до 0°C на бане лед-вода, затем по каплям добавляют 1 мл MeMgBr в Et₂O (3M) под атмосферой N₂. Затем реакционную смесь медленно нагревают до комнатной температуры и продолжают перемешивать в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят насыщ. NH₄Cl. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают тонкослойной хроматографией с 5% MeOH в ДХМ в качестве системы растворителей с получением (S)-2-(6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ола (соединение 13, 34 мг, 54,8% выход). ЖХ/МС [M+H]⁺=505.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,50 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,56 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,40 (дт, J=8,4, 4,3 Гц, 1H), 7,15 (д, J=10,1 Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,91 (д, J=11,2 Гц, 1H), 3,79 (д, J=8,1 Гц, 1H), 3,45 (д, J=22,8 Гц, 1H), 3,25 (д, J=12,5 Гц, 2H), 3,13 (с, 1H), 2,32 (с, 3H), 1,82 (д, J=17,7 Гц, 3H), 1,76 (дд, J=12,9, 4,1 Гц, 1H), 1,70 (с, 3H), 1,60 (с, 2H), 0,71 (д, J=11,0 Гц, 1H).

Пример 14.

(S)-2-(4-((3-Фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-(метил-d₃)-6-(1-метил-4-(метил-d₃)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол ("Соединение 14")



Стадия 1. (S)-метил 4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-6-(1-метил-4-(метил-d₃)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат.

В трехгорлую круглодонную колбу добавляют 1-метил-4-(метил-d₃)-1H-1,2,3-триазол (622 мг, 6,22 ммоль), (S)-метил 6-бром-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат (из примера 13 стадия 5, 1,42 г, 2,24 ммоль), хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (345 мг, 492 мкмоль), ацетат тетраметиламмония (820 мг, 6,16 ммоль) и ДМФ (15 мл) под N₂. Смесь продувают потоком N₂ в течение 3 мин, присоединяют с конденсатором, затем нагревают до 110°C и перемешивают в течение 16 ч под атмосферой N₂. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают в воду (30 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Собранные органические фазы промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируя 0-75% EtOAc в гексане с получением (S)-метила 4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-6-(1-метил-4-(метил-d₃)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилата (750 мг, 54% выход). ЖХ-МС [M+H]⁺=638.

Стадия 2. (S)-Метил 4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-6-(1-метил-4-(метил-d₃)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат.

В пробирку добавляют (S)-метил 4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-6-(1-метил-4-(метил-d₃)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат (750 мг, 1,18 моль), 7 мл HCl (12N) и 7 мл EtOH. Смесь

нагревают до 75°C и перемешивают в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают преп-ТСХ с 5% MeOH в ДХМ в качестве системы растворителей с получением (S)-метила 4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-6-(1-метил-4-(метил-d3)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилата (450 мг, 75% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+ = 508$.

Стадия 3. (S)-Метил 4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-(метил-d3)-6-(1-метил-4-(метил-d3)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат.

К раствору (S)-метила 4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-6-(1-метил-4-(метил-d3)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилата (601 мг, 1,18 ммоль) в ДМФ (6 мл) добавляют Cs₂CO₃ (1,16 г, 3,56 ммоль) в пробирке при к.т., затем по каплям добавляют CD₃I (215 мг, 1,48 ммоль) под атмосферой N₂. Затем реакционную смесь медленно нагревают до 60°C и продолжают перемешивать в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят 10 мл HCl (1N) и экстрагируют EtOAc (10 мл). После разделения органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, и концентрируют. Остаток очищают Преп-ТСХ с применением 10% MeOH в ДХМ в качестве системы растворителей с получением (S)-метила 4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-(метил-d3)-6-(1-метил-4-(метил-d3)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилата (150 мг, 24% выход). ЖХ/МС $[M+H]^+ = 525$.

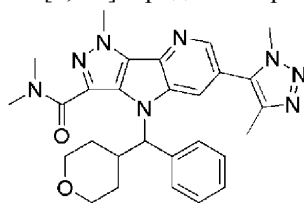
Стадия 4. (S)-2-(4-((3-Фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-(метил-d3)-6-(1-метил-4-(метил-d3)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол.

В пробирку добавляют (S)-метил 4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-(метил-d3)-6-(1-метил-4-(метил-d3)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат (148 мг, 0,282 ммоль) и ТГФ (10 мл). Реакционную смесь охлаждают до 0°C на бане лед-вода, затем по каплям добавляют 1,5 мл MeMgBr (3M в ТГФ, 4,5 ммоль) под атмосферой N₂. Затем реакционную смесь медленно нагревают до комнатной температуры и продолжают перемешивать в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят насыщ. NH₄Cl. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой с получением (S)-2-(4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-(метил-d3)-6-(1-метил-4-(метил-d3)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ола (соединение 14, 93 мг, 63% выход). ЖХ/МС $[M+H]^+ = 525$.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,52 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,41 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,29 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,78-7,66 (м, 1H), 7,47 (дт, J=8,5, 4,3 Гц, 1H), 7,01 (д, J=10,8 Гц, 1H), 5,69 (с, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,80 (д, J=9,6 Гц, 1H), 3,67 (дд, J=11,0, 2,5 Гц, 1H), 3,33-3,24 (м, 1H), 3,20 (д, J=11,1 Гц, 1H), 3,12 (т, J=11,3 Гц, 1H), 1,73 (с, 3H), 1,68-1,59 (м, 1H), 1,56 (с, 3H), 1,47 (д, J=12,5 Гц, 1H), 1,43-1,34 (м, 1H), 0,55 (д, J=12,5 Гц, 1H).

Пример 15.

6-(1,4-Диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-N,N,1-триметил-4-(фенил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксамида ("Соединение 15")



Стадия 1. Метил 6-бром-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат.

К раствору метила 6-бром-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилата (из примера 1, стадия 2, 1,00 г, 3,23 ммоль), фенил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола (933 мг, 4,85 ммоль) и трифенилфосфина (1,29 г, 6,82 ммоль) в сухом ТГФ (60 мл) добавляют ДИАД (600 мг, 2,97 ммоль) при к.т. под N₂. Реакционную систему перемешивают в течение 3 часов. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (400 мл). Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением 5-30% EtOAc в гексане с получением метила 6-бром-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилата (1,31 г, 83% выход). ЖХ/МС $[M+H]^+ = 483,485$.

Стадия 2. Метил 6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат.

По методике, аналогичной той, которая описана на стадии 4 для синтеза примера 6, метил 6-бром-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-

3-карбоксилат (1,95 г, 4,04 ммоль) и 1,4-диметил-5-(трибутилстаннил)-1Н-1,2,3-триазол (2,81 г, 7,27 ммоль) превращают в метил 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат (1,29 г, 2,59 ммоль, 64% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+ = 500$.

Стадия 3. 6-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоновая кислота.

К раствору метила 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилата (148 мг, 0,30 ммоль) в метаноле (5 мл) и H_2O (2 мл), добавляют LiOH (74 мг, 3,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь выливают в воду (10 мл), доводят pH 7 добавлением 4N водной HCl и экстрагируют EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенной 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоновой кислоты (143 мг, неочищенная), ЖХ-МС $[M+H]^+ = 486$.

Стадия 4. 6-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбонилхлорид.

К раствору неочищенной 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоновой кислоты (143 мг, 0,30 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляют $SOCl_2$ (2 мл). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбонилхлорида (163 мг, неочищенный).

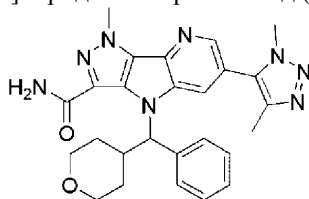
Стадия 5. 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-N,N,1-триметил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксамида.

К раствору неочищенного 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбонилхлорида (54 мг, 0,10 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляют диметиламин (126 мг, 2,53 ммоль) и затем перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Смесь концентрируют под вакуумом, и остаток очищают преп-ЖХВД с получением 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-N,N,1-триметил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксамида (соединение 15, 15 мг, 29% выход за три стадии), ЖХ-МС $[M+H]^+ = 513$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,46 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,31-7,28 (м, 2H), 7,24-7,20 (м, 1H), 5,92 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,25 (с, 3H), 3,96 (с, 3H), 3,86-3,78 (м, 2H), 3,37-3,20 (м, 3H), 3,14 (с, 6H), 2,25 (с, 3H), 1,51-1,48 (м, 1H), 1,41-1,18 (м, 3H).

Пример 16.

6-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксамида ("Соединение 16")



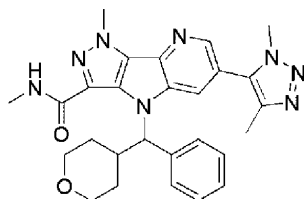
Стадия 1. 6-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксамида.

К раствору аммиака (25% в 1,4-диоксане, 5 мл) добавляют раствор неочищенного 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбонилхлорида (из примера 15, стадия 4, 52 мг, 0,10 ммоль) в ТГФ (3 мл). Смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Смесь концентрируют под вакуумом и остаток очищают преп-ЖХВД с получением 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксамида (16 мг, 33% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+ = 485$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,44 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,67 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,31 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,22-7,20 (м, 1H), 6,92 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,28 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,86 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 3,75 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 3,46-3,38 (м, 2H), 3,29-3,22 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,69 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 1,40-1,23 (м, 2H), 1,03 (д, $J=12,4$ Гц, 1H).

Пример 17.

6-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-N,1-диметил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксамида ("Соединение 17")



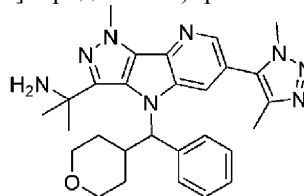
Стадия 1. 6-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-N,1-диметил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксамид.

К раствору неочищенного 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбонилхлорида (из примера 15, стадия 4, 55 мг, 0,10 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляют раствор метиламина в ТГФ (3М, 3 мл). Смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Смесь концентрируют под вакуумом, и остаток очищают преп-ЖХВД с получением 12 мг 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-N,1-диметил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксамид (соединение 17, 11 мг, 24% выход из трех стадий), ЖХ-МС $[M+H]^+ = 499$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,44-8,41 (м, 2Н), 8,21 (д, $J=1,2$ Гц, 1Н), 7,67 (д, $J=7,2$ Гц, 2Н), 7,31 (т, $J=7,6$ Гц, 2Н), 7,22 (д, $J=7,6$ Гц, 1Н), 6,92 (д, $J=11,2$ Гц, 1Н), 4,28 (с, 3Н), 3,91 (с, 3Н), 3,86 (д, $J=11,2$ Гц, 1Н), 3,75 (д, $J=10,8$ Гц, 1Н), 3,46-3,38 (м, $J=8,2$ Гц, 2Н), 3,29-3,22 (м, 1Н), 2,89 (д, $J=4,8$ Гц, 3Н), 2,22 (с, 3Н), 1,69 (д, $J=12,4$ Гц, 1Н), 1,40-1,23 (м, 2Н), 1,03 (д, $J=12,8$ Гц, 1Н).

Пример 18.

2-(6-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-амин ("Соединение 18")



Стадия 1. 2-(6-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ол.

По методике, аналогичной той, которая описана на стадии 5 для синтеза примера 1, метил 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат (из примера 15, стадия 2, 125 мг, 0,250 ммоль) превращают в 2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ол (94 мг, 75% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+ = 499$.

Стадия 2. 3-(2-Азидопропан-2-ил)-6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин.

К раствору 2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ола (94 мг, 0,19 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляют TMSN_3 (62 мг, 0,54 ммоль) при 0°C под N_2 . Смесь перемешивают при 0°C в течение 10 мин и добавляют $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (118 мг, 0,83 ммоль). Смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 2 дней. Смесь добавляют в насыщ. водный NaHCO_3 (5 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 и концентрируют под роторным вакуумом с получением 3-(2-азидопропан-2-ил)-6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридина (110 мг, неочищенный).

Стадия 3. 2-(6-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-амин.

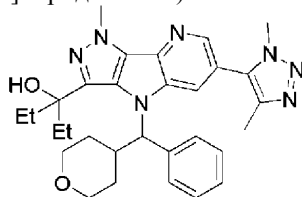
К раствору неочищенного 3-(2-азидопропан-2-ил)-6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридина (110 мг, 0,19 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляют влажный Pd/C (20 мг, 18% мас./мас.). Смесь вакуумируют, снова заполняют H_2 , и эту последовательность повторяют три раза. Полученную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют под вакуумом. Остаток очищают преп-ЖХВД с получением 2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-амин (соединение 18, 20 мг, 21% выход из двух стадий), ЖХ-МС $[M+H]^+ = 499$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,08-8,48 (ш, $J=10,2$ Гц, 2Н), 8,39 (с, 1Н), 7,86 (с, 1Н), 7,62-7,60 (м, 2Н), 7,34-7,30 (м, $J=6,5$ Гц, 2Н), 7,26-7,22 (м, $J=9,3$ Гц, 1Н), 6,92 (д, $J=11,2$ Гц, 1Н), 4,19 (с, 3Н), 3,88-3,85 (м, $J=8,45$ Гц, 1Н), 3,82 (с, 3Н), 3,74-3,71 (м, 1Н), 3,50-3,44 (м, 1Н), 3,34-3,20 (м, $J=7,5$ Гц, 2Н), 2,14 (с,

3H), 1,90-1,80 (м, J=7,3 Гц, 1H), 1,71 (с, 6H), 1,60-1,43 (м, 2H), 0,80-0,78 (м, 1H).

Пример 19.

3-(6-(1,4-Диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пентан-3-ол ("Соединение 19")

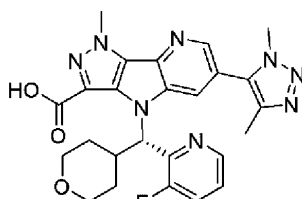


К раствору метила 6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилата (из примера 15, стадия 2, 103 мг, 0,21 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляют EtMgBr (1M в ТГФ, 0,2 мл). Смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Смесь выливают в воду (20 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, и концентрируют на роторном вакуумном испарителе. Остаток очищают преп-ЖХВД с получением 3-(6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пентан-3-ола (соединение 19, 38 мг, 34% выход), ЖХ-МС [M+H]⁺ = 528.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,47 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,66 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,33 (т, J=7,2 Гц, 2H), 7,26-7,22 (м, 1H), 6,53 (д, J=11,6 Гц, 1H), 5,40-5,31 (м, 1H), 4,31 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,90-3,85 (м, 1H), 3,77-3,74 (м, 1H), 3,48-3,37 (м, 2H), 3,29-3,23 (м, 1H), 2,51 (м, 4H), 2,21 (с, 3H), 1,76-1,73 (м, 1H), 1,41 (т, J=6,8 Гц, 6H), 1,37-1,25 (м, 2H), 1,07-1,04 (м, 1H).

Пример 20.

(S)-6-(1,4-Диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоновая кислота ("Соединение 20")

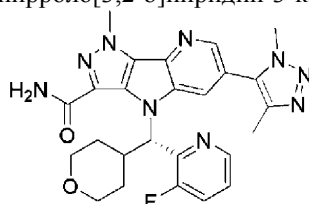


К раствору (S)-метил 6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилата (из примера 7, стадия 2, 36 мг, 0,069 ммоль) в MeOH (5 мл) и H₂O (10 мл) добавляют LiOH (28 мг, 1,17 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь доводят до pH 1 добавлением CH₃COOH и экстрагируют EtOAc (10 мл). Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением 0-5% MeOH в ДХМ с получением (S)-6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоновой кислоты (соединение 20, 8 мг, 0,016 ммоль, 23% выход), ЖХ-МС [M+H]⁺=505.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,57 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,48 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,67 (т, J=9,0 Гц, 1H), 7,47 (дт, J=8,3, 4,3 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,31 (д, J=14,4 Гц, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,82 (д, J=9,6 Гц, 1H), 3,72 (д, J=9,9 Гц, 1H), 3,37 (д, J=10,5 Гц, 2H), 3,22 (т, J=11,3 Гц, 1H), 2,18 (с, 3H), 1,63 (д, J=11,9 Гц, 1H), 1,53-1,40 (м, 2H), 1,37-1,24 (м, 1H), 0,83 (д, J=12,1 Гц, 1H).

Пример 21.

6-(1,4-Диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксаимид ("Соединение 21")



К раствору (S)-6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоновой кислоты (из примера 20, 100 мг, 0,20 ммоль) в ДМФ (15 мл) добавляют ГАТУ (68 мг, 0,18 ммоль), NH₄Cl (48 мг, 0,90 ммоль) и ДИЭА (72 мг, 0,56 ммоль) под N₂. Смесь вакуумируют, повторно заполняют N₂ и эту последовательность повторяют три раза. Полученную смесь перемешивают при 25°C в течение 1,5 ч. Реак-

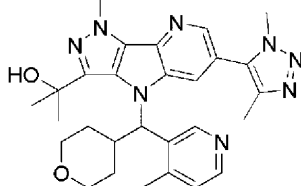
ционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (100 мл). Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют.

Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением 0-5% MeOH в ДХМ с получением (S)-6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксамида (соединение 21, 10 мг, 0,020 ммоль, 10% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+ = 504$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,57 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 8,47 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,66 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,46 (дд, $J=8,5, 4,3$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,28 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,83 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,72 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,38 (с, 2H), 3,21 (т, $J=11,1$ Гц, 1H), 2,17 (с, 3H), 1,64 (д, $J=12,3$ Гц, 1H), 1,49 (квд, $J=12,4, 4,3$ Гц, 1H), 1,33 (ддд, $J=15,9, 12,3, 4,2$ Гц, 1H), 0,78 (д, $J=12,2$ Гц, 1H).

Пример 22.

2-(6-(1,4-Диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((4-метилпиридин-3-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол ("Соединение 22")



Стадия 1. Метил 6-бром-1-метил-4-((4-метилпиридин-3-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат.

К раствору метила 6-бром-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилата (из примера 1, Стадия 2, 400 мг, 1,29 ммоль), (4-метилпиридин-3-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола (промежуточное соединение 13, 600 мг, 2,89 ммоль) и трифенилфосфина (850 мг, 3,24 ммоль) в сухом ТГФ (30 мл) добавляют ДИАД (600 мг, 2,97 ммоль) при к.т. под N₂. Смесь перемешивают в течение 18 ч. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (200 мл). Полученную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением 5-50% EtOAc в гексане с получением метила 6-бром-1-метил-4-((4-метилпиридин-3-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилата (170 мг, 26,35% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+ = 498,500$.

Стадия 2. Метил 6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-((4-метилпиридин-3-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат.

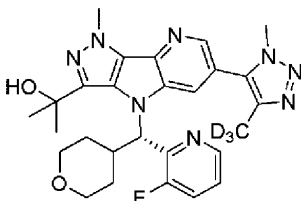
По методике, аналогичной той, которая описана на стадии 2 для синтеза примера 3, метил 6-бром-1-метил-4-((4-метилпиридин-3-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат (170 мг, 0,34 ммоль) в ДМФ (5 мл) и 1,4-диметил-5-(трибутилстаннил)-1H-1,2,3-триазол (274 мг, 0,71 ммоль) превращают в метил 6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-((4-метилпиридин-3-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат (80 мг, 47,00% выход). ЖХ/МС $[M+H]^+ = 514$.

Стадия 3. 2-(6-(1,4-Диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((4-метилпиридин-3-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол.

По методике, аналогичной той, которая описана на стадии 3 для синтеза примера 3, метил 6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-((4-метилпиридин-3-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат (130 мг, 0,26 ммоль) превращают в 2-(6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((4-метилпиридин-3-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол (соединение 22, 20 мг). ЖХ/МС $[M+H]^+ = 514$.

Пример 23.

2-(4-((3-Фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-метил-6-(1-метил-4-(метил- d_3)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол ("Соединение 23")



Стадия 1. (S)-Метил 4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-метил-6-(1-метил-4-(метил- d_3)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-кар-

боксилат.

К раствору (S)-метил 6-бром-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилата (из примера 7, стадия 1, 200 мг, 0,40 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавляют 1-метил-4-(метил-d3)-5-(трибутилстанил)-1Н-1,2,3-триазол (378 мг, 0,97 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (148 мг, 0,13 ммоль), CuI (40 мг, 0,21 ммоль) и ТЭА (415 мг, 3,77 ммоль) под N₂. Смесь вакуумируют, повторно заполняют N₂, и этот процесс повторяют три раза. Полученную смесь перемешивают при 85°C в течение 3 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (100 мл). Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением 0-5% MeOH в ДХМ с получением (S)-метила 4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-6-(1-метил-4-(метил-d3)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилата (132 мг, 0,25 ммоль, 63% выход), ЖХ-МС [M+H]⁺ = 522.

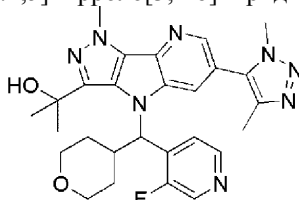
Стадия 2. (S)-2-(4-((3-Фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-6-(1-метил-4-(метил-d3)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ол.

По методике, аналогичной той, которая описана на стадии 3 для синтеза примера 3, (S)-метил 4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-6-(1-метил-4-(метил-d3)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат (132 мг, 0,25 ммоль) превращают в (S)-2-(4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-6-(1-метил-4-(метил-d3)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ол (соединение 23, 51 мг, 0,098 ммоль, 39% выход), ЖХ-МС[M+H]⁺ = 522.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,51 (т, J=5,5 Гц, 1Н), 8,41 (д, J=1,4 Гц, 1Н), 8,29 (д, J=1,2 Гц, 1Н), 7,72 (т, J=9,2 Гц, 1Н), 7,47 (дт, J=8,4, 4,3 Гц, 1Н), 7,01 (д, J=10,8 Гц, 1Н), 5,70 (с, 1Н), 4,14 (с, 3Н), 3,96 (с, 3Н), 3,80 (д, J=9,4 Гц, 1Н), 3,67 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 3,24 (дд, J=27,1, 11,1 Гц, 2Н), 3,12 (т, J=11,5 Гц, 1Н), 1,73 (с, 3Н), 1,62 (дд, J=12,5, 3,9 Гц, 1Н), 1,56 (с, 3Н), 1,43 (м, 2Н), 0,55 (д, J=12,4 Гц, 1Н).

Пример 24.

2-(6-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-4-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ол ("Соединение 24")



Стадия 1. Метил 6-бром-4-((3-фторпиридин-4-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат.

По методике, аналогичной той, которая описана на стадии 1 для синтеза примера 3, метил 6-бром-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат (из примера 1, стадия 2, 202 мг, 0,65 ммоль) и (3-фторпиридин-4-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол (промежуточное соединение 14, 184 мг, 0,87 ммоль) превращают в метил 6-бром-4-((3-фторпиридин-4-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат (259 мг, 0,52 ммоль, 80% выход), ЖХ-МС [M+H]⁺ = 502.

Стадия 2. Метил 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-4-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат.

По методике, аналогичной той, которая описана на стадии 2 для синтеза примера 3, метил 6-бром-4-((3-фторпиридин-4-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат (259 мг, 0,52 ммоль) в ДМФ (30 мл) и 1,4-диметил-5-(трибутилстанил)-1Н-1,2,3-триазол (383 мг, 0,98 ммоль) превращают в метил 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-4-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат (178 мг, 0,34 ммоль, 65% выход), ЖХ-МС [M+H]⁺ = 519.

Стадия 3. 2-(6-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-4-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ол.

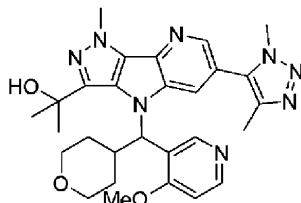
По методике, аналогичной той, которая описана на стадии 3 для синтеза примера 3, метил 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-4-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат (178 мг, 0,34 ммоль) превращают в 2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-4-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ол (соединение 24, 63 мг, 0,13 ммоль, 38% выход), ЖХ-МС[M+H]⁺ = 519.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,48 (д, J=4,7 Гц, 2Н), 8,41 (д, J=1,4 Гц, 1Н), 8,02 (т, J=5,8 Гц, 1Н), 7,92 (с, 1Н), 6,89 (д, J=11,1 Гц, 1Н), 5,77 (с, 1Н), 4,15 (с, 3Н), 3,86 (с, 3Н), 3,74 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 3,41 (т,

$J=11,1$ Гц, 1H), 3,22 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 1,70 (с, 3H), 1,66 (д, $J=13,6$ Гц, 2H), 1,58 (с, 3H), 1,46 (дд, $J=20,5$, 8,9 Гц, 2H), 0,75 (д, $J=12,8$ Гц, 1H).

Пример 25.

2-(6-(1,4-Диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((4-метоксипиридин-3-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол ("Соединение 25")



Стадия 1. Метил 6-бром-4-((4-метоксипиридин-3-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат.

К раствору метила 6-бром-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилата (из примера 1, Стадия 2, 142 мг, 0,46 ммоль), (4-метоксипиридин-3-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола (промежуточное соединение 16, 135 мг, 0,60 ммоль) и трифенилфосфана (284 мг, 1,08 ммоль) в сухом ТГФ (30 мл) добавляют диизопропил азодикарбоксилат (243 мг, 1,20 ммоль) при к.т. под N₂. Полученный раствор кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч под N₂. После охлаждения до к.т., реакционную смесь выливают в EtOAc (50 мл) и промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением 30-50% EtOAc в гексане с получением метила 6-бром-4-((4-метоксипиридин-3-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилата (200 мг, 0,39 ммоль, 85% выход), ЖХ-МС [M+H]⁺=514.

Стадия 2. Метил 6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((4-метоксипиридин-3-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат.

По методике, аналогичной той, которая описана на стадии 2 для синтеза примера 3, метил 6-бром-4-((4-метоксипиридин-3-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат (169 мг, 0,33 ммоль) и 1,4-диметил-5-(трибутилстанил)-1H-1,2,3-триазоле (318 мг, 0,82 ммоль) превращают в метил 6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((4-метоксипиридин-3-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат (109 мг, 0,21 ммоль, 64% выход), ЖХ-МС [M+H]⁺= 531.

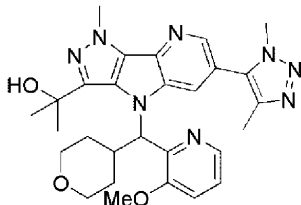
Стадия 3. 2-(6-(1,4-Диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((4-метоксипиридин-3-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол.

По методике, аналогичной той, которая описана на стадии 3 для синтеза примера 3, метил 6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((4-метоксипиридин-3-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат (109 мг, 0,21 ммоль) превращают в 2-(6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((4-метоксипиридин-3-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол (соединение 25, 9 мг, 0,017 ммоль, 8% выход), ЖХ-МС[M+H]⁺= 531.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,98 (с, 1H), 8,36 (м, 2H), 7,85 (с, 1H), 6,96 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 6,66 (д, $J=10,9$ Гц, 1H), 5,58 (с, 1H), 4,14 (с, 3H), 3,84 (с, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,72 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,43 (т, $J=11,4$ Гц, 1H), 3,17 (т, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,13 (с, 3H), 1,72 (с, 2H), 1,66 (с, 3H), 1,44 (дд, $J=27,0$, 8,9 Гц, 2H), 0,63 (д, $J=12,3$ Гц, 1H).

Пример 26.

2-(6-(1,4-Диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-метоксипиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол ("Соединение 26")



Стадия 1. Метил 6-бром-4-((3-метоксипиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат.

К раствору метила 6-бром-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилата (из примера 1, стадия 2, 290 мг, 0,94 ммоль), (3-метоксипиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола (промежуточное соединение 17, 320 мг, 1,44 ммоль) и трифенилфосфана (504 мг, 1,92 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) добавляют ДИАД (417 мг, 2,06 ммоль) при 25°C под N₂. После добав-

ления, реакционную смесь нагревают до 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем медленно охлаждают до комнатной температуры, и реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (100 мл). Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают С-18 хроматографией с применением 60-70% ацетонитрила в воде с получением метила 6-бром-4-((3-метоксипиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилата (400 мг, 0,78 ммоль, 83% выход), ЖХ-МС [M+H]⁺=515.

Стадия 2. Метил 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-метоксипиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат.

По методике, аналогичной той, которая описана на стадии 2 для синтеза примера 3, метил 6-бром-4-((3-метоксипиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат (125 мг, 0,24 ммоль) и 1-метил-4-(метил)-5-(трибутилстанил)-1Н-1,2,3-триазол (197 мг, 0,51 ммоль) превращают в метил 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-метоксипиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат (120 мг, 93% выход), ЖХ-МС [M+H]⁺= 531.

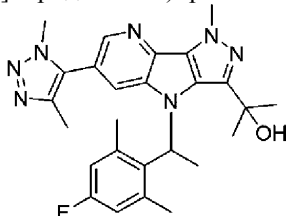
Стадия 3. 2-(6-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-метоксипиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ол.

По методике, аналогичной той, которая описана на стадии 3 для синтеза примера 3, метил 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-метоксипиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат (120 мг, 0,23 ммоль) превращают в 2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-метоксипиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ол (соединение 26, 56 мг, 47% выход), ЖХ-МС [M+H]⁺= 531.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,35 (д, J=1,4 Гц, 1Н), 8,25 (д, J=3,9 Гц, 1Н), 8,14 (д, J=1,3 Гц, 1Н), 7,43 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,35 (дд, J=8,3, 4,6 Гц, 1Н), 6,86 (д, J=10,7 Гц, 1Н), 5,49 (с, 1Н), 4,14 (с, 3Н), 3,91 (с, 3Н), 3,77 (д, J=10,7 Гц, 1Н), 3,66 (с, 1Н), 3,65 (с, 3Н), 3,25 (дд, J=10,8, 3,3 Гц, 1Н), 3,09 (т, J=11,4 Гц, 1Н), 2,18 (с, 3Н), 1,83-1,76 (м, 1Н), 1,75 (с, 3Н), 1,65 (с, 3Н), 1,49-1,39 (м, 1Н), 1,24 (с, 1Н), 0,85 (т, J=6,8 Гц, 1Н), 0,41 (д, J=12,3 Гц, 1Н).

Пример 27.

2-(6-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-(1-(4-фтор-2,6-диметилфенил)этил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ол ("Соединение 27")



Стадия 1. Метил 6-бром-4-(1-(4-фтор-2,6-диметилфенил)этил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат.

По методике, аналогичной той, которая описана на стадии 1 для синтеза примера 26, метил 6-бром-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат (из примера 1, Стадия 2, 200 мг, 0,65 ммоль) и 1-(4-фтор-2,6-диметилфенил)этан-1-ол (промежуточное соединение 15, 170 мг, 1,02 ммоль) превращают в метил 6-бром-4-(1-(4-фтор-2,6-диметилфенил)этил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат (288 мг, 0,62 ммоль, 96% выход), ЖХ-МС [M+H]⁺=460.

Стадия 2. Метил 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-(1-(4-фтор-2,6-диметилфенил)этил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат.

По методике, аналогичной той, которая описана на стадии 2 для синтеза примера 3, метил 6-бром-4-(1-(4-фтор-2,6-диметилфенил)этил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат (288 мг, 0,62 ммоль) в ДМФ (10 мл) и 1-метил-4-(метил)-5-(трибутилстанил)-1Н-1,2,3-триазол (509 мг, 1,32 ммоль) превращают в метил 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-(1-(4-фтор-2,6-диметилфенил)этил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат (100 мг, 34% выход), ЖХ-МС [M+H]⁺= 476.

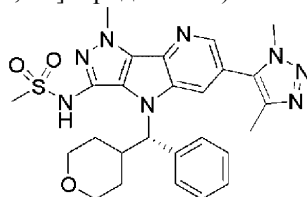
Стадия 3. 2-(6-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-(1-(4-фтор-2,6-диметилфенил)этил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ол.

По методике, аналогичной той, которая описана на стадии 3 для синтеза примера 3, метил 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-(1-(4-фтор-2,6-диметилфенил)этил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат (100 мг, 0,21 ммоль) превращают в 2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-(1-(4-фтор-2,6-диметилфенил)этил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ол (соединение 27, 27 мг, 27% выход), ЖХ-МС [M+H]⁺=476.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,40 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 6,88 (с, 2H), 6,84 (с, 1H), 5,61 (с, 1H), 4,18 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,33-3,28 (с, 6H), 2,11 (с, 3H), 2,03 (д, J=6,5 Гц, 3H), 1,64 (с, 3H), 1,31 (с, 3H).

Пример 28.

(S)-N-(6-(1,4-Диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)метансульфонамид ("Соединение 28")



Стадия 1. (S)-6-(1,4-Диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-амин.

К раствору аммиака (25%, 6 мл) в ДМСО (3 мл) добавляют (S)-3-бром-6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин (из примера 6, Стадия 5, 201 мг, 0,39 ммоль), CuI (43 мг, 0,23 ммоль), L-пролин (35 мг, 0,30 ммоль) и Cs₂CO₃ (593 мг, 1,82 ммоль). Смесь перемешивают при 110°C в течение 3 дней. Смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (150 мл). Собранный органический слой промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат Na₂SO₄ и концентрируют на ротонном вакуумном испарителе. Остаток очищают хроматографией на колонка с силикагелем с ДХМ/MeOH (0-5%) с получением (S)-6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-амин (70 мг, 39% выход). ЖХ-МС [M+H]⁺=457.

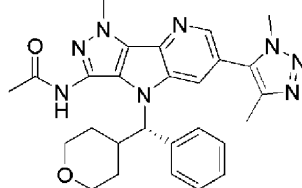
Стадия 2. (S)-N-(6-(1,4-Диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)метансульфонамид.

К раствору (S)-6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-амин (20 мг, 0,044 ммоль) и ДМАП (4 мг, 0,033 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляют раствор MeCl (17 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (1 мл). Смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь выливают в воду (20 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄ и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают преп-ЖХВД с получением ожидаемого (S)-N-(6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)метансульфонамида (соединение 28, 2 мг, 8% выход), ЖХ-МС [M+H]⁺=535.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,34 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,53-7,48 (м, J=6,9 Гц, 2H), 7,33-7,29 (м, 3H), 6,38 (с, 1H), 5,49 (д, J=10,4, 1H), 4,31 (с, 3H), 4,02-3,89 (м, J=9,8 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,55-2,44 (м, J=11,3 Гц, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,15-3,09 (м, J=8,6 Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 1,81-1,78 (м, J=7,9 Гц, 1H), 1,57-1,50 (м, 1H), 1,39-1,25 (м, 2H).

Пример 29.

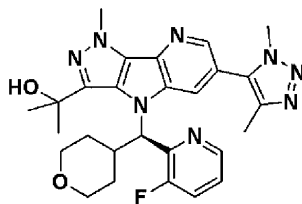
(S)-N-(6-(1,4-Диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)ацетамид ("Соединение 29")



К раствору (S)-6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-амин (из примера 28, стадия 1, 21 мг, 0,046 ммоль) и ДМАП (4 мг, 0,033 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляют раствор уксусного ангидрида (15 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (1 мл). Смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь выливают в воду (20 мл) и экстрагируют EtOAc (60 мл). Объединенный органический слой сушат над Na₂SO₄ и концентрируют под вакуумом. Остаток добавляют к метанолу (2 мл) и K₂CO₃ (97 мг) и перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь добавляют к EtOAc (20 мл) и фильтруют. Фильтрат концентрируют под вакуумом, и остаток очищают преп-ЖХВД с получением (S)-N-(6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)ацетамида (соединение 29, 7 мг, 30% выход), ЖХ-МС [M+H]⁺=499.

Пример 30.

(R)-2-(6-(1,4-Диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол ("Соединение 30")



Стадия 1. (R)-Метил 6-бром-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат.

К раствору метила 6-бром-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилата (из примера 1, стадия 2, 212 мг, 0,69 ммоль), (S)-(3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанола (Энантиомер b1 из примера 2, 176 мг, 0,83 ммоль) и трифенилфосфана (381 мг, 1,45 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) добавляют диизопропил азодикарбоксилат (297 мг, 1,47 ммоль) при к.т. под N₂. Полученный раствор кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч под N₂. После охлаждения до к.т., реакционную смесь экстрагируют EtOAc (30 мл). Полученный органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением 30-50% EtOAc в гексане с получением (R)-метил 6-бром-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилата (287 мг, 0,57 ммоль, 83%), ЖХ-МС [M+H]⁺=502.

Стадия 2. (R)-Метил 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат.

К раствору (R)-метил 6-бром-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилата (271 мг, 0,54 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляют 1,4-диметил-5-(трибутилстанил)-1Н-1,2,3-триазол (417 мг, 1,08 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий (103 мг, 0,092 ммоль), CuI (40 мг, 0,21 ммоль) и ТЭА (0,56 г, 5,12 ммоль) под N₂. Смесь вакуумируют, повторно заполняют N₂, и этот процесс повторяют три раза. Полученную смесь перемешивают при 85°C в течение 3 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (30 мл). Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением 0-5% MeOH в ДХМ с получением (R)-метил 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилата (126 мг, 0,24 ммоль, 45% выход), ЖХ-МС [M+H]⁺=519.

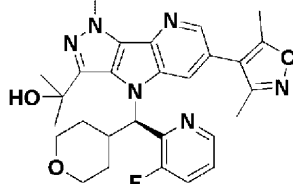
Стадия 3. (R)-2-(6-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ол.

По методике, аналогичной той, которая описана для синтеза 2-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ола, (R)-метил 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат (118 мг, 0,23 ммоль) превращают в (R)-2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ол (соединение 30, 37 мг, 0,071 ммоль, 31% выход), ЖХ-МС [M+H]⁺=519.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,56-8,48 (м, 1Н), 8,42 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 8,29 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 7,73 (дд, J=10,0, 8,4, 1,2 Гц, 1Н), 7,47 (дт, J=8,5, 4,3 Гц, 1Н), 7,02 (д, J=10,9 Гц, 1Н), 5,71 (с, 1Н), 4,15 (с, 3Н), 3,97 (с, 3Н), 3,80 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 3,68 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1Н), 3,28 (дд, J=11,4, 2,4 Гц, 1Н), 3,21 (д, J=11,2 Гц, 1Н), 3,13 (т, J=11,1 Гц, 1Н), 2,24 (с, 3Н), 1,74 (с, 3Н), 1,69-1,60 (м, 1Н), 1,57 (с, 3Н), 1,48 (д, J=12,9 Гц, 1Н), 1,44-1,35 (м, 1Н), 0,55 (д, J=12,1 Гц, 1Н).

Пример 31.

(R)-2-(6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)пропан-2-ол ("Соединение 31")



Стадия 1. (R)-Метил 6-бром-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксилат.

Следуя той же методике, которая изображена на стадии 2 примера 2, метил 6-бром-1-метил-1,4-

дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат (полученный в Примере 1, стадия 2, 195 мг, 0,627 ммоль) и (S)-(3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол (Энантиомер b1 из примера 2, 180 мг, 0,856 ммоль) превращают в (R)-метил 6-бром-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат (298 мг, 95% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+=502$.

Стадия 2. (R)-Метил 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат.

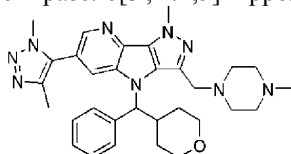
Следуя той же методике, которая изображена на стадии 3 примера 2, (R)-метил 6-бром-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат (298 мг, 0,59 ммоль) и 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (198 мг, 0,890 ммоль) превращают в (R)-метил 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат (206 мг, 67% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+=519$.

Стадия 3. (R)-2-(6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол.

Следуя той же методике, которая изображена на стадии 4 примера 2, (R)-метил 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат (206 мг, 0,397 ммоль) превращают в (R)-2-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол (соединение 31, 85 мг, 41% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+=519$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,54 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,32 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,10 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,72 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,47 (дт, J=8,5, 4,3 Гц, 1H), 6,98 (д, J=10,7 Гц, 1H), 5,67 (с, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,80 (д, J=9,1 Гц, 1H), 3,68 (д, J=8,9 Гц, 1H), 3,30-3,17 (м, 2H), 3,11 (т, J=11,4 Гц, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,73 (с, 3H), 1,69-1,60 (м, 1H), 1,57 (с, 3H), 1,51 (д, J=11,9 Гц, 1H), 1,40 (дд, J=19,9, 11,5 Гц, 1H), 0,51 (д, J=12,9 Гц, 1H).

Пример 32.

6-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин ("Соединение 32")



Стадия 1. Метил 6-бром-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилат.

К раствору метил 6-бром-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилата (из примера 1, стадия 2, 1,00 г, 3,23 ммоль), фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанола (933 мг, 4,85 ммоль) и трифенилфосфина (1,29 г, 6,82 ммоль) в сухом ТГФ (60 мл) добавляют ДИАД (600 мг, 2,97 ммоль) при к.т. под N₂. Реакционную систему перемешивают в течение 3 ч. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (400 мл). Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением 5-30% EtOAc в гексане с получением метила 6-бром-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилата (1,31 г, 83,28% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+=483,485$.

Стадия 2. (6-Бром-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)метанол.

К раствору EtOH (20 мл) с метил 6-бром-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксилатом (1,30 г, 2,69 ммоль) добавляют NaBH₄ (540 мг, 14,27 ммоль) и CaCl₂ (374 мг, 3,36 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную систему перемешивают в течение 3 ч. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (200 мл). Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении с получением (6-бром-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)метанола (1,05 г, 86,24% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+=455,457$.

Стадия 3. 6-Бром-3-(бромметил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин.

К раствору (6-бром-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)метанола (1,05 г, 2,32 ммоль) в сухом ДХМ (40 мл) добавляют трибромид фосфора (600 мг, 2,97 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную систему перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь выливают в NaHCO₃ (водн.) и экстрагируют ДХМ (400 мл). Полученную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфо-

том натрия и концентрируют при пониженном давлении с получением 6-бром-3-(бромметил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридина (1,12 г, 93,0% выход), ЖХ-МС[M+H]⁺=517,519.

Стадия 4. 6-Бром-1-метил-3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин.

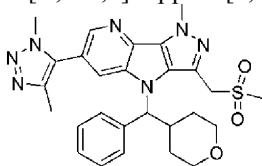
6-Бром-3-(бромметил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин (160 мг, 0,31 ммоль), N-метилпиперазин (141 мг, 1,41 ммоль) и K₂CO₃ (140 мг, 1,01 ммоль) смешивают в ДМФ (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную систему перемешивают в течение 2 часов. Реакционную систему фильтруют, и органическую фазу концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением 2-10% MeOH в ДХМ с получением 6-бром-1-метил-3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридина (160 мг, 96,0% выход), ЖХ-МС[M+H]⁺=538,540.

Стадия 5. 6-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин.

К раствору 6-бром-1-метил-3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридина (160 мг, 0,30 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляют 1,4-диметил-5-(трибутилстаннил)-1Н-1,2,3-триазол (290 мг, 0,75 ммоль), CuI (40 мг, 0,21 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (30 мг, 0,026 ммоль) и ТЭА (120 мг, 1,09 ммоль) под N₂. Смесь продувают N₂ в течение 2 мин и перемешивают при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до к.т., выливают в воду и экстрагируют EtOAc (100 мл). После разделения, органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением 10-60% EtOAc в гексане с получением 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридина (соединение 32, 20 мг), ЖХ-МС[M+H]⁺=554.

Пример 33.

6-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-3-((метилсульфонил)метил)-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин ("Соединение 33")



Стадия 1. 6-Бром-1-метил-3-((метилсульфонил)метил)-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин.

6-Бром-3-(бромметил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин (из примера 32, стадия 3, 300 мг, 0,58 ммоль) и метансульфинат натрия (100 мг, 0,98 ммоль) перемешивают в растворе ДМФ (10 мл) при 60°C. Смесь перемешивают в течение 2 ч. Смесь охлаждают до к.т. выливают в воду и экстрагируют EtOAc (100 мл). После разделения, органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением 2-5% MeOH в ДХМ с получением 6-бром-1-метил-3-((метилсульфонил)метил)-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридина (90 мг, 29,30% выход), ЖХ-МС[M+H]⁺=517,519.

Стадия 2. 6-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-3-((метилсульфонил)метил)-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридин.

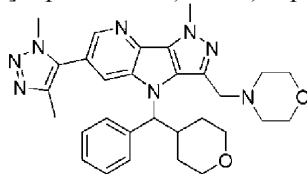
К раствору 6-бром-1-метил-3-((метилсульфонил)метил)-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридина (90 мг, 0,17 ммоль) в диоксане (6 мл) добавляют 1,4-диметил-5-(трибутилстаннил)-1Н-1,2,3-триазол (190 мг, 0,49 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (20 мг, 0,028 ммоль) и ДИЭА (100 мг, 0,77 ммоль) под N₂. Смесь продувают N₂ в течение 2 мин, перемешивают при 110°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждают до к.т., выливают в воду и экстрагируют EtOAc (100 мл). После разделения органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением 20-60% EtOAc в гексане с получением 6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-3-((метилсульфонил)метил)-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-б]пиридина (соединение 33, 45 мг, 49,57% выход), ЖХ-МС[M+H]⁺=534.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,44 (д, J=1,2 Гц, 1Н), 8,18 (с, 1Н), 7,63 (д, J=7,4 Гц, 2Н), 7,32 (т, J=7,4 Гц, 2Н), 7,26 (т, J=7,2 Гц, 1Н), 5,48 (д, J=10,9 Гц, 1Н), 4,85 (дд, J=31,6, 14,2 Гц, 2Н), 4,23 (с, 3Н), 3,92 (с, 3Н), 3,85 (д, J=9,1 Гц, 1Н), 3,73 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 3,43 (т, J=11,0 Гц, 1Н), 3,26 (д, J=11,6 Гц, 2Н), 3,17 (с, 3Н), 2,24 (д, J=12,7 Гц, 3Н), 1,64 (д, J=12,1 Гц, 1Н), 1,59-1,45 (м, 2Н), 1,00 (д, J=12,2 Гц, 1Н).

Пример 34.

4-((6-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-

дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)метил)морфолин ("Соединение 34")



Стадия 1. 4-((6-Бром-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)метил)морфолин.

6-Бром-3-(бромметил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин (из примера 32, стадия 3, 300 мг, 0,59 ммоль), морфолин (100 мг, 1,15 ммоль) и K_2CO_3 (300 мг, 2,17 ммоль) смешивают в ДМФ (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную систему перемешивают в течение 2 ч. Реакционную систему фильтруют и декомпрессируют для концентрации. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением 2-10% MeOH в ДХМ с получением

4-((6-бром-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)метил)морфолина (120 мг, 39,00% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+ = 524, 526$.

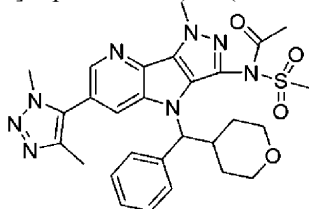
Стадия 2. 4-((6-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)метил)морфолин.

К раствору 4-((6-бром-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)метил)морфолина (120 мг, 0,23 ммоль) в диоксане (6 мл) добавляют 1,4-диметил-5-(трибутилстаннил)-1Н-1,2,3-триазол (185 мг, 0,48 ммоль), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (30 мг, 0,043 ммоль) и ДИЭА (100 мг, 0,77 ммоль) под N_2 . Смесь продувают N_2 в течение 2 мин, перемешивают при 110°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждают до к.т., выливают в воду и экстрагируют EtOAc (100 мл). После разделения органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением 20-60% EtOAc в гексане с получением 4-((6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)метил)морфолина (соединение 34, 84 мг, 67,50% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+ = 541$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,39 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,70 (д, $J=7,4$ Гц, 2H), 7,32 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 7,24 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,68 (д, $J=11,3$ Гц, 1H), 4,15 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,90 (с, 1H), 3,86 (д, $J=3,9$ Гц, 1H), 3,82 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,79 (с, 1H), 3,71 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,64 (с, 4H), 3,47-3,33 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 1,63 (д, $J=12,3$ Гц, 1H), 1,51 (д, $J=11,8$ Гц, 1H), 1,42-1,33 (м, 1H), 1,14 (д, $J=13,5$ Гц, 1H).

Пример 35.

N-(6-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)-N-(метилсульфонил)ацетамид ("Соединение 35")



Стадия 1. N-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)-N-(метилсульфонил)ацетамид.

Когда соединение N-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)метансульфонамид (из примера 28, стадия 2) очищают преп-ЖХВД, также получают 3 мг N-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)-N-(метилсульфонил)ацетамида (соединение 35, 12% выход), ЖХ-МС $[M+H]^+ = 577$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,44 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,53-7,47 (м, $J=6,8$ Гц, 2H), 7,33-7,28 (м, 3H), 5,47 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 4,30 (с, 3H), 4,02-3,89 (м, $J=9,4$ Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 2,55-2,44 (м, $J=11,0$ Гц, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,15-3,09 (м, $J=10,3$ Гц, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,83-1,79 (м, $J=7,1$ Гц, 1H), 1,55-1,50 (м, 1H), 1,35-1,22 (м, 2H).

Фармакологическое тестирование

1. Анализы связывания BRD4(BD1).

Анализ биохимического связывания BRD4(BD1) проводят с применением Sundia MediTech Co.Ltd. в 384-луночном белом планшете (OptiPlate-384, PerkinElmer) с применением технологии HTRF.

Коротко, 20 нл соединений переносят в 384-луночный планшет жидкостным манипулятором Echo®550 (Labcyte, USA), затем в каждую лунку добавляют 5 мкл раствора BRD4(BD1) (Reaction Biology Company, RD-11-157) или аналитический буфер. После инкубации при КТ в течение 15 мин в каждую лунку добавляют 5 мкл биотинилированного H4 производного ацетилированного пептида (синтези-

рованного GL Biochem (Shanghai) Ltd) и 10 мкл раствора для обнаружения (Cisbio Assay). После инкубации в течение 1 ч при 37°C, HTRF сигнал измеряют при 615 нм и 665 нм с применением планшетного ридера EnVision Multilabel Plate Reader (Perkin Elmer, USA). Результаты анализируют при отношении сигналов двух длин волн: интенсивность (665 нм)/интенсивность (615 нм). Процент ингибирования в присутствии соединения рассчитывают согласно уравнению

$$\text{процент ингибирования} = (\text{Max-сигнал}) / (\text{Max-Min}) * 100\%.$$

Данные выравнивают в программе GraphPad Prism V5,0 (San Diego, CA) с получением значений IC50 с нелинейным регрессионным анализом с применением уравнения

$$Y = \text{низ} + (\text{верх-низ}) / (1 + 10^{((\text{LogIC50}-X) \times \text{угловой коэффициент Хилла}))},$$

где Y установлен для процента ингибирования и X установлен для концентрации соединения.

Результаты.

Результаты анализа связывания BRD4(BD1) представлены в следующей табл. 3.

Таблица 3. Результаты анализа связывания BRD4(BD1)

Соединение	BRD4(BD1) IC50/нМ	Соединение	BRD4(BD1) IC50/нМ
Соединение 1	0,48	Соединение 16	0,3
Соединение 2	0,35	Соединение 17	0,55
Соединение 3	0,66	Соединение 18	1,1
Соединение 4	0,57	Соединение 19	0,79
Соединение 5	0,59	Соединение 23	0,54
Соединение 6	0,49	Соединение 24	0,88
Соединение 7	0,97	Соединение 26	0,68
Соединение 8	12,0	Соединение 27	17
Соединение 9	0,99	Соединение 29	1,9
Соединение 10	2,2	Соединение 30	3,0
Соединение 11	1,3	Соединение 31	4,6
Соединение 12	1,6	Соединение 33	4,67
Соединение 13	0,4	Соединение 34	0,34
Соединение 15	0,61		

Табл. 3 показывает, что соединение настоящего изобретения имеет очень сильное средство с BRD4 (BD1).

2. Анализ пролиферации клеток.

Протокол анализа MTS.

Анализ пролиферации клеток MV-4-11 проводят с применением анализа MTS (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-5-(3-карбоксиметоксифенил)-2-(4-сульфопенил)-2Н-тетразолий, внутренняя соль). Коротко, клетки MV-4-11 культивируют в среде IMDM (среде Дульбекко в модификации Искова) с добавлением 10% (об./об.) ФТС (фетальной телячьей сыворотки) при температуре 37°C, 5% CO₂ и 95% влажности. Клетки собирают, соответственно, во время периода логарифмического роста и считают гемоцитометром. Жизнеспособность клеток составляет более 90% согласно вытеснению трипанового синего. Концентрации клеток MV-4-11 доводят 1,2×10⁵ клеток/мл полной средой. Добавляют 100 мкл суспензии клеток в 96-луночные планшеты (трижды для каждой концентрации клеток), конечная плотность клеток составляет 1,2×10⁴ клеток/лунку. На следующий день растворяют тестируемое соединение с ДМСО в качестве исходного раствора. Распределяют 5 мкл исходного раствора в 1 мл культуральной среды и добавляют 25 мкл среды для лекарственного средства в 96-луночные планшеты. После серийного разведения культуральной средой, конечная концентрация соединения составляет 0, 0,03, 0,1, 0,3, 1, 3, 10, 30, 100 нМ. Планшеты культивируют в течение 3 дней, затем измеряют с помощью анализа MTS. Добавляют раствор PMS (метосульфата феназина) к раствору MTS (1:20) непосредственно перед добавлением в культуральный планшет, содержащий клетки. Пипетируют 20 мкл объединенного раствора MTS/PMS в каждую лунку 96-луночного аналитического планшета, содержащего 100 мкл клеток в культуральной среде. Инкубируют планшет в течение 1-4 ч при 37°C в увлажненной атмосфере 5% CO₂. Записывают абсорбцию при 490 нм с применением микропланшетного спектрофотометра (Envision®, PerkinElmer). Данные выравнивают с применением GraphPad 5,0 и получают значения IC50.

Результаты.

Результаты активности пролиферации клеток представлены в следующей табл. 4.

Таблица 4. Результаты активности пролиферации клеток

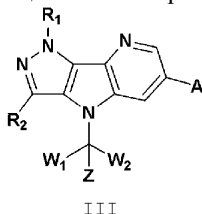
Соединения	MV-4-11 IC50/nM	Соединения	MV-4-11 IC50/nM
Соединение 1	0,89	15 Соединение	25,12
Соединение 2	0,72	16 Соединение	3,60
Соединение 3	6,06	17 Соединение	12,69
Соединение 4	3,13	18 Соединение	3,93
Соединение 5	1,24	19 Соединение	7,17
Соединение 6	1,10	21 Соединение	0,77
Соединение 7	0,70	23 Соединение	0,83
Соединение 7-2	1,11	24 Соединение	5,00
Соединение 8	31,59	25 Соединение	8,25
Соединение 9	5,01	26 Соединение	0,91
Соединение 10	33,99	28 Соединение	10,48
Соединение 11	7,66	29 Соединение	24,68
Соединение 12	10,50	34 Соединение	2,16
Соединение 13	1,15	35 Соединение	15,49

В табл. 4 показано, что соединение настоящего изобретения оказывает превосходное ингибирующее действие на клетки лейкоза MV-4-11.

Более того, соединение настоящего изобретения оказывает превосходное ингибирующее действие на разные раковые клетки, такие как клетки рака легких, раковые клетки других лейкозов, раковые клетки миеломы, клетки рака пищевода и клетки рака яичников, где клетки рака легких включают, но не ограничиваются ими, клетки рака легких NCI-H526, клетки рака легких NCI-H146, клетки рака легких NCI-H820, клетки рака легких DMS53, клетки рака легких NCI-H446 и подобные; раковые клетки лейкоза включают, но не ограничены ими, раковые клетки лейкоза NB4, раковые клетки лейкоза JJN-3, раковые клетки лейкоза Kasumi-1, раковые клетки лейкоза OCI-AML3, раковые клетки лейкоза THP-1 и подобные; раковые клетки миеломы, но не ограничены ими, раковые клетки миеломы NCI-H929, раковые клетки миеломы KMS-11 и подобные; клетки рака пищевода включают, но не ограничены ими, клетки рака пищевода COLO-680, клетки рака пищевода KYSE-150, клетки рака пищевода KYSE-270, клетки рака пищевода KYSE-410, клетки рака пищевода KYSE-70, клетки рака пищевода OE19, клетки рака пищевода T.Tn, клетки рака пищевода TE-1 и подобные; клетки рака яичников включают, но не ограничены ими, клетки рака яичников RMG-I, клетки рака яичников OVCAR-4 и подобные.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. А соединение формулы III, его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер

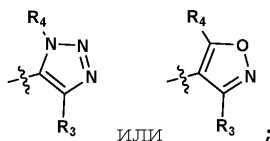


где R₁ выбирают из водорода; или -C₁₋₆алкила; где указанный -C₁₋₆алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями и указанный заместитель представляет собой дейтерий;

R₂ выбирают из -C₁₋₆алкила; -COOR₂₁; -CONR₂₁R₂₂; -NR₂₁COR₂₂; или -NR₂₁SO₂R₂₂; где указанный -C₁₋₆алкил необязательно замещен 1 заместителем и указанный заместитель независимо выбирают из -OH или -NH₂;

каждый из R₂₁ и R₂₂ в каждом случае независимо выбирают из водорода; или -C₁₋₃алкила;

A выбирают из



каждый из R₃ и R₄ в каждом случае представляет собой -C₁₋₃алкил; где указанный -C₁₋₃алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями и указанный заместитель представляет собой дейтерий;

W₁ выбирают из -C₁₋₆алкила; 6-членного гетероцикла, содержащего 1 гетероатом, O; и указанный -C₁₋₆алкил или 6-членный гетероцикл независимо необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, и указанный каждый заместитель в каждом случае представляет собой галоген;

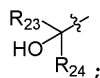
W₂ выбирают из фенила; 5-членного гетероарила, содержащего 2 гетероатома N и O; 6-членного гетероарила, содержащего 1 гетероатом N; где указанный фенил, 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил независимо необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, и указанный каждый заместитель в каждом случае выбирают из галогена, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси пропокси или изопропокси;

Z представляет собой водород.

2. Соединение формулы III, его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер по п.1, где R₁ является метилом.

3. Соединение формулы III, его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер по п.1 или 2, где

R₂ представляет собой

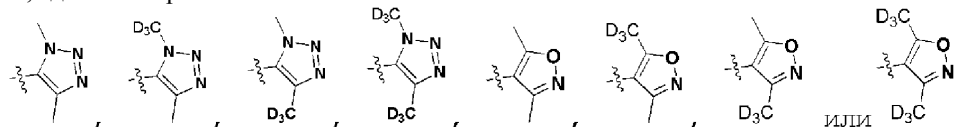


каждый из R₂₃ и R₂₄ в каждом случае представляет собой -C₁₋₃алкил.

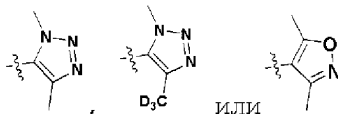
4. Соединение формулы III, его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер по любому из пп.1-3, где R₂ является



5. Соединение формулы III, его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер по любому из пп.1-4, где A выбирают из



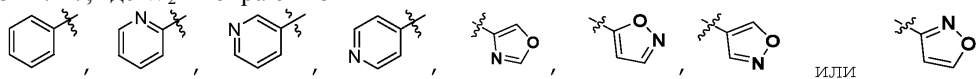
6. Соединение формулы III, его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер по любому из пп.1-4, где A независимо выбирают из



7. Соединение формулы III, его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер по любому из пп.1-6, где W₁ выбирают из -CH₂CH₂CF₃ или

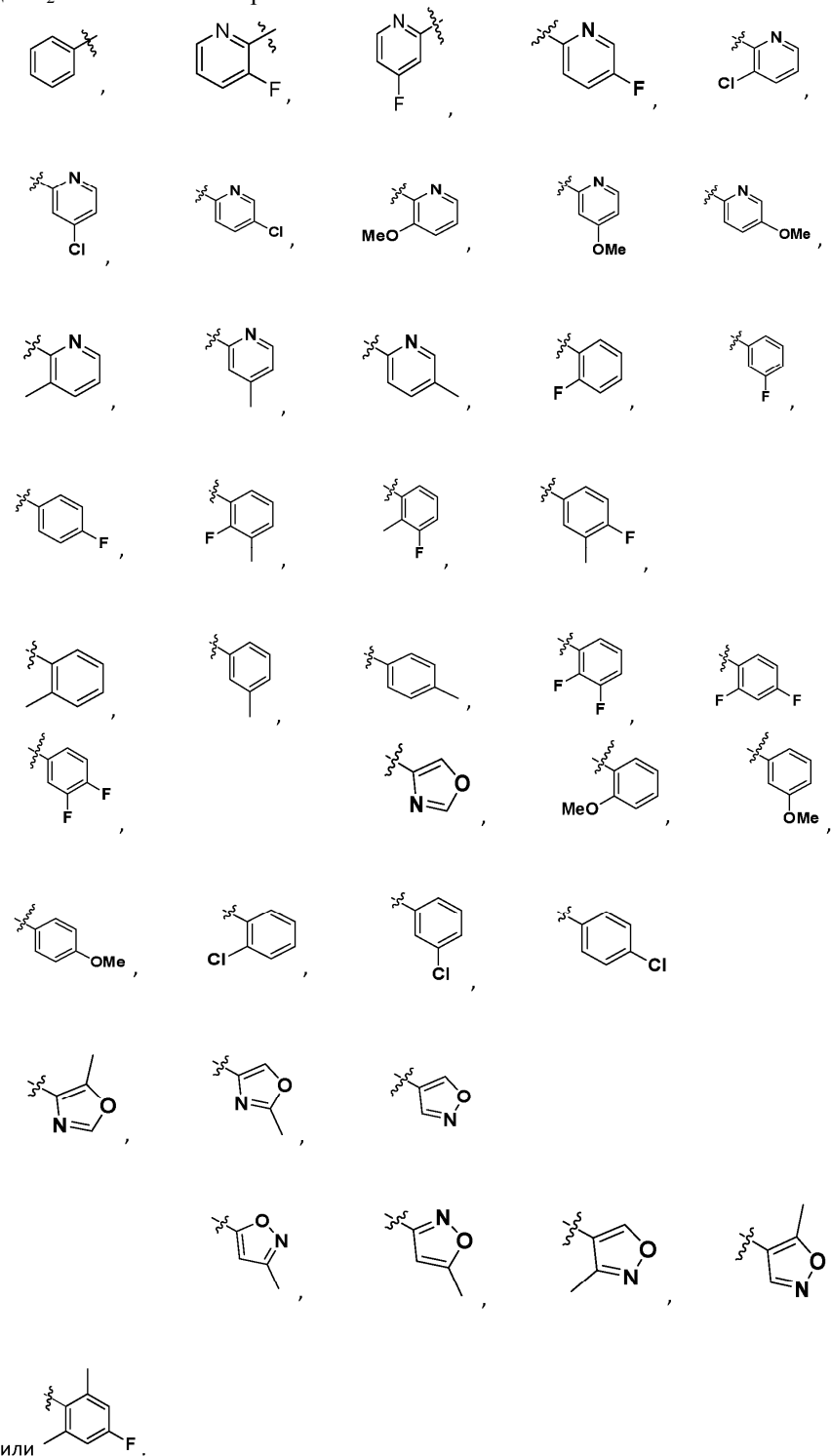


8. Соединение формулы III, его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер по любому из пп.1-7, где W_2 выбирают из



и каждый из которых в каждом случае независимо необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, и каждый из заместителей в каждом случае выбирают из -F, -Cl, метила или метокси.

9. Соединение формулы III, его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер по любому из пп.1-8, где W_2 независимо выбирают из

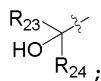


10. Соединение формулы III, его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер по любому из пп.1-9, где Z является водородом.

11. Соединение формулы III, его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер по п.1, где

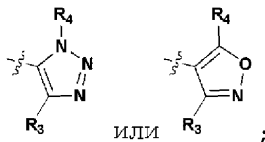
R₁ является -C₁₋₆алкилом;

R₂ является



каждый из R₂₃ и R₂₄ в каждом случае является -C₁₋₃алкилом;

A является



каждый из R₃ и R₄ в каждом случае выбирают из -C₁₋₃алкила или -C₁₋₃алкила, замещенного 1, 2 или 3 дейтериями;

W₁ выбирают из -C₁₋₆алкила, замещенного -F, или 6-членного гетероцикла, содержащего 1 гетероатом, выбранный из O;

W₂ выбирают из фенила; 5-членного гетероарила, содержащего 2 гетероатома N и O; или 6-членного гетероарила, содержащего 1 гетероатом N; и каждый из которых в каждом случае независимо необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, и каждый из заместителей в каждом случае выбирают из -F, -Cl, -Br, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси;

Z представляет собой водород.

12. Соединение формулы III, его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер по п.11, где,

R₁ является -C₁₋₃алкилом;

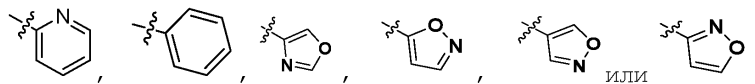
каждый из R₂₃ и R₂₄ в каждом случае является -C₁₋₃алкилом;

каждый из R₃ и R₄ в каждом случае выбирают из -C₁₋₃алкила или -C₁₋₃алкила, замещенного 1, 2 или 3 дейтериями;

W₁ представляет собой -C₁₋₃алкил, замещенный -F, или



W₂ выбирают из



и независимо необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, и каждый из заместителей в каждом случае выбирают из -F, -Cl, -Br, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси;

Z представляет собой водород.

13. Соединение формулы III, его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер по п.12, где

R₁ выбирают из метила, этила, пропила или изопропила;

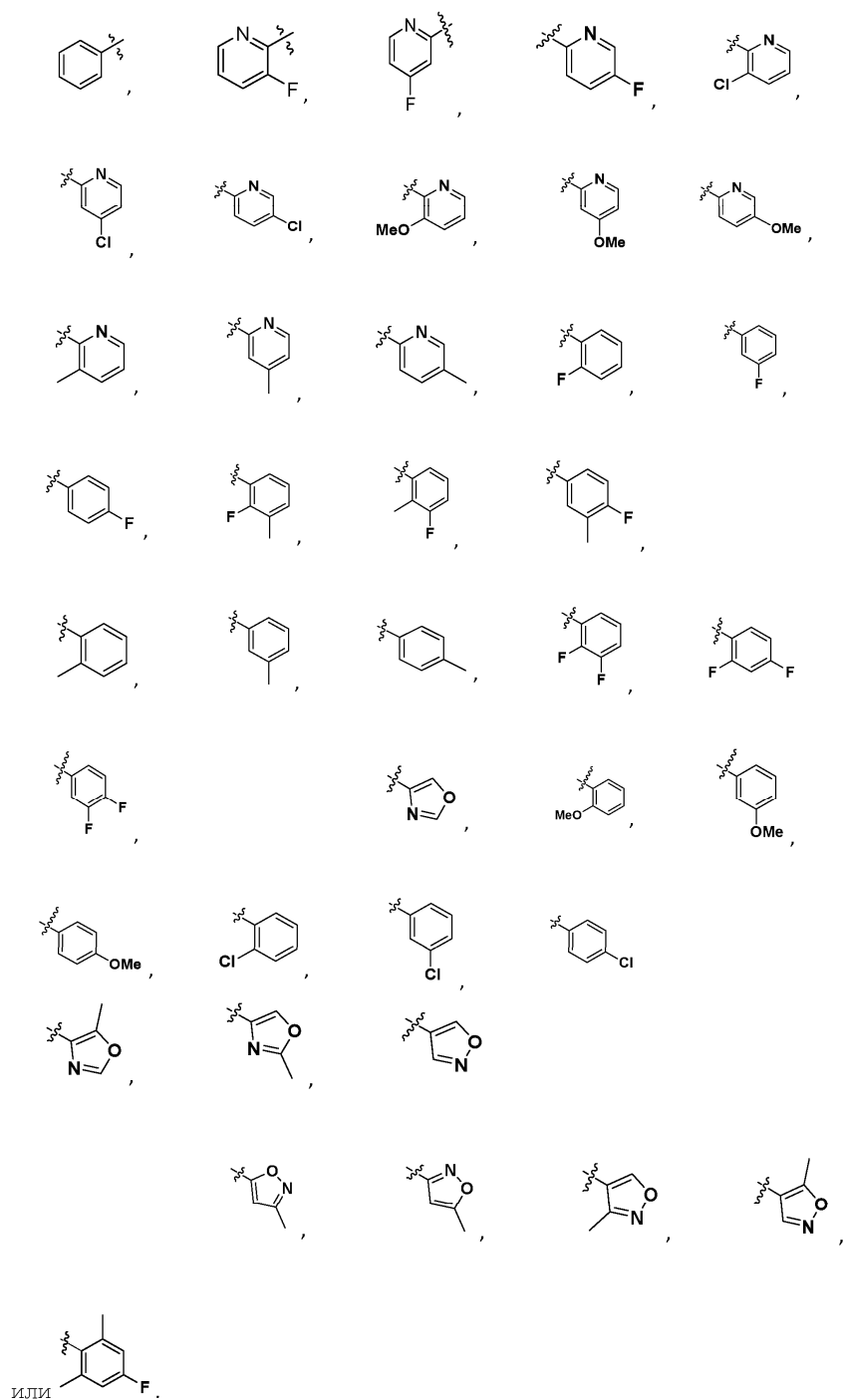
каждый из R₂₃ или R₂₄ в каждом случае выбирают из метила, этила, пропила или изопропила;

каждый из R₃ и R₄ в каждом случае выбирают из метила, этила, пропила, изопропила, метила, замещенного дейтерием, этила, замещенного дейтерием, пропила, замещенного дейтерием или изопропила, замещенного дейтерием;

W₁ выбирают из -CH₂CH₂CF₃ или



W₂ выбирают из



14. Соединение формулы III, его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер по п.13, где R_1 является метилом;
 R_2 является



каждый из R_3 и R_4 в каждом случае независимо выбирают из $-CH_3$ или $-CD_3$.

15. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер, где соединением является

62	2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-(3-фторпиридин-2-ил) (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) метил) -1-метил-1,4-дигидропиразоло [3',4':4,5] пирроло [3,2-b] пиридин-3-ил) пропан-2-ол;
63	2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(3-метилпиридин-2-ил) (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) метил) -1,4-дигидропиразоло [3',4':4,5] пирроло [3,2-b] пиридин-3-ил) пропан-2-ол;
64	2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-(3-метоксипиридин-2-ил) (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) метил) -1-метил-1,4-дигидропиразоло [3',4':4,5] пирроло [3,2-b] пиридин-3-ил) пропан-2-ол;
89	2-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-4-(3-метилпиридин-2-ил) (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) метил) -1,4-дигидропиразоло [3',4':4,5] пирроло [3,2-b] пиридин-3-ил) пропан-2-ол;
104	2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-фенилбутил) -1,4-дигидропиразоло [3',4':4,5] пирроло [3,2-b] пиридин-3-ил) пропан-2-ол;
106	2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-(3-фторпиридин-2-ил) бутил) -1,4-дигидропиразоло [3',4':4,5] пирроло [3,2-b] пиридин-3-ил) пропан-2-ол;
111	2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(4,4,4-трифтор-1-(оксазол-4-ил) бутил) -1,4-дигидропиразоло [3',4':4,5] пирроло [3,2-b] пиридин-3-ил) пропан-2-ол;
117	2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(2-метилоксазол-4-ил) (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) метил) -1,4-дигидропиразоло [3',4':4,5] пирроло [3,2-b] пиридин-3-ил) пропан-2-ол;
126	(S)-2-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-4-(фенил (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) метил) -1,4-дигидропиразоло [3',4':4,5] пирроло [3,2-b] пиридин-3-ил) пропан-2-ол;
127	2-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) (о-толил) метил) -1,4-дигидропиразоло [3',4':4,5] пирроло [3,2-b] пиридин-3-ил) пропан-2-ол;
132	6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) метил) -1,4-дигидропиразоло [3',4':4,5] пирроло [3,2-b] пиридин-3-карбоксамид;

133	6- (1, 4-диметил-1Н-1, 2, 3-триазол-5-ил) -N, 1-диметил-4- (фенил (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) метил) -1, 4-дигидропиразоло [3', 4' : 4, 5] пирроло [3, 2-b] пиридин-3-карбоксамид;
134	6- (1, 4-диметил-1Н-1, 2, 3-триазол-5-ил) -N, N, 1-триметил-4- (фенил (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) метил) -1, 4-дигидропиразоло [3', 4' : 4, 5] пирроло [3, 2-b] пиридин-3-карбоксамид;
208	(S) -2- (6- (1, 4-диметил-1Н-1, 2, 3-триазол-5-ил) -1-метил-4- (фенил (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) метил) -1, 4-дигидропиразоло [3', 4' : 4, 5] пирроло [3, 2-b] пиридин-3-ил) пропан-2-ол;
209	2- (6- (1, 4-диметил-1Н-1, 2, 3-триазол-5-ил) -1-метил-4- (4, 4, 4-трифтор-1- (3-метилпиридин-2-ил) бутил) -1, 4-дигидропиразоло [3', 4' : 4, 5] пирроло [3, 2-b] пиридин-3-ил) пропан-2-ол;
211	2- (6- (3, 5-диметилизоксазол-4-ил) -4- ((3-фторпиридин-2-ил) (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) метил) -1-метил-1, 4-дигидропиразоло [3', 4' : 4, 5] пирроло [3, 2-b] пиридин-3-ил) пропан-2-ол;
234	2- (6- (1, 4-диметил-1Н-1, 2, 3-триазол-5-ил) -1-метил-4- (фенил (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) метил) -1, 4-дигидропиразоло [3', 4' : 4, 5] пирроло [3, 2-b] пиридин-3-ил) пропан-2-амин;
235	3- (6- (1, 4-диметил-1Н-1, 2, 3-триазол-5-ил) -1-метил-4- (фенил (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) метил) -1, 4-дигидропиразоло [3', 4' : 4, 5] пирроло [3, 2-b] пиридин-3-ил) пентан-3-ол;
239	2- (4- ((3-Фторпиридин-2-ил) (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) метил) -1-метил-6- (1-метил-4- (метил-d3) -1Н-1, 2, 3-триазол-5-ил) -1, 4-дигидропиразоло [3', 4' : 4, 5] пирроло [3, 2-b] пиридин-3-ил) пропан-2-ол;

240	2-(6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-4-(3-фторпиридин-4-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол;
241	2-(6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-4-(4-метоксипиридин-3-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол;
243	(S)-N-(6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)метансульфонамид;
244	(S)-N-(6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)ацетамид;
258	(S)-2-(6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-4-(3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол;
259	(S)-2-(4-(3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-(метил-d3)-6-(1-метил-4-(метил-d3)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол;
265	(S)-6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-4-(3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоновая кислота;
266	(S)-6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-4-(3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксамид;

272	(S)-2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-(1-(4-фтор-2,6-диметилфенил)этил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол;
276	6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин;
278	6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-3-((метилсульфонил)метил)-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин;
280	4-((6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)метил)морфолин;
282	N-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1-метил-4-(фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)-N-(метилсульфонил)ацетамид;

16. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер по п.15, где соединением является

247	(S)-2-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол;
252	(S)-2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол;
284	(R)-2-(6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол; или
285	(R)-2-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-метил-1,4-дигидропиразоло[3',4':4,5]пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)пропан-2-ол.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы III, его фармацевтически приемлемую соль или его стереоизомер по любому из пп.1-14 или соединение, его фармацевтически приемлемую соль или его стереоизомер по п.15 или 16, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

18. Способ лечения пациента, имеющего солидную опухоль и/или опухоль крови, связанную с белками бромодомена, где указанный способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы III, его фармацевтически приемлемой соли или его стереоизомера по любому из пп.1-14 или соединения, его фармацевтически приемлемой соли или его стереоизомера по п.15 или 16; или фармацевтической композиции по п.17.

19. Способ по п.18, где указанную солидную опухоль выбирают из рака легких, рака желудочно-кишечного тракта, колоректального рака и рака яичников; опухоль крови выбирают из миеломы и/или лейкоза.

20. Способ по п.19, где рак легкого выбирают из немелкоклеточного рака легкого и мелкоклеточно-

го рака легкого; рак желудочно-кишечного тракта является раком пищевода; лейкоз выбирают из острого миелоидного лейкоза и острого лимфолейкоза; миеломой является множественная миелома.

21. Применение соединения формулы III, его фармацевтически приемлемой соли или его стереоизомера по любому из пп.1-14 или соединения, его фармацевтически приемлемой соли или его стереоизомера по п.15 или 16; или фармацевтической композиции по п.17 для лечения солидной опухоли и/или опухоли крови, связанной с белками бромодомена.

22. Применение по п.21, где солидную опухоль выбирают из рака легких, рака желудочно-кишечного тракта, колоректального рака и рака яичников; опухоль крови выбирают из миеломы и лейкоза.

23. Применение по п.22, где рак легкого выбирают из немелкоклеточного рака легкого и мелкоклеточного рака легкого; раком желудочно-кишечного тракта является рак пищевода; лейкозы выбирают из острого миелоидного лейкоза и острого лимфолейкоза; миеломой является множественная миелома.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
