

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292651** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.14

(22) Дата подачи заявки
2021.04.28

(51) Int. Cl. *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

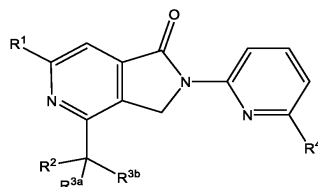
(54) АЗАЛАКТАМНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ НРК1

(31) 63/018,689
(32) 2020.05.01
(33) US
(86) PCT/IB2021/053522
(87) WO 2021/220185 2021.11.04
(71) Заявитель:
ПФАЙЗЕР ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Барбер Джойанн, Чо-Шульц Сучжин,
Дел Бел Мэттью Л, Галлего Ребекка
Энн, Хэ Минин, Джалаи Мехран,
Кания Роберт Стивен, Мактиг
Мишель Энн, Наир Саджив Кришнан,
Шмитт Энн-Мари Дехерт, Таттл
Джеймисон Брюс, Чжоу Дахуэй, Чжоу
Жу (US)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям общей формулы (I)



и их фармацевтически приемлемым солям, в которых R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} и R^4 являются такими, как определено в описании изобретения, к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения и соли, и к способам применения таких соединений, солей и композиций для лечения аномального роста клеток, включая рак.

A1

202292651

202292651

A1

РСТ/IB2021/053522

МПК:

C07D 471/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)*C07D 519/00* (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)

АЗАЛАКТАМНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ НРК1

Область техники

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы I и их фармацевтически приемлемым солям, к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения и соли, и к их применениям. Соединения, соли и композиции по настоящему изобретению представляют собой ингибиторы НРК1 (гемопоэтическая киназа-предшественник 1) и как таковые их можно применять для усиления активации иммунной системы при лечении или улучшении состояния при расстройствах, относящихся к аномальной пролиферации клеток, таких как рак, и улучшении вакцинотерапии.

Уровень техники

Гемопоэтическая киназа-предшественник 1 (НРК1), также известная как митоген-активируемая протеинкиназа-киназа-киназа-киназа 1 (MAP4K1), является представителем Ste20-подобного семейства серин/треонинкиназ млекопитающих, которые действуют через сигнальные пути JNK и ERK. НРК1 в основном экспрессируется в гемопоэтических органах и клетках (например, Т-клетках, В-клетках и дендритных клетках), что предполагает потенциальное участие НРК1 в регуляции передачи сигналов в линиях гемопоэтических клеток, включая лимфоциты. (Shui, et al., “Hematopoietic progenitor kinase 1 negatively regulates T cell receptor signaling and T cell-mediated immune responses”, Nature Immunology 8, 84-91 (2006)).

Например, стимуляция Т-клеточного рецептора (TCR) вызывает фосфорилирование тирозина 379 НРК1 и его перемещение на плазматическую мембрану. Ферментативная активация НРК1 сопровождается фосфорилированием регуляторных сайтов в петле активации киназы НРК1. Полная активация НРК1 зависит от аутофосфорилирования треонина 165 и фосфорилирования протеинкиназой D (PKD) серина 171 (Arnold et al., “Activation of Hematopoietic Progenitor Kinase 1 Involves Relocation, Autophosphorylation, and Transphosphorylation by Protein Kinase D1.”), Mol Cell Biol 25 (6), 2364–83 (2005)). НРК1-опосредованное фосфорилирование адапторного белка SLP76 в конечном итоге приводит к дестабилизации сигнального комплекса TCR,

который препятствует и ослабляет сигнальные события, происходящие далее по каскаду от киназы митоген-активированного белка (MAP), необходимые для активации и пролиферации Т-клеток. (Hernandez, et al., “The kinase activity of hematopoietic progenitor kinase 1 is essential for the regulation of T cell function”, Cell Reports 25, (1), 80-94, (2018)). Также было показано, что киназа НРК1 отрицательно регулирует передачу сигналов Т-клеток рецептором PGE_2 зависимым от РКА образом. Кроме того, сообщалось, что киназа НРК1 играет роль в: i) индуцированной активацией гибели клеток (AICD) и активации JNK; ii) регуляции активации интегрин лейкоцитарного функционально-ассоциированного антигена-1 (LFA-1) на Т-клетках путем прямой конкуренции с адаптерным белком, способствующим адгезии и дегрануляции (ADAP) за связывание SH2-домена SLP76; и iii) регуляции активации посредством передачи сигналов ядерного фактора κB (NF- κB) путем взаимодействия с ИКК- α и - β . Исследования также показали, что НРК1 негативно регулирует сигнальный путь MAP-киназы и транскрипцию AP-1 в Т-клетках. (Обзор Hernandez, et al. 2018).

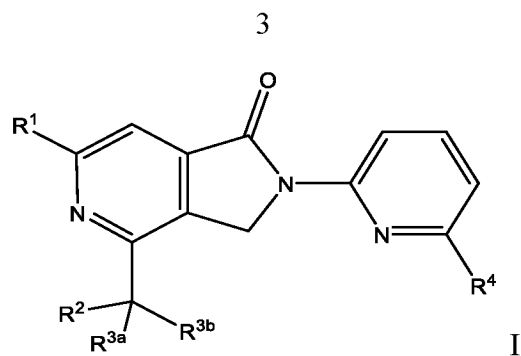
Исследования, проведенные на сегодняшний день в отношении киназ НРК1, показывают, что ингибирование НРК1 играет роль в усилении ответов дендритных и Т-клеток и, таким образом, в повышении противоопухолевого иммунитета, элиминации вируса и ответе на вакцинотерапию.

Краткое изложение сущности изобретения

В настоящем изобретении предложены, в частности, соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли. Такие соединения могут ингибировать активность киназы НРК1, воздействуя тем самым на биологические функции. Также предложены фармацевтические композиции и лекарственные средства, содержащие соединения или соли по изобретению, отдельно или в комбинации с дополнительными противораковыми терапевтическими агентами или паллиативными агентами.

В настоящем изобретении также предложены, в частности, способы получения соединений, фармацевтически приемлемых солей и композиций по изобретению и способы их применения.

В одном из воплощений изобретения предложено соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, галоген (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, галоген (C_1-C_6) алкокси, $-N(R^5)(R^6)$ или (C_3-C_6) циклоалкил, где указанные (C_1-C_6) алкил, галоген (C_1-C_6) алкил и (C_3-C_6) циклоалкил замещены 0 или 1 заместителем, который представляет собой гидроксильную, цианогруппу, (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_6) алкокси, где:

R^5 и R^6 каждый независимо представляют собой водород или (C_1-C_6) алкил, который замещен 0, 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_6) алкокси, циано и гидроксильной, или

R^5 и R^6 совместно с азотом, к которому они присоединены, образуют (4-8-членный)гетероциклоалкил, который замещен 0, 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_6) алкила, галоген (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси и галоген (C_1-C_6) алкокси;

R^2 представляет собой $N(R^7)(R^8)$, где:

R^7 и R^8 каждый независимо представляют собой водород или (C_1-C_6) алкил, который замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой галоген, (C_1-C_6) алкокси, циано или гидроксильную, или

R^7 представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, который замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой галоген, (C_1-C_6) алкокси, циано или гидроксильную; и R^8 совместно с азотом, к которому он присоединен, и совместно с R^{3a} и углеродом, к которому он присоединен, образуют (4-6-членный)гетероциклоалкил, который замещен 0, 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксильной, (C_1-C_3) алкила, галоген (C_1-C_3) алкила, (C_1-C_3) алкокси и галоген (C_1-C_3) алкокси; или

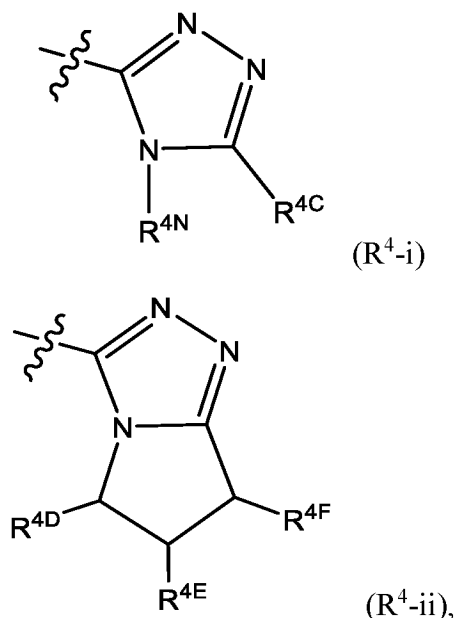
R^7 и R^8 совместно с азотом, к которому они присоединены, образуют (4-6-членный)гетероциклоалкил, который замещен 0, 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксильной, (C_1-C_6) алкила, галоген (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси и галоген (C_1-C_6) алкокси;

R^{3a} представляет собой водород или (C_1-C_3) алкил, который замещен 0 или 1

заместителем, который представляет собой гидрокси или (C₁-C₃)алкокси;

R^{3b} представляет собой водород или (C₁-C₃)алкил, при условии, что R^{3a} и R^{3b} не представляют собой оба H, когда R⁴ представляет собой (R⁴⁻ⁱ);

R⁴ представляет собой (R⁴⁻ⁱ) или (R⁴⁻ⁱⁱ):



где:

R^{4N} представляет собой (C₁-C₆)алкил, галоген(C₁-C₆)алкил или (C₃-C₆)циклоалкил, где указанный (C₁-C₆)алкил замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой гидрокси;

R^{4C} представляет собой водород, (C₁-C₆)алкил, галоген(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкокси или (C₃-C₆)циклоалкил, где указанные (C₁-C₆)алкил и галоген(C₁-C₆)алкил замещены 0 или 1 заместителем, который представляет собой гидрокси, циано или (C₁-C₆)алкокси;

R^{4D} представляет собой водород, (C₁-C₆)алкил, галоген(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкокси или (C₃-C₆)циклоалкил, где указанные (C₁-C₆)алкил и галоген(C₁-C₆)алкил замещены 0 или 1 заместителем, который представляет собой гидрокси, циано или (C₁-C₆)алкокси;

R^{4E} представляет собой водород, галоген, циано, гидрокси или (C₁-C₆)алкил; и

R^{4F} представляет собой водород, галоген, циано, гидрокси, (C₁-C₆)алкил, галоген(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкокси или (C₃-C₆)циклоалкил, где указанные (C₁-C₆)алкил и галоген(C₁-C₆)алкил замещены 0 или 1 заместителем, который представляет собой гидрокси, циано или (C₁-C₆)алкокси.

В изобретении также предложены терапевтические способы и применения,

включающие введение соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом воплощении изобретения предложен способ лечения аномального роста клеток, в частности, рака, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. Соединения по изобретению могут быть введены как отдельные агенты, или могут быть введены в комбинации с другими противораковыми терапевтическими агентами, в частности со стандартными агентами по уходу, подходящими для конкретного вида рака.

В другом воплощении изобретения предложен способ лечения аномального роста клеток, в частности, рака, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту некоторого количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с некоторым количеством дополнительного противоракового терапевтического агента, причем эти количества совместно эффективны при лечении указанного аномального роста клеток.

В другом воплощении изобретение относится к соединению по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для применения в качестве лекарственного средства, в частности, лекарственного средства для лечения рака.

В другом воплощении изобретение относится к соединению по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении аномального роста клеток, в частности, рака, у субъекта.

В другом воплощении изобретения предложено применение соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для лечения аномального роста клеток, в частности, рака, у субъекта.

В другом воплощении изобретение относится к фармацевтической композиции для применения в лечении аномального роста клеток у субъекта, нуждающегося в этом, причем такая композиция содержит соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

В еще одном воплощении изобретения предложено применение соединения формулы I, как оно описано в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения аномального роста клеток или патогенов у субъекта.

В частых воплощениях вышеуказанных соединений, способов и применений указанным аномальным ростом клеток является рак.

В некоторых воплощениях предлагаемые способы и применения обеспечивают один или более из следующих эффектов: (1) ингибирование пролиферации раковых клеток; (2) ингибирование инвазивности раковых клеток; (3) индуцирование апоптоза раковых клеток; (4) ингибирование метастазирования раковых клеток; (5) ингибирование ангиогенеза; (6) усиление ответов Т-клеток или (7) усиление ответов дендритных и В-клеток; (8) усиление противоопухолевой активности; (9) усиление вакцинотерапии и (10) усиление опосредованного иммунной системой удаления патогенов, таких как вирусы, бактерии или паразиты (например, кишечные черви).

В другом воплощении изобретение относится к способу лечения НРК1-зависимых расстройств и усиления иммунного ответа у субъекта, включающему введение субъекту соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, которое является эффективным для лечения указанного расстройства или усиления указанного иммунного ответа.

В некоторых воплощениях способы и применения, описанные в настоящем документе, дополнительно включают введение субъекту некоторого количества дополнительного противоракового терапевтического агента, вакцины, антибактериального агента, противовирусного агента или паллиативного агента, причем эти количества совместно эффективны при лечении указанного аномального роста клеток или патогенов. Каждое из описанных ниже воплощений соединений по настоящему изобретению можно объединять с одним или несколькими другими воплощениями соединений по настоящему изобретению, описанными в настоящем описании, не противоречащим варианту(ам) воплощения, с которыми их объединяют.

Следует понимать, что как предшествующее общее описание, так и последующее подробное описание являются только иллюстративными и пояснительными и не ограничивают заявленное изобретение.

Помимо этого, каждое из воплощений, описанных ниже, включает фармацевтически приемлемые соли соединений по изобретению. Соответственно, фраза «или его фармацевтически приемлемая соль» подразумевает в описании все соединения, описанные в настоящем описании.

Подробное описание

Определения и примеры

Настоящее изобретение можно легче понять посредством ссылки на следующее подробное описание предпочтительных воплощений изобретения и включенных в него примеров. Следует понимать, что используемая здесь терминология предназначена только для целей описания конкретных воплощений и не предназначена для ограничения. Кроме того, следует понимать, что, если конкретно не указано в настоящем описании, терминология в контексте настоящего описания должна иметь свое традиционное значение, известное в соответствующей области техники.

В контексте настоящего описания формы единственного числа включают формы множественного числа, если не указано иное. Например, заместитель в единственном числе включает один или более заместителей.

Термин «примерно» относится к относительному количеству и обозначает приближение плюс или минус 10% от номинального значения, к которому оно относится, и в одном воплощении означает плюс или минус 5%, в другом воплощении означает плюс или минус 2%. В области, к которой относится настоящее изобретение, данный уровень приближения является подходящим, если значение конкретно не указано как требующее более узкого диапазона.

В различных местах настоящего описания заместители соединений по изобретению описаны в группах или в диапазонах. В частности, предполагается, что настоящее изобретение включает каждую отдельную подкомбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, термин “C₁₋₆ алкил” специально предназначен для включения C₁ алкила (метила), C₂ алкила (этила), C₃ алкила, C₄ алкила, C₅ алкила и C₆ алкила.

В контексте настоящего описания термин «антагонист НРК1» или «ингибитор НРК1» представляет собой молекулу, которая снижает, ингибирует или иным образом ослабляет одну или более биологических активностей НРК1 (например, активность серин/треонинкиназы, рекрутирование в комплекс TCR при активации TCR, взаимодействие с партнером по связыванию белка, таким как SLP76). Антагонизм с использованием антагониста НРК1 не обязательно указывает на полное устранение активности НРК1. Вместо этого активность может снизиться на статистически значимую величину. Например, соединение по изобретению может снижать активность НРК1 по меньшей мере от примерно на 2,5% до примерно 100%, от примерно на 10% до примерно 90%, от примерно на 20% до примерно 70%, от примерно на 30% до примерно 60%, от примерно 40% до примерно 50% по сравнению с соответствующим

контролем. В некоторых воплощениях антагонист НРК1 снижает, ингибирует или иным образом снижает серин/треонинкиназную активность НРК1. В некоторых из этих воплощений антагонист НРК1 уменьшает, ингибирует или иным образом уменьшает НРК1-опосредованное фосфорилирование SLP76 и/или Gads. Описанные в настоящем документе соединения связываются непосредственно с НРК1 и ингибируют его киназную активность.

Изобретение, описанное в данном описании, может быть реализовано в отсутствие какого-либо элемента(ов), не описанного конкретно в настоящем описании. Так, например, в каждом случае настоящего описания любой из терминов «содержащий», «состоящий по существу из» и «состоящий из» может быть заменен любым из двух других терминов.

Термин «(C_x-C_y)алкил» в контексте настоящего описания относится к насыщенной, разветвленной или прямой алкильной группе, содержащей от x до y атомов углерода. Например, «(C₁-C₆)алкил» представляет собой алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, и включает, но не ограничивается ими, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил и *n*-гексил. Термин «(C₁-C₃)алкил» содержит от 1 до 3 атомов углерода и включен в «(C₁-C₆)алкил».

Термин «галоген(C_x-C_y)алкил» в контексте настоящего описания относится к (C_x-C_y)алкильной группе, как определено выше, причем указанная алкильная группа замещена одним или более атомом галогена. Иллюстративное число заместителей галогена составляет от 1 до 3 заместителей. Иллюстративные примеры галоген(C_x-C_y)алкила включают, но не ограничиваются ими, фторметил, фторэтил, дифторметил, дифторэтил, трифторметил и трифторэтил.

Термин «(C_x-C_y)алкокси» в контексте настоящего описания относится к (C_x-C_y)алкильной группе, как определено выше, присоединенной к родительскому молекулярному фрагменту через атом кислорода. Иллюстративные примеры (C₁-C₆)алкокси включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, *трет*-бутокси, пентилокси и гексилокси.

Термин «галоген(C_x-C_y)алкокси» в контексте настоящего описания относится к (C_x-C_y)алкоксигруппе, как определено выше, где алкоксигруппа замещена одним или более атомом галогена. Иллюстративное число заместителей галогена составляет от 1 до 3 заместителей. Иллюстративные примеры галоген(C_x-C_y)алкокси включают, но не

ограничиваются ими, фторметокси, фторэтокси, дифторметокси, дифторэтокси и трифторметокси, трифторэтокси.

В контексте настоящего описания термин «циклоалкил» относится к циклической одновалентной углеводородной группе формулы $-C_nH_{(2n-1)}$, содержащей по меньшей мере три атома углерода. «(C₃-C_y)циклоалкил» относится к циклоалкилу, содержащему от 3 до y атомов углерода. «(C₃-C₆)циклоалкил» может представлять собой моноциклическое кольцо, примеры которого включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил.

«Гетероциклоалкил» в контексте настоящего описания относится к циклоалкилу, как определено выше, в котором по меньшей мере один из атомов углерода в кольце заменен гетероатомом, выбранным из азота, кислорода и серы. В контексте настоящего описания термин «n-членный», где n представляет собой целое число, обычно описывает количество образующих кольцо атомов во фрагменте, где число образующих кольцо атомов равно n. Термин «(4-6-членный)гетероциклоалкил» означает, что гетероциклоалкильный заместитель содержит всего от 4 до 6 атомов в кольце, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом. Термин «(4-8-членный)гетероциклоалкил» означает, что гетероциклоалкильный заместитель содержит всего от 4 до 8 атомов в кольце, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом. «(6-членный)гетероциклоалкил» означает, что гетероциклоалкильный заместитель содержит всего 6 атомов в кольце, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом. «(5-членный)гетероциклоалкил» означает, что гетероциклоалкильный заместитель содержит всего 5 атомов в кольце, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом. Заместитель гетероциклоалкила может быть присоединен через атом азота, имеющий соответствующую валентность, или через любой атом углерода в кольце. Гетероциклоалкильный фрагмент может быть необязательно замещен одним или более заместителем, таким как (C₁-C₆)алкил, у атома азота, имеющего соответствующую валентность, или у любого доступного атома углерода.

Примеры гетероциклоалкильных колец включают, но не ограничиваются ими, азетидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиразолил, тетрагидрооксазинил, имидазолидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксазолидинил, тетрагидропиранил, тетрагидро-оксазолил, морфолинил и оксетанил.

«Гало» или «галоген» в контексте настоящего описания относится к атому

хлора, фтора брома или иода.

«Гидроксид» или «гидроксил» в контексте настоящего описания означает группу -ОН.

«Циано» в контексте настоящего описания означает группу -CN, которая также

может быть изображена как: $\text{---}\text{C}\equiv\text{N}$

«Пациент» или «субъект» относится к теплокровным животным, таким как, например, свиньи, коровы, куры, лошади, морские свинки, мыши, крысы, песчанки, кошки, кролики, собаки, обезьяны, шимпанзе и люди.

«Фармацевтически приемлемый» означает, что вещество или композиция должны быть химически и/или токсикологически совместимы с другими ингредиентами, входящими в состав, и/или млекопитающим, подвергаемым лечению.

Термин «терапевтически эффективное количество» в контексте настоящего описания относится к такому количеству вводимого соединения, которое в некоторой степени облегчит один или более симптомов заболевания, требующего лечения. Что касается лечения опосредованного киназой НРК1 расстройства (например, рака), терапевтически эффективное количество относится к такому количеству, которое в некоторой степени облегчает (или, например, устраняет) один или более симптомов, связанных с опосредованным киназой НРК1 заболеванием. Например, терапевтически эффективное количество относится к такому количеству, которое имеет эффект (1) уменьшения размера опухоли, (2) ингибирования (то есть до некоторой степени замедления, предпочтительно остановки) метастазирования опухоли, (3) ингибирования в некоторой степени (то есть замедления в некоторой степени, предпочтительно прекращения) роста опухоли или инвазивности опухоли и/или (4) облегчения в некоторой степени (или, предпочтительно, устранения) одного или более признаков или симптомов, связанных с раком.

Термин «лечение» в контексте настоящего описания, если не указано иное, означает обращение вспять, облегчение, подавление развития или предотвращение расстройства или состояния, к которому применяется такой термин, или одного или более симптомов такого расстройства или состояния. Термин «проведение лечения» в контексте настоящего описания, если не указано иное, относится к акту лечения, при этом «лечение» определено в настоящем описании. Термин «лечение» также включает адьювантное и неадьювантное лечение субъекта.

«Изомер» означает «стереоизомер» и «геометрический изомер», как определено ниже.

«Стереоизомер» относится к соединениям, которые имеют одним или более хиральных центров, каждый из которых может существовать в R- или S-конфигурации. Стереоизомеры включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также рацематы и их смеси.

«Геометрический изомер» относится к соединениям, которые могут существовать в цис-, транс-, анти-, противоположенной (E) и односторонней (Z) формах, а также к их смесям.

В настоящем описании термины «заместитель», «радикал» и «группа» используются взаимозаменяемо.

Если заместители описываются как «независимо выбранные» из группы, каждый экземпляр заместителя выбирается независимо от любого другого. Каждый заместитель таким образом может быть идентичен другим заместителям или отличаться от другого заместителя(ей).

Соединения

Соединения формулы I, как описано в настоящем описании, содержат ядро азалактама (2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-она), причем указанное пиррольное кольцо присоединено через его атом азота к пиридину, который замещен R⁴.

В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой (R⁴-i);

R^{4N} представляет собой (C₁-C₆)алкил или (C₃-C₆)циклоалкил; и

R^{4C} представляет собой водород или (C₁-C₃)алкил; где R¹, R², R^{3a} и R^{3b} являются такими, как определено в любом из описанных в настоящем описании воплощений.

В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой (R⁴-i), где R¹ представляет собой -N(R⁵)(R⁶) или (C₃-C₆)циклоалкил, где указанный (C₃-C₆)циклоалкил представляет собой циклопропил и замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой (C₁-C₆)алкил, где указанный (C₁-C₆)алкил представляет собой метил;

R⁵ и R⁶ каждый независимо представляют собой водород или (C₁-C₃)алкил, или

R⁵ и R⁶ совместно с азотом, к которому они присоединены, образуют (5-

членный)гетероциклоалкил, который замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой (C₁-C₆)алкил;

R² представляет собой N(R⁷)(R⁸), где R⁷ и R⁸ каждый независимо представляют собой водород или (C₁-C₆)алкил, который представляет собой метил;

R^{3a} представляет собой (C₁-C₃)алкил, который замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой (C₁-C₃)алкокси; и

R^{3b} представляет собой водород или (C₁-C₃)алкил.

В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой (R⁴-ii);

R^{4D} представляет собой водород, (C₁-C₆)алкил или галоген(C₁-C₆)алкил, где указанный (C₁-C₆)алкил замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой гидроксид;

R^{4E} представляет собой водород; и

R^{4F} представляет собой водород, (C₁-C₆)алкил или галоген(C₁-C₆)алкил, где указанный (C₁-C₆)алкил замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой гидроксид; и где R¹, R², R^{3a} и R^{3b} являются такими, как определено в любом из описанных в настоящем описании воплощений.

В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой (R⁴-ii), и где R¹ представляет собой -N(R⁵)(R⁶) или (C₃-C₆)циклоалкил, где указанный (C₃-C₆)циклоалкил представляет собой циклопропил и замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой (C₁-C₆)алкил, где указанный (C₁-C₆)алкил представляет собой метил;

R⁵ и R⁶ каждый независимо представляют собой водород или (C₁-C₃)алкил, или

R⁵ и R⁶ совместно с азотом, к которому они присоединены, образуют (5-членный)гетероциклоалкил, который замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой (C₁-C₆)алкил;

R² представляет собой N(R⁷)(R⁸), где R⁷ и R⁸ каждый независимо представляют собой водород или (C₁-C₆)алкил, который представляет собой метил;

R^{3a} представляет собой водород или (C₁-C₃)алкил, который замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой (C₁-C₃)алкокси; и

R^{3b} представляет собой водород или (C₁-C₃)алкил.

В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы I или его

фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой 2-метил-пирролидин-1-ил или 2(*R*)-метил-пирролидин-1-ил; и где R^2 , R^{3a} , R^{3b} и R^4 являются такими, как определено в любом из описанных в настоящем описании воплощений.

В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой $N(R^7)(R^8)$, где R^7 и R^8 каждый представляет собой водород, и где R^1 , R^{3a} , R^{3b} и R^4 являются такими, как определено в любом из описанных в настоящем описании воплощений.

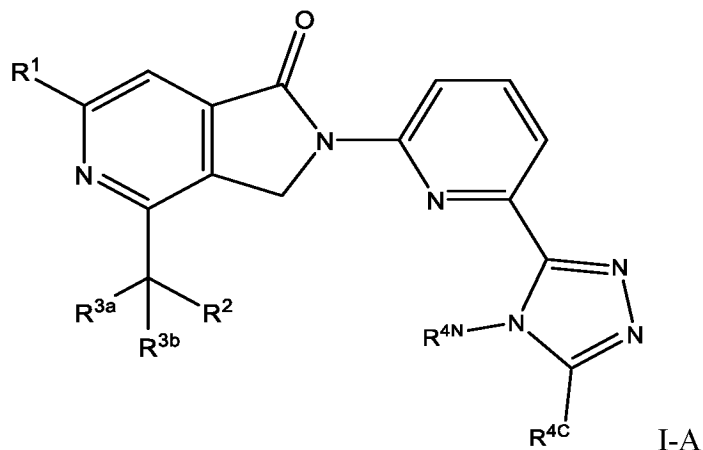
В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{3a} представляет собой (C_1-C_3) алкил, который замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой (C_1-C_3) алкокси; и где R^1 , R^2 , R^{3b} и R^4 являются такими, как определено в любом из описанных в настоящем описании воплощений.

В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{3b} представляет собой (C_1-C_3) алкил; и R^1 , R^2 , R^{3a} и R^4 являются такими, как определено в любом из описанных в настоящем описании воплощений.

В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой $N(R^7)(R^8)$, где R^7 и R^8 каждый представляет собой водород; и где R^1 , R^{3a} , R^{3b} и R^4 являются такими, как определено в любом из описанных в настоящем описании воплощений.

В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой $N(R^7)(R^8)$, где R^7 представляет собой водород; и R^8 представляет собой (C_1-C_3) алкил; и где R^1 , R^{3a} , R^{3b} и R^4 являются такими, как определено в любом из описанных в настоящем описании воплощений.

В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы I-A (соединение формулы I, где R^4 представляет собой (R^4-i)):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой $-N(R^5)(R^6)$ или (C_3-C_6) циклоалкил, где указанный (C_3-C_6) циклоалкил представляет собой циклопропил и замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой (C_1-C_6) алкил, где указанный (C_1-C_6) алкил представляет собой метил;

R^5 и R^6 каждый независимо представляют собой водород или (C_1-C_3) алкил, или

R^5 и R^6 совместно с азотом, к которому они присоединены, образуют (5-членный)гетероциклоалкил, который замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой (C_1-C_6) алкил;

R^2 представляет собой $N(R^7)(R^8)$, где R^7 и R^8 каждый независимо представляют собой водород или (C_1-C_6) алкил, который представляет собой метил;

R^{3a} представляет собой (C_1-C_3) алкил, который замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой (C_1-C_3) алкокси;

R^{3b} представляет собой водород или (C_1-C_3) алкил;

R^{4N} представляет собой (C_1-C_6) алкил или (C_3-C_6) циклоалкил; и

R^{4C} представляет собой водород или (C_1-C_3) алкил.

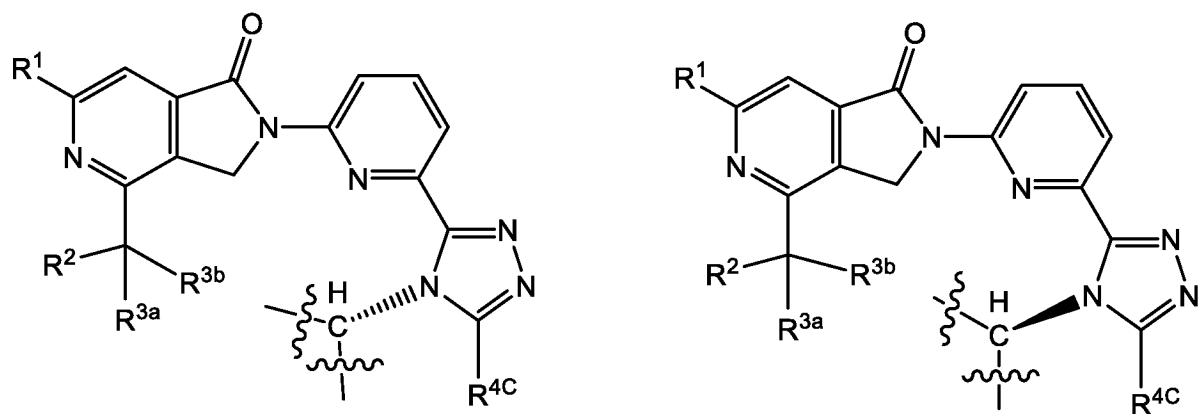
В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы I-A, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{3a} представляет собой (C_1-C_3) алкил, который замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой (C_1-C_3) алкокси; и

R^{3b} представляет собой (C_1-C_3) алкил.

В некоторых воплощениях, когда R^4 представляет собой (R^4-i) , соединение формулы I-A имеет абсолютную стереохимию, как показано в формуле I-A-i или I-A-ii:

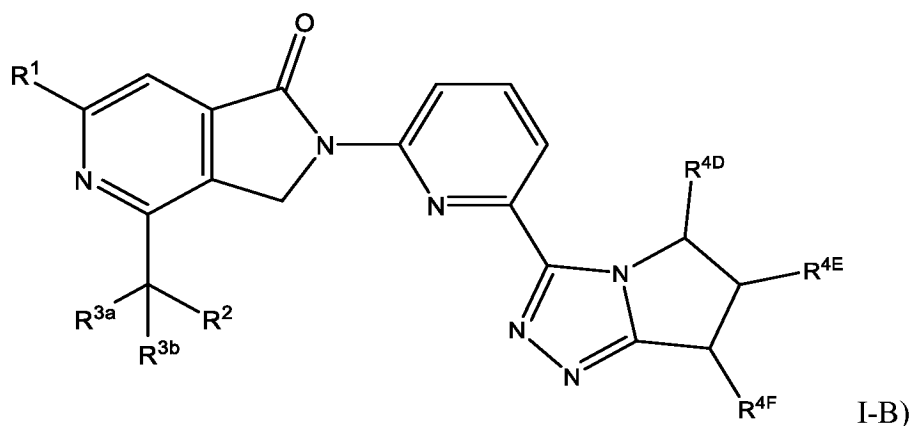
формула I-A-i

формула I-A-ii



или представляет собой их фармацевтически приемлемую соль, где R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} и R^{4C} определены в любом воплощении для формулы I-A.

В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы I-B (соединение формулы I, где R^4 представляет собой (R^{4-ii}):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой (C_1-C_6)алкил, галоген(C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси, галоген(C_1-C_6)алкокси, $-N(R^5)(R^6)$ или (C_3-C_6)циклоалкил, где указанные (C_1-C_6)алкил, галоген(C_1-C_6)алкил и (C_3-C_6)циклоалкил замещены 0 или 1 заместителем, который представляет собой гидроксид, циано, (C_1-C_6)алкил или (C_1-C_6)алкокси, где:

R^5 и R^6 каждый независимо представляют собой водород или (C_1-C_6)алкил, который замещен 0, 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_6)алкокси, циано и гидроксид или

R^5 и R^6 совместно с азотом, к которому они присоединены, образуют (4-8-членный)гетероциклоалкил, который замещен 0, 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_6)алкила, галоген(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси и галоген(C_1-C_6)алкокси;

R^2 представляет собой $N(R^7)(R^8)$, где:

R^7 и R^8 каждый независимо представляют собой водород или (C_1-C_6) алкил, который замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой галоген, (C_1-C_6) алкокси, циано или гидроксид; или

R^7 представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, который замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой галоген, (C_1-C_6) алкокси, циано или гидроксид; и R^8 совместно с азотом, к которому он присоединен, и совместно с R^{3a} и углеродом, к которому он присоединен, образуют (4-6-членный)гетероциклоалкил, который замещен 0, 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидрокси, (C_1-C_3) алкила, галоген (C_1-C_3) алкила, (C_1-C_3) алкокси или галоген (C_1-C_6) алкокси; или

R^7 и R^8 совместно с азотом, к которому они присоединены, образуют (4-6-членный)гетероциклоалкил, который замещен 0, 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидрокси, (C_1-C_6) алкила, галоген (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси и галоген (C_1-C_6) алкокси;

R^{3a} представляет собой водород или (C_1-C_3) алкил, который замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой гидроксид или (C_1-C_3) алкокси;

R^{3b} представляет собой водород или (C_1-C_3) алкил;

R^{4D} представляет собой водород, (C_1-C_6) алкил, галоген (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, галоген (C_1-C_6) алкокси или (C_3-C_6) циклоалкил, где указанные (C_1-C_6) алкил и галоген (C_1-C_6) алкил замещены 0 или 1 заместителем, который представляет собой гидроксид, циано или (C_1-C_6) алкокси;

R^{4E} представляет собой водород, галоген, циано, гидроксид или (C_1-C_6) алкил; и

R^{4F} представляет собой водород, галоген, циано, гидроксид, (C_1-C_6) алкил, галоген (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, галоген (C_1-C_6) алкокси или (C_3-C_6) циклоалкил, где указанные (C_1-C_6) алкил и галоген (C_1-C_6) алкил замещены 0 или 1 заместителем, который представляет собой гидроксид, циано или (C_1-C_6) алкокси; и где R^2 является таким, как определено в любом из описанных в настоящем описании воплощений.

В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы I-B или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой $-N(R^5)(R^6)$ или (C_3-C_6) циклоалкил, где указанный (C_3-C_6) циклоалкил замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой (C_1-C_3) алкил, где:

R^5 и R^6 каждый независимо представляют собой водород или (C_1-C_6) алкил, или

R^5 и R^6 совместно с азотом, к которому они присоединены, образуют (4-8-членный)гетероциклоалкил, который замещен 0, 1 или 2 заместители, которое представляет собой (C_1-C_6) алкил;

R^2 представляет собой $N(R^7)(R^8)$, где R^7 и R^8 каждый независимо представляют собой водород или (C_1-C_6) алкил;

R^{3a} представляет собой водород или (C_1-C_3) алкил, который замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой (C_1-C_3) алкокси;

R^{3b} представляет собой водород или (C_1-C_3) алкил;

R^{4D} представляет собой водород, (C_1-C_3) алкил, или галоген (C_1-C_3) алкил, где указанный (C_1-C_3) алкил замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой гидроксид, циано или (C_1-C_3) алкокси;

R^{4E} представляет собой водород; и

R^{4F} представляет собой водород, (C_1-C_3) алкил или галоген (C_1-C_3) алкил, где указанный (C_1-C_3) алкил замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой гидроксид.

В другом воплощении настоящего изобретения предложено соединение формулы I-B, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{3b} представляет собой водород или (C_1-C_3) алкил.

В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы I-B или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{4D} представляет собой водород, (C_1-C_3) алкил или галоген (C_1-C_3) алкил, где указанный (C_1-C_3) алкил замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой гидроксид; и где R^1 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4E} и R^{4F} являются такими, как определено в любом из описанных в настоящем описании воплощений.

В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы I-B или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{3a} представляет собой (C_1-C_3) алкил, который замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой (C_1-C_3) алкокси; и

R^{3b} представляет собой (C_1-C_3) алкил; и где R^1 , R^2 , R^{4D} , R^{4E} и R^{4F} являются такими, как определено в любом из описанных в настоящем описании воплощений.

В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы I-B или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой $-N(R^5)(R^6)$ или (C_3-C_6) циклоалкил, причем указанный (C_3-C_6) циклоалкил замещен 0 или 1 (C_1-C_3) алкилом;

R^5 и R^6 каждый независимо выбран из группы, состоящей из (C_1-C_6) алкила, или R^5 и R^6 совместно с азотом, к которому они присоединены, образуют (5-членный)гетероциклоалкил, который замещен 0 или 1 (C_1-C_6) алкилом;

R^2 представляет собой $N(R^7)(R^8)$, где R^7 и R^8 каждый представляет собой водород;

R^{3a} представляет собой водород или (C_1-C_3) алкил, где указанный (C_1-C_3) алкил замещен 0 или 1 (C_1-C_3) алкокси;

R^{3b} представляет собой водород или (C_1-C_3) алкил;

R^{4D} представляет собой водород или (C_1-C_3) алкил, где (C_1-C_3) алкил замещен 0 до 1 заместителем, выбранным из OH и F;

R^{4E} представляет собой водород; и

R^{4F} представляет собой водород или (C_1-C_3) алкил.

В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы I-B или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой $-N(R^5)(R^6)$ или циклопропил, который замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой метил;

R^5 и R^6 каждый независимо представляют собой водород или (C_1-C_3) алкил, или

R^5 и R^6 совместно с азотом, к которому они присоединены, образуют (5-членный)гетероциклоалкил, который замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой метил;

R^2 представляет собой $N(R^7)(R^8)$, где R^7 и R^8 каждый независимо представляют собой водород или метил;

R^{3a} представляет собой (C_1-C_3) алкил, который замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой (C_1-C_3) алкокси; и

R^{3b} представляет собой водород или (C_1-C_3) алкил; и где R^{4D} , R^{4E} и R^{4F} являются такими, как определено в любом из описанных в настоящем описании воплощений.

В другом воплощении изобретение относится к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, где R^4 представляет собой (R^4-ii) ;

R^{4D} представляет собой водород, (C_1-C_6) алкил или галоген (C_1-C_6) алкил, где указанный (C_1-C_6) алкил замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой гидроксид;

R^{4E} представляет собой водород; и

R^{4F} представляет собой водород, (C_1-C_6) алкил или галоген (C_1-C_6) алкил, где

указанный (C₁-C₆)алкил замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой гидроксигруппу; и где R¹, R², R^{3a} и R^{3b} являются такими, как определено в любом из описанных в настоящем описании воплощений.

В другом воплощении изобретение относится к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, где R⁴ представляет собой (R⁴-ii);

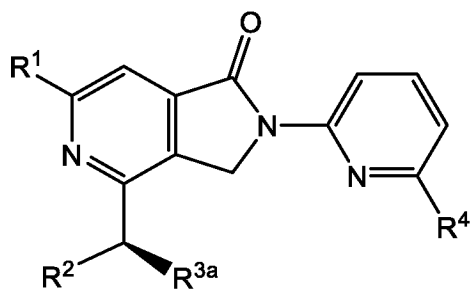
R^{4D} представляет собой водород, метил, фторметил, гидроксиметил или этил;

R^{4E} представляет собой водород; и

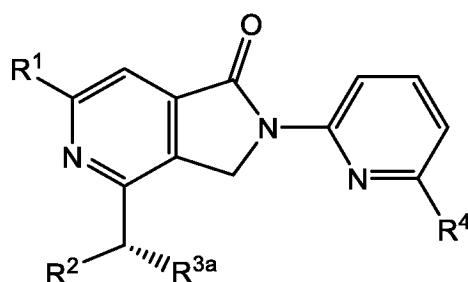
R^{4F} представляет собой водород; и где R¹, R², R^{3a} и R^{3b} являются такими, как определено в любом из описанных в настоящем описании воплощений.

В другом воплощении изобретение относится к соединениям формулы I или их фармацевтически приемлемым солям, имеющим специфическую стереохимию в отношении ориентации R², R^{3a} и R^{3b}, когда R^{3a} отличен от R^{3b}. Например, когда R^{3b} представляет собой водород (R^{3b} отсутствует), соединения формулы I будут выглядеть следующим образом:

формула I(R)



формула I(S)



где R¹, R^{3a} и R⁴ являются такими, как определено в любом из описанных в настоящем описании воплощений.

В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы I(R) или формулы I(S), или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R¹ представляет собой -N(R⁵)(R⁶) или циклопропил, который замещен 1 заместителем, который представляет собой метил;

R⁵ и R⁶ каждый независимо представляют собой водород или (C₁-C₃)алкил, или

R⁵ и R⁶ совместно с азотом, к которому они присоединены, образуют (5-членный)гетероциклоалкил, который замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой метил;

R² представляет собой N(R⁷)(R⁸), где R⁷ и R⁸ каждый независимо представляют собой водород или метил;

R^{3a} представляет собой (C_1-C_3) алкил, который замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой (C_1-C_3) алкокси;

R^{3b} представляет собой водород;

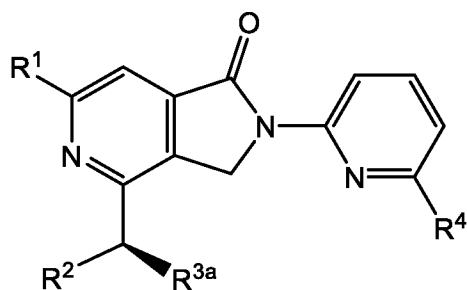
R^4 представляет собой (R^4-ii) ;

R^{4D} представляет собой водород, метил, фторметил, гидроксиметил или этил;

R^{4E} представляет собой водород; и

R^{4F} представляет собой водород или метил.

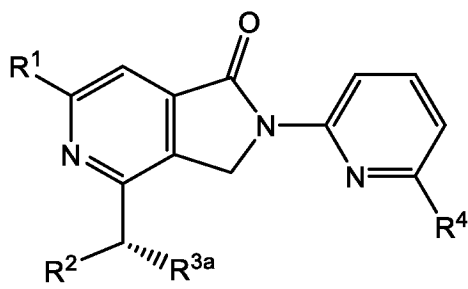
В еще одном воплощении изобретение относится к соединениям формулы I(R) или их фармацевтически приемлемым солям, где R^{3b} представляет собой водород (R^{3b} отсутствует):



формула I(R),

и где R^1 , R^{3a} и R^4 являются такими, как определено в любом из описанных в настоящем описании воплощений.

В еще одном воплощении изобретение относится к соединениям формулы I(S) или их фармацевтически приемлемым солям, где R^{3b} представляет собой водород (R^{3b} отсутствует):



где R^1 , R^{3a} и R^4 являются такими, как определено в любом из описанных в настоящем описании воплощений.

В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы I-B или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой 5-метил-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил, (5R)-5-метил-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил, (5S)-5-метил-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил, 5-этил-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил, (5S)-5-этил-6,7-дигидро-5H-

пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил или (5*R*)-5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил, где указанный метил замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой F или OH, и где R¹, R², R^{3a} и R^{3b} являются такими, как определено в любом из описанных в настоящем описании воплощений.

В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы I-B или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой (5*S*)-5-метил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил или (5*S*)-5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил, где указанный метил замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой F или OH, и где R¹, R², R^{3a} и R^{3b} являются такими, как определено в любом из описанных в настоящем описании воплощений.

Каждое из воплощений, описанных в настоящем описании в отношении формулы I, также применимо к соединениям формул I-A-i, I-A-ii, I-B-i и I-B-ii.

В другом воплощении изобретения предложено соединение, где указанное соединение представляет собой: 4-[1-аминопропил]-2-{6-[5-метил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он;

4-[1-аминоэтил]-2-{6-5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он;

4-[1-аминоэтил]-2-{6-[5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он;

4-[1-аминоэтил]-2-{6-[5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он;

4-[1-аминопропил]-2-{3-[5-метил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]фенил}-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он; или

4-[1-амино-2-метоксиэтил]-6-(1-метилциклопропил)-2-{6-[5-метил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он; или его фармацевтически приемлемая соль.

Например, соединение по изобретению представляет собой соединение, которое представляет собой 4-[(1*R*)-1-аминопропил]-2-{6-[(5*S*)-5-метил-6,7-дигидро-5*H*-

пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он;

4-[(1*R*)-1-аминоэтил]-2-{6-[(5*S*)-5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он;

4-[(1*S*)-1-аминоэтил]-2-{6-[(5*S*)-5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он;

4-[(1*R*)-1-аминоэтил]-2-{6-[(5*S*)-5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он;

4-[(1*R*)-1-аминопропил]-2-{3-[(5*S*)-5-метил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]фенил}-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он;

4-[(1*R*)-1-амино-2-метоксиэтил]-6-(1-метилциклопропил)-2-{6-[(5*S*)-5-метил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он; или

4-[(1*S*)-1-амино-2-метоксиэтил]-6-(1-метилциклопропил)-2-{6-[(5*S*)-5-метил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он; или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом воплощении изобретение относится к соединениям формулы I или их фармацевтически приемлемым солям, где указанные соединения представляют собой соединения формулы I(*R*) или соединения формулы I(*S*), имеющие специфическую стереохимию в отношении ориентации R^2 , R^{3a} и R^{3b} , когда R^{3a} отличен от R^{3b} .

В другом воплощении изобретение относится к соединению, которое представляет собой 4-[(1*R*)-1-аминопропил]-2-{6-[(5*S*)-5-метил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом воплощении изобретение относится к соединению, которое представляет собой 4-[(1*R*)-1-аминоэтил]-2-{6-[(5*S*)-5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом воплощении изобретение относится к соединению, которое

представляет собой 4-[(1*S*)-1-аминоэтил]-2-{6-[(5*S*)-5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1-он, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте изобретения предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений, приведенных в настоящем описании в качестве примеров, или его фармацевтически приемлемая соль.

Соединения по изобретению являются селективными в отношении киназы НРК1.

«Фармацевтическая композиция» относится к смеси одного или более соединений, описанных в настоящем описании, или их фармацевтически приемлемой соли, сольвату, гидрату или пролекарству в качестве активного ингредиента и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя или эксципиента. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит два или более фармацевтически приемлемых носителя и/или эксципиента.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция дополнительно содержит по меньшей мере один дополнительный противораковый терапевтический агент или паллиативный агент. В некоторых таких воплощениях по меньшей мере один дополнительный агент представляет собой противораковый терапевтический агент, как описано ниже. В некоторых таких воплощениях комбинация обеспечивает аддитивное, большее, чем аддитивное, или синергетическое противораковое действие.

В одном из воплощений изобретения предложен способ лечения аномального роста клеток у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом воплощении изобретения предложен способ лечения аномального роста клеток у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту некоторого количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с некоторым количеством дополнительного терапевтического агента (например, противоракового терапевтического агента), причем эти количества совместно эффективны при лечении указанного аномального роста клеток.

В частых воплощениях способов, представленных в настоящем описании, аномальный рост клеток представляет собой рак. Соединения по изобретению могут

быть введены в виде отдельных агентов или могут быть введены в комбинации с другими противораковыми терапевтическими агентами, в частности со стандартными агентами для лечения, подходящими для конкретного рака.

В некоторых воплощениях предложенные способы приводят к одному или более из следующих эффектов: (1) ингибирование пролиферации раковых клеток; (2) ингибирование инвазивности раковых клеток; (3) индуцирование апоптоза раковых клеток; (4) ингибирование метастазирования раковых клеток; (5) ингибирование ангиогенеза; (6) усиление ответов Т-клеток; (7) усиление ответов дендритных и В-клеток; (8) усиление противоопухолевой активности; (9) усиление вакцинотерапии и (10) усиление опосредованного иммунной системой удаления патогенов, таких как вирусы, бактерии, черви.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения у субъекта расстройства, опосредованного активностью НРК1-киназы, такого как некоторые виды рака, включающий введение субъекту соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, которое эффективно для лечения указанного расстройства.

Если не указано иное, все ссылки в настоящем описании на соединения по изобретению включают ссылки на его соли, сольваты, гидраты и комплексы и на его сольваты, гидраты и комплексы солей, включая их полиморфы, стереоизомеры и изотопно меченые варианты.

Соединения по изобретению могут существовать в форме фармацевтически приемлемых солей, таких как, например, соли присоединения кислоты и соли присоединения основания соединений формулы I, представленных в настоящем описании. В контексте настоящего описания термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства исходного соединения. Фраза «фармацевтически приемлемая(ые) соль(и)» в контексте настоящего описания, если не указано иное, включает соли кислотных или основных групп, которые могут присутствовать в соединениях формулы I, описанных в настоящем описании.

Например, соединения по изобретению, которые являются основными по своей природе, способны образовывать широкий спектр солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Хотя такие соли должны быть фармацевтически приемлемыми для введения животным, на практике часто желательно

сначала выделить соединение по изобретению из реакционной смеси в виде фармацевтически неприемлемой соли, а затем просто превратить последнюю обратно в соединение в виде свободного основания путем обработки щелочным реагентом и последующего превращения последнего свободного основания в фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты. Соли присоединения кислоты основных соединений по изобретению могут быть получены обработкой основного соединения по существу эквивалентным количеством выбранной минеральной или органической кислоты в среде водного растворителя или в подходящем органическом растворителе, таком как метанол или этанол. После выпаривания растворителя получают желаемую твердую соль. Желаемую кислую соль также можно осадить из раствора свободного основания в органическом растворителе путем добавления к раствору подходящей минеральной или органической кислоты.

Кислоты, которые могут быть использованы для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты основных соединений, являются такими, которые образуют нетоксичные соли присоединения кислоты, т.е. соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, такие как соли гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, ацетат, лактат, салицилат, цитрат, кислый цитрат, тартрат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, *n*-толуолсульфонат и памоат [т.е. 1,1'-метилен-бис(2-гидрокси-3-нафтоат)].

Примеры солей включают, но не ограничиваются ими, соли ацетат, акрилат, бензолсульфонат, бензоат (например, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксibenзоата и метоксибензоат), бикарбонат, бисульфат, бисульфита, битартрат, борат, бромид, бутин-1,4-диоат, эдетат кальция, камзилат, карбонат, хлорид, капроат, каприлат, клавуланат, цитрат, деканоат, дигидрохлорид, дигидрогенфосфат, эдетат, эдислят, эстолат, эзилат, этилсукцинат, формиат, фумарат, глюкепнат, глюконат, глутамат, гликолят, гликоллиларсанилат, гептаноат, гексин-1,6-диоат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, γ -гидроксibuтират, иодид, изобутират, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метафосфат, метансульфонат, метилсульфат, моногидрофосфат, мукат, напсилат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, нитрат, олеат, оксалат, памоата (эмбонат), пальмитат, пантотенат, фенилацетаты, фенилбутират,

фенилпропионат, фталат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, пропансульфонат, пропионат, пропионат, пироглицинат, пироглицинат, салицилат, стеарат, субацетат, суберат, сукцинат, сульфат, сульфат, сульфит, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтилодод и валерата.

Иллюстративные примеры подходящих солей включают органические соли, полученные из аминокислот, таких как глицин и аргинин, аммиака, первичных, вторичных и третичных аминов и циклических аминов, таких как пиперидин, морфолин и пиперазин, и неорганические соли, полученные из натрия, кальция, калия, магния, марганца, железа, меди, цинка, алюминия и лития.

Соединения по изобретению, которые включают основной фрагмент, такой как аминокислота, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с различными аминокислотами в дополнение к упомянутым выше кислотам.

Те соединения по изобретению, которые являются кислыми по своей природе, способны образовывать основные соли с различными фармакологически приемлемыми катионами. Примеры таких солей включают соли щелочных или щелочноземельных металлов и, в частности, соли натрия и калия. Все эти соли получают обычными способами. Химические основания, которые используются в качестве реагентов для получения фармацевтически приемлемых солей оснований по изобретению, представляют собой основания, которые образуют нетоксичные соли оснований с кислыми соединениями по изобретению. Эти соли могут быть получены любым подходящим способом, например обработкой свободной кислоты неорганическим или органическим основанием, таким как амин (первичный, вторичный или третичный), гидроксид щелочного металла или гидроксид щелочноземельного металла или тому подобное. Эти соли также могут быть получены обработкой соответствующих кислых соединений водным раствором, содержащим желаемые фармакологически приемлемые катионы, и последующим выпариванием полученного раствора до сухого состояния, предпочтительно при пониженном давлении. В качестве альтернативы они также могут быть получены путем смешивания низших алканольных растворов кислых соединений и желаемого алкоксида щелочного металла вместе с последующим выпариванием полученного раствора до сухого состояния тем же способом, что и ранее. В любом случае предпочтительно использовать стехиометрические количества реагентов для обеспечения полноты реакции и максимального выхода желаемого конечного продукта.

Химические основания, которые могут быть использованы в качестве реагентов

для получения фармацевтически приемлемых солей оснований соединений по изобретению, которые являются кислыми по своей природе, представляют собой те, которые образуют нетоксичные соли основания с такими соединениями. Такие нетоксичные соли основания включают, но не ограничиваются ими, соли, полученные из таких фармакологически приемлемых катионов, как катионы щелочных металлов (например, калия и натрия) и катионов щелочноземельных металлов (например, кальция и магния), аммония или аддитивные соли водорастворимого амина, такие как N-метилглюкамин-(меглюмин) и низший алканоламмоний, и другие соли основания фармацевтически приемлемых органических аминов.

Могут также образовываться гемисоли кислот и оснований, например, гемисульфатные и гемикальциевые соли.

Обзор подходящих солей см. в Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley VCH, 2002). Способы получения фармацевтически приемлемых солей соединений по изобретению известны специалистам в данной области техники.

Соли по изобретению могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники. Фармацевтически приемлемая соль соединений по изобретению может быть легко получена путем смешивания вместе растворов соединения и желаемой кислоты или основания, в зависимости от ситуации. Соль может осаждаться из раствора и ее можно собрать фильтрованием или можно выделить путем выпаривания растворителя. Степень ионизации в соли может варьироваться от полностью ионизированной до почти неионизированной.

Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что соединения по изобретению в форме свободного основания, имеющие функциональные группы оснований, могут быть превращены в соли присоединения кислоты путем обработки стехиометрическим избытком соответствующей кислоты. Соли присоединения кислоты соединений по изобретению могут быть обратно превращены в соответствующее свободное основание обработкой стехиометрическим избытком подходящего основания, такого как карбонат калия или гидроксид натрия, обычно в присутствии водного растворителя и при температуре между примерно 0°C и 100°C. Форма свободного основания может быть выделена обычными способами, такими как экстракция органическим растворителем. Кроме того, соли присоединения кислоты соединений по изобретению могут быть заменены за счет использования преимущества

различной растворимости солей, летучести или кислотности кислот или путем обработки ионообменной смолой с соответствующим содержанием. Например, на обмен может влиять реакция соли соединений изобретения с небольшим стехиометрическим избытком кислоты с более низким pK , чем кислотный компонент исходной соли. Это превращение обычно проводят при температуре от примерно 0°C до точки кипения растворителя, используемого в качестве среды для процедуры. Подобные обмены возможны с солями присоединения оснований, как правило, посредством формы свободного основания.

Соединения по изобретению могут существовать как в несольватированной, так и в сольватированной формах. Когда растворитель или вода прочно связаны, комплекс будет иметь четко определенную стехиометрию, не зависящую от влажности. Однако, когда растворитель или вода слабо связаны, как в канальных сольватах и гигроскопичных соединениях, содержание воды/растворителя будет зависеть от влажности и условий сушки. В таких случаях нестехиометрия будет нормой. Термин «сольват» в контексте настоящего описания используется для описания молекулярного комплекса, включающего соединение по изобретению и одну или более молекул фармацевтически приемлемого растворителя, например, этанола. Термин «гидрат» используется, когда растворителем является вода. Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с настоящим изобретением включают гидраты и сольваты, в которых растворитель кристаллизации может быть изотопно замещен, например, D_2O , d_6 -ацетон, d_6 -DMSO.

Также в объем изобретения включены такие комплексы, как клатраты, комплексы включения лекарственного средства-хозяина, в которых, в отличие от вышеупомянутых сольватов, лекарственное средство и хозяин присутствуют в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Также включены комплексы лекарственного средства, содержащие два или более органических и/или неорганических компонента, которые могут находиться в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Образовавшиеся комплексы могут быть ионизированными, частично ионизированными или неионизированными. Обзор таких комплексов см. в *J Pharm Sci*, 64 (8), 1269-1288 Haleblan (August 1975), содержание указанного источника полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

Настоящее изобретение также относится к пролекарствам соединений формулы I, представленных в настоящем описании. Таким образом, некоторые производные

соединений по изобретению, которые могут иметь небольшую фармакологическую активность или не иметь ее, при введении пациенту могут быть превращены в соединения по изобретению, например, путем гидролитического расщепления. Такие производные называются «пролекарствами». Дополнительную информацию об использовании пролекарств можно найти в Pro Drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella) и «Bioreversible Carriers in Drug Design», Pergamon Press, 1987 (изд. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association), содержание указанных источников полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

Пролекарства в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены, например, путем замены соответствующих функциональных групп, присутствующих в соединениях по изобретению, некоторыми фрагментами, известными специалистам в данной области техники как «пролекарственные группировки», как описано, например, в «Design of Prodrugs» Н Bundgaard (Elsevier, 1985), раскрытие которой полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

Некоторые неограничивающие примеры пролекарств по изобретению включают:

(i) когда соединение содержит функциональную группу карбоновой кислоты (COOH), ее сложный эфир, например, замену водорода на (C₁-C₈)алкил;

(ii) когда соединение содержит спиртовую функциональную группу (OH), ее простой эфир, например, путем замены водорода на (C₁-C₆)алканоилоксиметил или группу фосфатного эфира; а также

(iii) когда соединение содержит первичную или вторичную аминогруппу (-NH₂ или NHR, где R не является H), его амид, например, путем замены одного или обоих атомов водорода подходящей метаболически лабильной группой, такой как амид, карбамат, мочевины, фосфонат, сульфонат и т.д.

Дополнительные примеры замещающих групп в соответствии с приведенными выше примерами и примеры других типов пролекарств можно найти в вышеупомянутых ссылках.

Наконец, некоторые соединения по изобретению могут сами действовать как пролекарства других соединений по изобретению.

Также в объем изобретения включены метаболиты соединений формулы I, как описано в настоящем описании, т.е. соединения, образующиеся *in vivo* при введении

лекарственного средства.

Представленные в настоящем описании соединения формулы I могут иметь асимметричные атомы углерода. Связи углерод-углерод соединений по изобретению могут быть изображены здесь сплошной линией (—), сплошным клином (▴) или пунктирным клином (⋯). Использование сплошной линии для обозначения связей с асимметричными атомами углерода означает, что включены все возможные стереоизомеры (например, определенные энантиомеры, рацемические смеси и т. д.) при этом атоме углерода. Использование сплошного или пунктирного клина для изображения связей с асимметричными атомами углерода означает, что предполагается включить только показанный стереоизомер. Возможно, что соединения по изобретению могут содержать более одного асимметричного атома углерода. В этих соединениях использование сплошной линии для обозначения связей с асимметричными атомами углерода означает, что должны быть включены все возможные стереоизомеры, а также присоединенный стереоцентр. Например, если не указано иное, предполагается, что соединения по изобретению могут существовать в виде энантиомеров и диастереомеров или в виде рацематов и их смесей. Использование сплошной линии для изображения связей с одним или более асимметричными атомами углерода в соединении по изобретению и использование сплошного или пунктирного клина для изображения связей с другими асимметричными атомами углерода в том же соединении означает, что смесь диастереомеров присутствует.

Соединения по изобретению, которые имеют хиральные центры, могут существовать в виде стереоизомеров, таких как рацематы, энантиомеры или диастереомеры.

Стереоизомеры соединений формулы I в данном описании могут включать *цис*- и *транс*-изомеры, оптические изомеры, такие как (R) и (S)-энантиомеры, диастереомеры, геометрические изомеры, поворотные изомеры, атропоизомеры, конформационные изомеры и таутомеры соединений по изобретению, включая соединения, проявляющие более одного типа изомерии; и их смеси (такие как рацематы и диастереомерные пары).

Также включены соли присоединения кислоты или основания, в которых противоион является оптически активным, например, D-лактат или L-лизин, или рацемическим, например, DL-тарtrat или DL-аргинин.

При кристаллизации любого рацемата возможны кристаллы двух различных

типов. Первый тип представляет собой упомянутое выше рацемическое соединение (истинный рацемат), в котором образуется одна гомогенная форма кристалла, содержащая оба энантиомера в эквимольных количествах. Второй тип представляет собой рацемическую смесь или конгломерат, где две формы кристаллов образуются в эквимольных количествах, каждая из которых включает единственный энантиомер.

Соединения по изобретению могут проявлять явления таутомерии и структурной изомерии. Например, соединения могут существовать в нескольких таутомерных формах, включая енольную и иминную форму, а также кето- и енаминную форму, а также их геометрические изомеры и смеси. Все такие таутомерные формы входят в объем соединений по изобретению. Таутомеры существуют в виде смесей таутомерного набора в растворе. В твердой форме обычно преобладает один таутомер. Хотя может быть описан один таутомер, настоящее изобретение включает все таутомеры представленных соединений формулы I.

Помимо этого, некоторые из соединений по изобретению могут образовывать атропоизомеры (например, замещенные биарилы). Атропоизомеры представляют собой конформационные стереоизомеры, которые возникают, когда вращение вокруг простой связи в молекуле предотвращается или значительно замедляется в результате стерических взаимодействий с другими частями молекулы, а заместители на обоих концах одинарной связи несимметричны. Взаимное превращение атропоизомеров происходит достаточно медленно, чтобы их можно было разделить и выделить в заданных условиях. Энергетический барьер для термической рацемизации может определяться стерическими препятствиями для свободного вращения одной или более связей, образующих хиральную ось.

Обычные методы получения/выделения индивидуальных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC) или сверхтекучей критической хроматографии (SFC).

В качестве альтернативы, рацемат (или рацемический предшественник) может быть подвергнут взаимодействию с подходящим оптически активным соединением, например, спиртом, или, в случае, когда соединение содержит кислотный или основной фрагмент, кислотой или основанием, таким как винная кислота или 1-фенилэтиламин. Полученную диастереомерную смесь можно разделить хроматографией и/или

фракционной кристаллизацией, и один или оба диастереоизомера превратить в соответствующий чистый энантиомер(ы) способами, хорошо известными специалистам в данной области техники.

Хиральные соединения по изобретению (и их хиральные предшественники) могут быть получены в энантиомерно обогащенной форме с использованием хроматографии, обычно HPLC, на асимметричной смоле с подвижной фазой, состоящей из углеводорода, обычно гептана или гексана, содержащего от 0 до 50% изопропилового спирта, обычно от 2 до 20% и от 0 до 5% алкиламина, обычно 0,1% диэтиламина. Концентрация элюата дает обогащенную смесь.

Стереοизомерные конгломераты могут быть разделены обычными методами, известными специалистам в данной области техники; см., например, "Stereochemistry of Organic Compounds" E.L. Eliel (Wiley, New York, 1994), раскрытие которой полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

Энантиοмерная чистота соединений, описанных в настоящем документе, может быть описана с точки зрения энантиοмерного избытка (ee), который указывает на степень, в которой образец содержит один энантиοмер в большем количестве, чем другой. Рацемическая смесь имеет ee 0%, в то время как отдельный полностью чистый энантиοмер имеет ee 100%. Точно так же диастереοмерная чистота может быть описана в терминах диастереοмерного избытка (de).

Настоящее изобретение также включает соединения, меченные изотопами, которые идентичны соединениям, указанным в одной из представленных формул I, но с тем фактом, что один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе.

Меченые изотопами соединения по изобретению, как правило, могут быть получены обычными способами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными описанным в настоящем описании, с использованием соответствующего меченого изотопами реагента вместо немеченого реагента, используемого в других случаях.

Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как, но не ограничиваясь ими, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl . Некоторые изотопно-меченые соединения по изобретению, например те, в

которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , можно использовать в анализах распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Изотопы трития, т.е. ^3H , и углерода-14, т.е. ^{14}C , особенно предпочтительны из-за простоты их получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^2H , может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение требований к дозировке, и, следовательно, в некоторых обстоятельствах может быть предпочтительным. Меченые изотопами соединения по изобретению, как правило, могут быть получены путем проведения процедур, описанных на схемах и/или в примерах и получениях ниже, путем замены реагента, не меченого изотопом, реагентом, меченым изотопом.

Соединения по изобретению, предназначенные для фармацевтического применения, можно вводить в виде кристаллических или аморфных продуктов или их смесей. Их можно получить, например, в виде твердых прессованных масс, порошков или пленок такими способами, как осаждение, кристаллизация, сушка вымораживанием, сушка распылением или сушка выпариванием. Для этой цели можно использовать микроволновую или радиочастотную сушку. Соединения по изобретению могут существовать в континууме твердых состояний в диапазоне от полностью аморфного до полностью кристаллического. Термин «аморфный» относится к состоянию, в котором материал не имеет дальнего порядка на молекулярном уровне и, в зависимости от температуры, может проявлять физические свойства твердого тела или жидкости. Обычно такие материалы не дают отчетливых рентгенограмм и, хотя и проявляют свойства твердого тела, более формально описываются как жидкости. При нагревании происходит переход от твердых к жидким свойствам, который характеризуется изменением состояния, как правило, второго порядка («стеклянный переход»). Термин «кристаллический» относится к твердой фазе, в которой материал имеет правильную упорядоченную внутреннюю структуру на молекулярном уровне и дает отчетливую рентгенограмму с определенными пиками. Такие материалы при достаточном нагревании также будут проявлять свойства жидкости, но переход от твердого состояния к жидкому характеризуется фазовым переходом, как правило, первого порядка («температура плавления»).

Соединения формулы I могут также существовать в мезоморфном состоянии (мезофаза или жидкий кристалл) при воздействии на них подходящих условий.

Мезоморфное состояние является промежуточным между истинным кристаллическим состоянием и истинным жидким состоянием (расплавом или раствором). Мезоморфизм, возникающий в результате изменения температуры, описывается как «термотропный», а возникающий в результате добавления второго компонента, такого как вода или другой растворитель, — как «лиотропный». Соединения, которые могут образовывать лиотропные мезофазы, описываются как «амфифильные» и состоят из молекул, имеющих ионные (такие как COO^-Na^+ , $\text{-COO}^-\text{K}^+$ или $\text{-SO}_3^-\text{Na}^+$) или неионные (такие как $\text{-N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$) полярные головные группы. Для получения дополнительной информации см. Crystals and the Polarizing Microscope by N. H. Hartshorne and A. Stuart, 4th Edition (Edward Arnold, 1970).

Соединения формулы I могут проявлять полиморфизм и/или один или более видов изомерии (например, оптическую, геометрическую или таутомерную изомерию). Соединения формулы I также могут быть мечены изотопами. Такое изменение неявно для соединений формулы I, определенных как таковые посредством ссылки на их структурные особенности, и, следовательно, входящих в объем настоящего изобретения.

Терапевтические способы и применения

В изобретении дополнительно предложены терапевтические способы и применения, включающие введение соединений по изобретению или их фармацевтически приемлемых солей отдельно или в комбинации с другими терапевтическими агентами или паллиативными агентами.

В одном из воплощений настоящее изобретение относится к способу лечения аномального роста клеток у субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В частых воплощениях аномальный рост клеток представляет собой рак.

В другом воплощении изобретение относится к способу лечения рака у субъекта, включающему введение субъекту некоторого количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с некоторым количеством дополнительного противоракового терапевтического агента, причем эти количества вместе эффективны при лечении указанного рака.

Соединения по изобретению включают соединения формулы I как описано в настоящем описании, или их фармацевтически приемлемые соли.

В еще одном воплощении изобретение относится к способу ингибирования пролиферации раковых клеток у субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом воплощении изобретение относится к способу ингибирования инвазивности раковых клеток у субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом воплощении изобретения предложен способ, вызывающий гибель раковых клеток у субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном воплощении изобретения предложен способ усиления вакцинотерапии у млекопитающего, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества вакцины и дополнительно включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном воплощении изобретения предложен способ улучшения способности иммунной системы уничтожать вирусную инфекцию, бактериальную инфекцию или патоген (включая паразитических червей) у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В изобретении предложен способ усиления удаления патогенов, опосредованного иммунной системой, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемой соли. Способ включает введение соединения по изобретению в виде монотерапии или в комбинации с другими агентами для лечения инфекции или патогена.

Описанные в настоящем документе соединения находят применение для ингибирования активности киназы НРК1. НРК1, также называемая митоген-активируемой протеинкиназой киназой киназой киназой 1 или MAP4K1, является представителем подсемейства киназ зародышевого центра Ste20-подобных серин/треонинкиназ. Киназа НРК1 функционирует как MAP4K, фосфорилируя и активируя белки MAP3K, включая MEKK1, MLK3 и TAK1, что приводит к активации MAPK Jnk.

Полинуклеотиды и полипептиды НРК1 известны в данной области техники (Hu et al. (1996) *Genes Dev.* 10: 2251-2264, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки). Полипептиды НРК1 содержат множество консервативных структурных мотивов. Полипептиды НРК1 содержат аминоконцевой домен Ste20-подобной киназы, который охватывает аминокислотные остатки 17-293, которые включают АТФ-связывающий сайт из аминокислотных остатков 23-46. За киназным доменом следуют четыре богатых пролином (PR) мотива, которые служат сайтами связывания для SH3-содержащих белков, таких как CrkL, Grb2, HIP-55, Gads, Nek и Crk. Четыре мотива PR охватывают аминокислотные остатки 308-407, 394-402, 432-443 и 468-477 соответственно. НРК1 фосфорилируется и активируется в ответ на стимуляцию TCR или BCR. TCR- и BCR-индуцированное фосфорилирование тирозина в положении 381, расположенном между PR1 и PR2, опосредует связывание с SLP-76 в Т-клетках или BLNK в В-клетках через домен SLP-76 или BLNK SH2 и требуется для активации киназы. Домен гомологии цитрона, обнаруженный на С-конце НРК1, приблизительно охватывающий остатки 495-800, может действовать как регуляторный домен и может участвовать в макромолекулярных взаимодействиях.

Описанные в настоящем документе соединения связываются непосредственно с НРК1 и ингибируют его киназную активность. В некоторых воплощениях описанные в настоящем описании соединения уменьшают, ингибируют или иным образом уменьшают НРК1-опосредованное фосфорилирование SLP76 и/или Gads. Раскрытые в настоящем описании соединения могут быть или не быть специфическим ингибитором НРК1. Специфический ингибитор НРК1 снижает биологическую активность НРК1 на величину, которая статистически больше, чем ингибирующее действие ингибитора на любой другой белок (например, другие серин/треонинкиназы). В некоторых воплощениях описанные в настоящем описании соединения специфически ингибируют серин/треонинкиназную активность НРК1.

Описанные в настоящем документе соединения могут быть использованы в способе ингибирования НРК1. Такие способы включают приведение НРК1 в контакт с эффективным количеством соединения, описанного в настоящем документе. Термин «приведение в контакт» означает приведение соединения в достаточно близкую близость к выделенному ферменту НРК1 или клетке, экспрессирующей НРК1 (например, Т-клетке, В-клетке, дендритной клетке), так что соединение способно связываться с НРК1 и ингибировать его активность. Соединение может быть приведено

в контакт с НРК1 *in vitro* или *in vivo* путем введения соединения субъекту.

Любой способ, известный в данной области техники для измерения киназной активности НРК1, может быть использован для определения того, была ли ингибирована НРК1, включая анализ киназы *in vitro*, иммуноблоты с антителами, специфичными к фосфорилированным мишеням НРК1, таким как SLP76 и Gads, или измерение последующего биологического действия активности киназы НРК1, такого как привлечение белков 14-3-3 к фосфорилированным SLP7 и Gads, высвобождение комплекса SLP76-Gads-14-3-3 из LAT-содержащих микрокластеров или активация Т- или В-клеток.

Описанные в настоящем документе соединения можно использовать для лечения НРК1-зависимого расстройства. Используемый здесь термин «НРК1-зависимое расстройство» представляет собой патологическое состояние, при котором активность НРК1 необходима для возникновения или поддержания патологического состояния.

Описанные в настоящем документе соединения также находят применение для усиления иммунного ответа у нуждающегося в этом субъекта. Такие способы включают введение эффективного количества описанного в настоящем документе соединения (т.е. любого из соединений формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, метаболита или производного). Термин «усиление иммунного ответа» относится к улучшению любого иммуногенного ответа на антиген. Неограничивающие примеры улучшения иммуногенного ответа на антиген включают усиленное созревание или миграцию дендритных клеток, усиленную активацию Т-клеток (например, Т-клеток CD4, Т-клеток CD8), усиленную пролиферацию Т-клеток (например, Т-клеток CD4, Т-клеток CD8), усиленную пролиферацию В-клеток, повышенную выживаемость Т-клеток и/или В-клеток, улучшенную презентацию антигена антигенпрезентирующими клетками (например, дендритными клетками), улучшенный клиренс антигена, увеличение продукции цитокинов Т-клетками (например, интерлейкин-2), повышенную устойчивость к иммуносупрессии, индуцированной простагландином E2 или аденозином, и повышенную праймирующую и/или цитолитическую активность Т-клеток CD8. В некоторых воплощениях Т-клетки CD8 у субъекта характеризуются повышенным праймированием, активацией, пролиферацией и/или цитолитической активностью по сравнению с состоянием до введения соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли,

пролекарства, метаболита или производного. В некоторых воплощениях праймирование Т-клеток CD8 характеризуется повышенной экспрессией CD44 и/или повышенной цитолитической активностью в Т-клетках CD8. В некоторых воплощениях активация Т-клеток CD8 характеризуется повышенной частотой IFN γ ⁺ Т-клеток CD8. В некоторых воплощениях Т-клетка CD8 представляет собой антигенспецифическую Т-клетку.

В некоторых воплощениях антигенпрезентирующие клетки у субъекта имеют усиленное созревание и активацию по сравнению с тем, что было до введения соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, метаболита или производного. В некоторых воплощениях антигенпрезентирующие клетки представляют собой дендритные клетки. В некоторых воплощениях созревание антигенпрезентирующих клеток характеризуется повышенной частотой CD83⁺ дендритных клеток. В некоторых воплощениях активация антигенпрезентирующих клеток характеризуется повышенной экспрессией CD80 и CD86 на дендритных клетках.

Вовлечение TCR приводит к активации HPK1, который функционирует как негативный регулятор пути ответа AP-1, индуцированного TCR. Считается, что HPK1 негативно регулирует активацию Т-клеток, уменьшая постоянство сигнальных микрокластеров путем фосфорилирования SLP76 по Ser376 (Di Bartolo et al. (2007) JEM 204:681-691) и Gads по Thr254, что приводит к рекрутированию белков 14-3-3, которые связываются с фосфорилированными SLP76 и Gads, высвобождая комплекс SLP76-Gads-14-3-3 из LAT-содержащих микрокластеров, что приводит к дисфункции Т-клеток, включая анергию и истощение (Lasserre et al. (2011).) J Cell Biol 195(5):839-853). Термин «дисфункция» в контексте иммунной дисфункции относится к состоянию сниженного иммунного ответа на антигенную стимуляцию. Этот термин включает общие элементы как истощения, так и/или анергии, при которых может происходить распознавание антигена, но последующий иммунный ответ неэффективен для контроля инфекции или роста опухоли.

В контексте настоящего описания термин «дисфункциональный» также включает рефрактерность или невосприимчивость к распознаванию антигена, в частности, нарушенную способность транслировать распознавание антигена в последующие эффекторные функции Т-клеток, такие как пролиферация, продукция цитокинов (например, IL-2, гамма-IFN) и/или уничтожение клеток-мишеней.

Термин «анергия» относится к состоянию невосприимчивости к антигенной стимуляции, возникающему в результате неполных или недостаточных сигналов, доставляемых через Т-клеточный рецептор (например, увеличение внутриклеточного Са в отсутствие gas-активации). Анергия Т-клеток также может возникать при стимуляции антигеном в отсутствие костимуляции, в результате чего клетка становится невосприимчивой к последующей активации антигеном даже в контексте костимуляции. Состояние невосприимчивости часто может быть преодолено присутствием Интерлейкина-2. Анергические Т-клетки не подвергаются клональной экспансии и/или не приобретают эффекторные функции.

Термин «истощение» относится к истощению Т-клеток как состоянию дисфункции Т-клеток, которое возникает из-за устойчивой передачи сигналов TCR, которая возникает во время многих хронических инфекций и рака. Оно отличается от анергии тем, что возникает не из-за неполной или недостаточной передачи сигналов, а из-за устойчивой передачи сигналов. Истощение определяется плохой эффекторной функцией, устойчивой экспрессией ингибирующих рецепторов и состоянием транскрипции, отличным от состояния функциональных эффекторных клеток или Т-клеток памяти. Истощение препятствует оптимальному контролю инфекции и опухолей. Истощение может быть результатом как внешних негативных регуляторных путей (например, иммунорегуляторных цитокинов), так и внутренних негативных регуляторных (костимулирующих) путей клетки (PD-1, B7-H3, B7-H4 и т. д.).

«Усиление функции Т-клеток» означает индуцировать, вызывать или стимулировать Т-клетки, чтобы они имели устойчивую или усиленную биологическую функцию, или обновлять, или реактивировать истощенные или неактивные Т-клетки. Примеры усиления функции Т-клеток включают: повышенную секрецию цитокинов (например, гамма-интерферона, IL-2, IL-12 и TNFα), повышенную пролиферацию, повышенную чувствительность к антигенам (например, клиренс вирусов, патогенов или опухолей) по сравнению с такими уровнями до вмешательства и повышенную продукцию эффекторных гранул Т-клетками CD8, такими как гранзим В.

Соответственно, описанные в настоящем описании соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, метаболиты или производные применимы для лечения расстройств, связанных с дисфункцией Т-клеток. «Расстройство, связанное с дисфункцией Т-клеток» представляет собой расстройство или состояние Т-клеток, характеризующееся сниженной реакцией на антигенную

стимуляцию. В конкретном воплощении расстройство, связанное с дисфункцией Т-клеток, представляет собой расстройство, которое специфически связано с повышенной киназной активностью НРК1. В другом воплощении расстройство, связанное с дисфункцией Т-клеток, представляет собой расстройство, при котором Т-клетки являются анергическими или имеют сниженную способность секретировать цитокины, пролиферировать или осуществлять цитолитическую активность. В конкретном аспекте сниженная реактивность приводит к неэффективному контролю над патогеном или опухолью, экспрессирующей иммуноген. Примеры расстройств, связанных с дисфункцией Т-клеток, характеризующихся дисфункцией Т-клеток, включают неразрешенную острую инфекцию, хроническую инфекцию и опухолевый иммунитет.

Таким образом, описанные в настоящем описании соединения могут быть использованы для лечения состояний, при которых желательна повышенная иммуногенность, например, для повышения иммуногенности опухоли для лечения рака. «Иммуногенность» относится к способности конкретного вещества вызывать иммунный ответ. Опухоли являются иммуногенными, и усиление иммуногенности опухоли способствует удалению опухолевых клеток за счет иммунного ответа.

«Опухолевый иммунитет» относится к процессу, при котором опухоли избегают иммунного распознавания и очистки. Таким образом, как терапевтическая концепция, опухолевый иммунитет «лечится», когда такое уклонение ослабляется, а опухоли распознаются и атакуются иммунной системой. Примеры распознавания опухоли включают связывание с опухолью, уменьшение опухоли и удаление опухоли.

В одном аспекте в настоящем описании предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, метаболита или производного. В некоторых воплощениях у субъекта имеется меланома. Меланома может быть на ранней или поздней стадии. В некоторых воплощениях у субъекта имеется колоректальный рак. Колоректальный рак может быть на ранней или поздней стадии. В некоторых воплощениях у субъекта имеется немелкоклеточный рак легкого. Немелкоклеточный рак легкого может быть на ранней или поздней стадии. В некоторых воплощениях у субъекта имеется рак поджелудочной железы. Рак поджелудочной железы может быть на ранней или поздней стадии. В некоторых воплощениях у субъекта имеется гематологическое злокачественное новообразование. Гематологическое злокачественное новообразование может быть на

ранней или поздней стадии. В некоторых воплощениях у субъекта имеется рак яичников. Рак яичников может быть на ранней или поздней стадии. В некоторых воплощениях у субъекта имеется рак молочной железы. Рак молочной железы может быть на ранней стадии или на поздней стадии. В некоторых воплощениях у субъекта имеется почечно-клеточная карцинома. Почечно-клеточная карцинома может быть на ранней стадии или на поздней стадии. В некоторых воплощениях рак характеризуется повышенным уровнем Т-клеточной инфильтрации.

В некоторых воплощениях лечение приводит к устойчивому ответу у субъекта после прекращения лечения. «Устойчивый ответ» относится к устойчивому эффекту снижения роста опухоли после прекращения лечения. Например, размер опухоли может оставаться таким же или меньшим по сравнению с размером в начале фазы введения.

Описанные в настоящем описании способы лечения могут привести к частичному или полному ответу. В контексте настоящего описания термин «полный ответ» или «CR» относится к исчезновению всех поражений-мишеней; «частичный ответ» или «PR» относится по меньшей мере к 30-процентному уменьшению суммы самых длинных диаметров (SLD) поражений-мишеней, принимая в качестве эталона базовый уровень SLD; и «стабильное заболевание» или «SD» не относится ни к достаточному уменьшению поражений-мишеней, чтобы квалифицировать их как PR, ни к достаточному увеличению, чтобы квалифицировать как PD, принимая в качестве эталона наименьшее SLD с момента начала лечения. В контексте настоящего описания термин «общая частота ответа» (ORR) относится к сумме частоты полного ответа (CR) и частоты частичного ответа (PR).

Описанные в настоящем описании способы лечения могут привести к увеличению выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости субъекта, которому вводили антагонист НРК1. Используемый здесь термин «выживаемость без прогрессирования» (PFS) относится к периоду времени во время и после лечения, в течение которого заболевание, подвергаемое лечению (например, рак), не усиливается. Выживаемость без прогрессирования может включать количество времени, в течение которого у пациентов наблюдался полный или частичный ответ, а также количество времени, в течение которого у пациентов наблюдалась стабилизация заболевания.

В контексте настоящего описания термин «общая выживаемость» относится к проценту субъектов в группе, которые, вероятно, будут живы после определенного

периода времени.

В некоторых воплощениях способов, предложенных в настоящем описании, аномальный рост клеток представляет собой рак, при этом рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака яичников, рака мочевого пузыря, рака матки, рака предстательной железы, рака легких (включая NSCLC, SCLC, плоскоклеточный рак или аденокарцином), рака пищевода, рака головы и шеи, колоректального рака, рака почки (включая RCC), рака печени (включая HCC), рака поджелудочной железы, рака желудка (например, желудка) и рака щитовидной железы. В дополнительных воплощениях способов, предложенных в настоящем описании, рак выбирают из группы, состоящей из рака молочной железы, рака яичников, рака мочевого пузыря, рака матки, рака предстательной железы, рака легких, рака пищевода, рака печени, рака поджелудочной железы и рака желудка.

В некоторых воплощениях рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы и рака яичников.

В некоторых воплощениях рак представляет собой рак яичников.

В других воплощениях рак представляет собой рак молочной железы, включая, например, ER-положительный/HR-положительный рак молочной железы, HER2-отрицательный рак молочной железы; ER-положительный/HR-положительный рак молочной железы, HER2-положительный рак молочной железы; тройной негативный рак молочной железы (TNBC); или воспалительный рак молочной железы. В некоторых воплощениях рак молочной железы представляет собой рак молочной железы, устойчивый к эндокринной системе, рак молочной железы, устойчивый к трастузумабу, или рак молочной железы, демонстрирующий первичную или приобретенную устойчивость к ингибированию CDK4/CDK6. В некоторых воплощениях рак молочной железы представляет собой прогрессирующий или метастатический рак молочной железы.

В некоторых воплощениях соединение по изобретению вводят в качестве терапии первой линии. В других воплощениях соединение по изобретению вводят в качестве второй (или более поздней) линии терапии. В некоторых воплощениях соединение по изобретению вводят в качестве второй (или более поздней) линии терапии после лечения эндокринным терапевтическим агентом и/или ингибитором CDK4/CDK6. В некоторых воплощениях соединение по изобретению вводят в качестве второй (или более поздней) линии терапии после лечения эндокринным терапевтическим средством. В некоторых

воплощениях соединение по изобретению вводят в качестве второй (или более поздней) линии терапии после лечения ингибитором CDK4/CDK6. В некоторых воплощениях соединение по изобретению вводят в качестве второй (или более поздней) линии терапии после лечения одной или более схемами химиотерапии, например, включающими таксаны или препараты платины. В некоторых воплощениях соединение по изобретению вводят в качестве второй (или более поздней) линии терапии после лечения агентами, нацеленными на HER2, например, трастузумабом.

Термины «аномальный рост клеток» и «гиперпролиферативное расстройство» используются в этой заявке взаимозаменяемо.

В контексте настоящего описания термин «аномальный рост клеток», если не указано иное, относится к росту клеток, который не зависит от нормальных механизмов регуляции (например, потеря контактного ингибирования). Аномальный рост клеток может быть доброкачественным (не раковым) или злокачественным (раковым).

Аномальный рост клеток включает аномальный рост опухолей, устойчивых к эндокринной терапии, антагонистам HER2 или ингибированию CDK4/6.

В контексте настоящего описания термин «дополнительный противораковый терапевтический агент» означает любой один или более терапевтических агентов, кроме соединения по изобретению, которые применяются или могут быть применены для лечения рака, таких как агенты, происходящие из следующих классов: митотические ингибиторы, алкилирующие агенты, антиметаболиты, противоопухолевые антибиотики, ингибиторы топоизомеразы I и II, растительные алкалоиды, гормональные агенты и антагонисты, ингибиторы факторов роста, облучение, ингибиторы протеинтирозинкиназ и/или серин/треонинкиназ, ингибиторы клеточного цикла, модификаторы биологического ответа, ингибиторы ферментов, антисмысловые олигонуклеотиды или производные олигонуклеотидов, цитотоксические и иммуноонкологические агенты (иммуноонкологические агенты включают моноклональные антитела, биспецифические антитела, цитокины, CAR-t-клетки).

В контексте настоящего описания термин «рак» относится к любому злокачественному и/или инвазивному росту или опухоли, вызванной аномальным ростом клеток. Рак включает солидные опухоли, названные по типу образующих их клеток, рак крови, костного мозга или лимфатической системы. Примеры солидных опухолей включают саркомы и карциномы. Рак крови включает, но не ограничивается

ими, лейкемию, лимфому и миелому. Рак также включает первичный рак, возникающий в определенном месте тела, метастатический рак, который распространился из места, где он начался, в другие части тела, рецидив исходного первичного рака после ремиссии и второй первичный рак, который представляет собой новый первичный рак у человека, у которого в анамнезе был рак другого типа.

В некоторых воплощениях способов, предложенных в настоящем описании, рак выбирают из группы, состоящей из рака молочной железы, рака яичников, рака мочевого пузыря, рака матки, рака предстательной железы, рака легких, рака пищевода, рака печени, рака поджелудочной железы и рака желудка.

Лекарственные формы и режимы

Введение соединений по изобретению можно осуществлять любым способом, который обеспечивает доставку соединений к месту действия. Эти способы включают пероральный путь введения, интрадуоденальный путь введения, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, подкожную, внутримышечную, внутрисосудистую или инфузионную), местное и ректальное введение.

Режимы введения могут быть скорректированы для обеспечения оптимального желаемого ответа. Например, можно вводить один болюс, можно вводить несколько разделенных доз с течением времени или доза может быть пропорционально уменьшена или увеличена в соответствии с требованиями терапевтической ситуации. Особенно предпочтительно получать парентеральные композиции в виде стандартной лекарственной формы для простоты введения и однородности дозировки. Стандартная лекарственная форма в контексте настоящего описания относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для млекопитающих, подлежащих лечению; каждая единица содержит заранее определенное количество активного соединения, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Описание стандартных лекарственных форм по изобретению диктуется и напрямую зависит от (а) уникальных характеристик химиотерапевтического агента и конкретного терапевтического или профилактического эффекта, который должен быть достигнут, и (b) ограничений, присущих технологии получения составов из таких активных соединений для лечения чувствительности у индивидуумов.

Таким образом, специалисту в данной области техники на основании представленного здесь описания будет понятно, что доза и режим введения

корректируются в соответствии со способами, хорошо известными в области терапии. То есть максимально переносимая доза может быть легко установлена, а также может быть определено эффективное количество, обеспечивающее поддающийся обнаружению терапевтический эффект у пациента, а также временные требования для введения каждого агента для обеспечения поддающегося обнаружению терапевтического эффекта у пациента. Соответственно, несмотря на то, что здесь приведены примеры определенных доз и режимов введения, эти примеры никоим образом не ограничивают дозы и режимы введения, которые могут быть предоставлены пациенту при осуществлении настоящего изобретения.

Следует отметить, что значения дозировки могут варьироваться в зависимости от типа и тяжести состояния, подлежащего облегчению, и могут включать однократные или многократные дозы. Кроме того, следует понимать, что для любого конкретного субъекта конкретные режимы дозирования должны корректироваться с течением времени в соответствии с индивидуальными потребностями и профессиональным мнением лица, вводящего или контролирующего введение композиций, и что диапазоны дозировок, указанные в настоящем описании, являются всего лишь примерными и не предназначены для ограничения объема или применения заявленной композиции. Например, дозы можно корректировать на основе фармакокинетических или фармакодинамических параметров, которые могут включать клинические эффекты, такие как токсические эффекты и/или лабораторные показатели. Таким образом, настоящее изобретение охватывает внутриапациентное повышение дозы, как определено специалистом в данной области техники. Определение подходящих дозировок и схем введения химиотерапевтического агента хорошо известно в соответствующей области техники, и специалисту в данной области техники должно быть понятно, что оно охватывается идеями, описанными в настоящем описании.

Количество вводимого соединения по изобретению будет зависеть от субъекта, которого лечат, тяжести расстройства или состояния, скорости введения, расположения соединения и усмотрения лечащего врача. Однако эффективная доза находится в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 100 мг на кг массы тела в день, предпочтительно от примерно 1 до примерно 35 мг/кг/сутки, в виде однократной или разделенной дозы. Для человека массой 70 кг это будет составлять от примерно 0,05 до примерно 7 г/день, предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 2,5 г/день. В некоторых случаях уровни доз ниже нижнего предела вышеуказанного диапазона могут

быть более чем достаточными, в то время как в других случаях можно использовать еще большие дозы, не вызывая каких-либо вредных побочных эффектов, при условии, что такие большие дозы сначала делятся на несколько малых доз для введения в течение дня.

Составы и пути введения

В контексте настоящего описания термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к носителю или разбавителю, который не вызывает значительного раздражения организма и не отменяет биологическую активность и свойства вводимого соединения.

Фармацевтически приемлемый носитель может включать любой обычный фармацевтический носитель или эксципиент. Выбор носителя и/или эксципиента будет в значительной степени зависеть от таких факторов, как конкретный способ введения, влияние носителя или эксципиента на растворимость и стабильность и природу лекарственной формы.

Подходящие фармацевтические носители включают инертные разбавители или наполнители, воду и различные органические растворители (такие как гидраты и сольваты). Фармацевтические композиции могут, при желании, содержать дополнительные ингредиенты, такие как ароматизаторы, связующие вещества, эксципиенты и т.п. Таким образом, для перорального введения таблетки, содержащие различные эксципиенты, такие как лимонная кислота, могут использоваться вместе с различными разрыхлителями, такими как крахмал, альгиновая кислота и некоторые сложные силикаты, и со связующими агентами, такими как сахароза, желатин и аравийская камедь. Примеры эксципиентов без ограничения включают карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и виды крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли. Кроме того, для таблетирования часто используются смазывающие агенты, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк. Твердые композиции аналогичного типа можно также использовать в мягких и твердых желатиновых капсулах с наполнителем. Таким образом, неограничивающие примеры материалов включают лактозу или молочный сахар и высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Когда для перорального введения желательны водные суспензии или эликсиры, содержащееся в них активное соединение можно комбинировать с различными подслащивающими или ароматизирующими агентами, красящими веществами или красителями и, при желании, с эмульгирующими

агентами или суспендирующими агентами вместе с разбавителями, такими как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин или их комбинации.

Фармацевтическая композиция может быть, например, в форме, пригодной для перорального введения, в виде таблетки, капсулы, пилюли, порошка, препаратов с замедленным высвобождением, суспензии в виде раствора, для парентерального введения в виде стерильного раствора, суспензии или эмульсии, для местного введения в виде мази или крема или для ректального введения в виде суппозиториев.

Типичные формы для парентерального введения включают растворы или суспензии активных соединений в стерильных водных растворах, например, водные растворы пропиленгликоля или декстрозы. При желании такие лекарственные формы могут быть соответствующим образом забуферены.

Фармацевтическая композиция может быть представлена в виде стандартных лекарственных форм, пригодных для однократного введения точных доз.

Фармацевтические композиции, подходящие для доставки соединений по изобретению, и способы их получения будут очевидны специалистам в данной области. Такие композиции и способы их получения можно найти, например, в «Remington's Pharmaceutical Sciences», 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995), содержание указанного источника полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

Соединения по изобретению могут быть введены перорально. Пероральное введение может включать проглатывание, так что соединение попадает в желудочно-кишечный тракт, или может применяться трансбуккальное или подъязычное введение, при котором соединение попадает в кровоток непосредственно изо рта.

Составы, подходящие для перорального введения, включают твердые составы, такие как таблетки, капсулы, содержащие частицы, жидкости или порошки, таблетки для рассасывания (включая наполненные жидкостью), жевательные таблетки, мульти- и наночастицы, гели, твердый раствор, липосомы, пленки (включая клей для слизистых оболочек), капсулы, спреи и жидкие составы.

Жидкие составы включают суспензии, растворы, сиропы и эликсиры. Такие составы могут использоваться в качестве наполнителей в мягких или твердых капсулах и обычно включают носитель, например воду, этанол, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, метилцеллюлозу или подходящее масло, и один или более эмульгирующих агентов и/или суспендирующих агентов. Жидкие составы также могут быть получены восстановлением твердого вещества, например, из саше.

Соединения по изобретению также можно использовать в быстро растворяющихся, быстро распадающихся лекарственных формах, таких как формы, описанные в Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981 986 Liang and Chen (2001), содержание указанного источника полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

Для таблетированных лекарственных форм, в зависимости от дозы, лекарственное средство может составлять от 1 масс.% до 80 масс.% лекарственной формы, более типично от 5 масс.% до 60 масс.% по массе лекарственной формы. В дополнение к лекарственному средству таблетки обычно содержат разрыхлитель. Примеры разрыхлителей включают гликолят крахмала натрия, карбоксиметилцеллюлозу натрия, карбоксиметилцеллюлозу кальция, кроскармеллозу натрия, кросповидон, поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, замещенную низшим алкилом, крахмал, прежелатинизированный крахмал и альгинат натрия. Как правило, разрыхлитель будет составлять от 1 масс.% до 25 масс.%, предпочтительно от 5 масс.% до 20 масс.% лекарственной формы.

Связующие вещества обычно используются для придания когезивных свойств составу таблеток. Подходящие связующие вещества включают микрокристаллическую целлюлозу, желатин, сахара, полиэтиленгликоль, натуральные и синтетические камеди, поливинилпирролидон, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу. Таблетки также могут содержать разбавители, такие как лактоза (моногидрат, высушенный распылением моногидрат, безводный и т.п.), маннит, ксилит, декстроза, сахароза, сорбит, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал и дигидрат двухосновного фосфата кальция.

Таблетки также могут необязательно включать поверхностно-активные агенты, такие как лаурилсульфат натрия и полисорбат 80, и вещества, способствующие скольжению, такие как диоксид кремния и тальк. Поверхностно-активные агенты, если они присутствуют, обычно находятся в количестве от 0,2 масс.% до 5 масс.% таблетки, а вещества, способствующие скольжению, обычно составляют от 0,2 масс.% до 1 масс.% таблетки.

Таблетки также обычно содержат смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, стеарилфумарат натрия и смеси стеарата магния с лаурилсульфатом натрия. Смазывающие вещества обычно присутствуют в

количествах от 0,25 масс.% до 10 масс.%, предпочтительно от 0,5 масс.% до 3 масс.% таблетки.

Другие традиционные ингредиенты включают антиоксиданты, красители, ароматизирующие агенты, консерванты и агенты, маскирующие вкус.

Примеры таблеток содержат до примерно 80 масс.% лекарственного средства, от примерно 10 масс.% до примерно 90 масс.% связующего вещества, от примерно 0 масс.% до примерно 85 масс.% разбавителя, от примерно 2 масс.% до примерно 10 масс.% разрыхлителя и от примерно 0,25 масс.% до примерно 10 масс.% смазывающего вещества.

Смеси для таблеток могут быть спрессованы напрямую или с помощью валика с образованием таблеток. Смеси для таблеток или части смесей альтернативно могут быть влажными, сухими или гранулированными из расплава, застывшими из расплава или экструдированными перед таблетированием. Окончательный состав может включать один или более слоев и может быть с покрытием или без покрытия; или инкапсулированным.

Состав таблеток подробно обсуждается в «Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1», H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, NY, NY, 1980 (ISBN 0 8247 6918 X), раскрытие которой полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

Твердые составы для перорального введения могут быть приготовлены для немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты с модифицированным высвобождением включают отсроченное, пролонгированное, импульсное, контролируемое, целевое и запрограммированное высвобождение.

Подходящие составы с модифицированным высвобождением описаны в патенте США № 6106864. Подробности других подходящих технологий высвобождения, таких как высокоэнергетические дисперсии и осмотические частицы и частицы с покрытием, можно найти у Verma et al., Pharmaceutical Technology On line, 25(2), 114 (2001). Использование жевательной резинки для достижения контролируемого высвобождения описано в WO 00/35298. Раскрытие этих ссылок полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Парентеральное введение

Соединения по изобретению можно также вводить непосредственно в кровоток, в мышцу или во внутренний орган. Подходящие средства для парентерального

введения включают внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное, подоболочечное, внутрижелудочковое, внутриуретральное, интрастернальное, внутричерепное, внутримышечное и подкожное введение. Подходящие устройства для парентерального введения включают игольчатые (включая микроиглы) инъекторы, безыгольные инъекторы и средства для инфузии.

Составы для парентерального введения обычно представляют собой водные растворы, которые могут содержать эксципиенты, такие как соли, углеводы и буферные агенты (предпочтительно до pH от 3 до 9), но для некоторых применений они могут быть более подходящими в виде стерильного неводного раствора или в виде высушенная форма для использования в сочетании с подходящим носителем, таким как стерильная апиогенная вода.

Получение парентеральных составов в стерильных условиях, например, путем лиофилизации, может быть легко осуществлено с использованием стандартных фармацевтических методик, хорошо известных специалистам в данной области техники.

Растворимость соединений по изобретению, применяемых при приготовлении парентеральных растворов, может быть повышена за счет применения подходящих способов составления рецептур, таких как включение повышающих растворимость агентов.

Составы для парентерального введения могут быть приготовлены для немедленного и/или модифицированного высвобождения. Составы с модифицированным высвобождением включают отсроченное, пролонгированное, импульсное, контролируемое, целевое и запрограммированное высвобождение. Таким образом, соединения по изобретению могут быть приготовлены в виде твердой, полутвердой или тиксотропной жидкости для введения в виде имплантированного депо, обеспечивающего модифицированное высвобождение активного соединения. Примеры таких составов включают стенты с лекарственным покрытием и микросферы PGLA.

Соединения по изобретению можно также вводить местно на кожу или слизистую оболочку, то есть накожно или чрескожно. Типичные составы для этой цели включают гели, гидрогели, лосьоны, растворы, кремы, мази, присыпки, повязки, пены, пленки, кожные пластыри, облатки, имплантаты, губки, волокна, бинты и микроэмульсии. Можно также использовать липосомы. Типичные носители включают

спирт, воду, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, глицерин, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль. Могут быть включены усилители проникновения; см., например, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 by Finnin and Morgan (October 1999). Другие способы местного введения включают доставку с помощью электропорации, ионофореза, фонофореза, сонофореза и инъекций с микроиглой или без иглы (например, Powderject™, Bioject™ и т. д.). Содержание этих источников полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

Составы для местного введения могут быть приготовлены для немедленного и/или модифицированного высвобождения. Составы с модифицированным высвобождением включают отсроченное, пролонгированное, импульсное, контролируемое, целевое и запрограммированное высвобождение.

Соединения по изобретению можно также вводить интраназально или путем ингаляции, обычно в виде сухого порошка (либо отдельно, либо в виде смеси, например, в сухой смеси с лактозой, либо в виде частиц смешанного компонента, например, в смеси с фосфолипидами, такими как фосфатидилхолин) из ингалятора для сухого порошка или в виде аэрозольного спрея из баллона под давлением, насоса, спрея, распылителя (предпочтительно распылителя, использующего электрогидродинамику для получения мелкодисперсного распыленного вещества) или небулайзера, с использованием или без использования подходящего пропеллента, такого как 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан. Для интраназального применения порошок может включать биоадгезивный агент, например, хитозан или циклодекстрин.

Контейнер под давлением, насос, спрей, распылитель или небулайзер содержат раствор или суспензию соединения (соединений) по изобретению, содержащую, например, этанол, водный раствор этанола или подходящий альтернативный агент для диспергирования, солюбилизации или продления высвобождения активного вещества, пропеллент(ы) в качестве растворителя и необязательное поверхностно-активное вещество, такое как сорбитантриолеат, олеиновая кислота или олигомолочная кислота.

Перед использованием в составе сухого порошка или суспензии лекарственный продукт микронизируется до размера, подходящего для доставки путем ингаляции (обычно менее 5 микрон). Это может быть достигнуто с помощью любого подходящего способа измельчения, такого как спирально-струйное измельчение, струйное измельчение в псевдооживленном слое, обработка сверхкритической жидкостью с

образованием наночастиц, гомогенизация под высоким давлением или сушка распылением.

Капсулы (изготовленные, например, из желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC)), блистеры и картриджи для использования в ингаляторе или инсуффляторе могут быть приготовлены так, чтобы содержать порошковую смесь соединения по изобретению, подходящую порошковую основу, такую как лактоза или крахмал, и модификатор производительности, такой как L-лейцин, маннит или стеарат магния. Лактоза может быть безводной или в форме моногидрата, предпочтительно в последней форме. Другие подходящие эксципиенты включают декстран, глюкозу, мальтозу, сорбит, ксилит, фруктозу, сахарозу и трегалозу.

Подходящий состав раствора для применения в распылителе, использующем электрогидродинамику для получения мелкодисперсного распыленного вещества, может содержать от 1 мкг до 20 мг соединения по изобретению на одно нажатие, а объем, выходящий при нажатии, может варьироваться от 1 мкл до 100 мкл. Типичный состав включает соединение по изобретению, пропиленгликоль, стерильную воду, этанол и хлорид натрия. Альтернативные растворители, которые можно использовать вместо пропиленгликоля, включают глицерин и полиэтиленгликоль.

Подходящие ароматизаторы, такие как ментол и левоментол, или подсластители, такие как сахарин или сахарин натрия, могут быть добавлены к тем композициям по изобретению, которые предназначены для ингаляционного/интраназального введения.

Составы для ингаляционного/интраназального введения могут быть приготовлены для немедленного и/или модифицированного высвобождения с использованием, например, поли(DL-молочнокислой-согликолевой) кислоты (PGLA). Композиции с модифицированным высвобождением включают отсроченное, пролонгированное, импульсное, контролируемое, целевое и запрограммированное высвобождение.

В случае ингаляторов с сухим порошком и аэрозолей единица дозировки определяется с помощью клапана, который подает отмеренное количество. Единицы в соответствии с изобретением обычно устроены так, чтобы вводить отмеренную дозу или «впрыскивание», содержащее желаемое количество соединения по изобретению. Общая суточная доза может быть введена в виде однократной дозы или, чаще, в виде разделенных доз в течение дня.

Соединения по изобретению могут быть введены ректально или вагинально,

например, в форме суппозитория, пессария или клизмы. Какао-масло является традиционной основой для суппозитория, но при необходимости могут быть применены различные альтернативы.

Составы для ректального/вагинального введения могут быть приготовлены для немедленного и/или модифицированного высвобождения. Составы с модифицированным высвобождением включают отсроченное, пролонгированное, импульсное, контролируемое, целевое и запрограммированное высвобождение.

Соединения по изобретению также могут быть введены непосредственно в глаз или ухо, как правило, в форме капель микронизированной суспензии или раствора в изотоническом стерильном солевом растворе с отрегулированным pH. Другие составы, подходящие для глазного и ушного введения, включают мази, биоразлагаемые (например, рассасывающиеся гелевые губки, коллаген) и небiorазлагаемые (например, силиконовые) имплантаты, пластины, линзы и дисперсные или везикулярные системы, такие как ниосомы или липосомы. Полимер, такой как сшитая полиакриловая кислота, поливиниловый спирт, гиалуроновая кислота, целлюлозный полимер, например, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза или метилцеллюлоза, или гетерополисахаридный полимер, например, гелановая камедь, может быть включен вместе с консервантом, таким как хлорид бензалкония. Такие составы также могут быть доставлены с помощью ионофореза.

Составы для глазного/ушного введения могут быть приготовлены для немедленного и/или модифицированного высвобождения. Составы с модифицированным высвобождением включают отсроченное, замедленное, импульсное, контролируемое, целевое или запрограммированное высвобождение.

Другие технологии

Соединения по изобретению можно комбинировать с растворимыми макромолекулярными соединениями, такими как циклодекстрин и его подходящие производные или полимеры, содержащие полиэтиленгликоль, для улучшения их растворимости, скорости растворения, маскировки вкуса, биодоступности и/или стабильности для применения в любом из вышеупомянутых режимов введения.

Например, было обнаружено, что лекарственные комплексы циклодекстрина обычно применимы для большинства лекарственных форм и путей введения. Можно использовать как комплексы включения, так и невключения. В качестве альтернативы непосредственному комплексообразованию с лекарственным средством можно

использовать циклодекстрин в качестве вспомогательной добавки, т.е. в качестве носителя, разбавителя или солюбилизатора. Наиболее часто для этих целей используются альфа-, бета- и гамма-циклодекстрины, примеры которых можно найти в публикациях РСТ №№ WO 91/11172, WO 94/02518 и WO 98/55148, описание которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Дозировка

Количество вводимого активного соединения будет зависеть от субъекта, которого лечат, тяжести расстройства или состояния, скорости введения, расположения соединения и усмотрения лечащего врача. Однако эффективная доза обычно находится в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 100 мг на кг массы тела в день, предпочтительно от примерно 1 до примерно 35 мг/кг/день, в виде однократной или разделенной дозы. Для человека массой 70 кг это будет составлять от примерно 0,05 до примерно 7000 мг/день, предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 2500 мг/день. В некоторых случаях уровни доз ниже нижнего предела вышеуказанного диапазона могут быть более чем достаточными, в то время как в других случаях могут использоваться еще большие дозы, не вызывающие каких-либо вредных побочных эффектов, при этом такие большие дозы обычно делятся на несколько меньших доз для введения в течение дня.

Набор частей

Поскольку может быть желательным введение комбинации активных соединений, например, с целью лечения конкретного заболевания или состояния, в объем настоящего изобретения входит то, что две или более фармацевтических композиции, по меньшей мере одна из которых содержит соединение в соответствии с настоящим изобретением, могут быть удобно объединены в форме набора, подходящего для совместного введения композиций. Таким образом, набор по изобретению включает две или более отдельных фармацевтических композиции, по меньшей мере одна из которых содержит соединение по изобретению, и средства для раздельного хранения указанных композиций, такие как контейнер, разделенная бутылка или разделенный пакет из фольги. Примером такого набора является известная блистерная упаковка, используемая для упаковки таблеток, капсул и т.п.

Набор по изобретению особенно подходит для введения различных лекарственных форм, например пероральных и парентеральных, для введения отдельных композиций с различными интервалами дозирования или для титрования

отдельных композиций относительно друг друга. Для облегчения соблюдения режима набор обычно включает инструкции по применению и может быть снабжен памяткой.

Комбинированная терапия

В контексте настоящего описания термин «комбинированная терапия» относится к введению соединения по изобретению вместе по меньшей мере с одним дополнительным фармацевтическим или лекарственным агентом (например, противораковым агентом, вакциной, антибактериальным агентом, противовирусным агентом или противопаразитарным агентом), либо последовательно, либо одновременно.

Как было отмечено выше, соединения по изобретению можно использовать в сочетании с одним или более дополнительными агентами, такими как противораковые агенты. Эффективность соединений по изобретению при некоторых опухолях может быть повышена за счет комбинации с другими одобренными или экспериментальными способами лечения рака, например, лучевой терапией, хирургией, химиотерапевтическими агентами, таргетной терапией, агентами, которые ингибируют другие сигнальные пути, которые не регулируются в опухолях, и другими агентами, усиливающими иммунитет, такими как антагонисты PD-1 и тому подобное.

Когда применяют комбинированную терапию, один или более дополнительных агентов можно вводить последовательно или одновременно с соединением по изобретению. В одном из воплощений дополнительный агент вводят млекопитающему (например, человеку) перед введением соединения по изобретению. В другом воплощении дополнительный агент вводят млекопитающему (например, человеку) после введения соединения по изобретению. В другом воплощении дополнительный агент вводят млекопитающему (например, человеку) одновременно с введением соединения по изобретению.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции для лечения аномального роста клеток у млекопитающего, включая человека, которая содержит количество соединения по изобретению, как определено выше (включая гидраты, сольваты, полиморфы, изомеры, пролекарства и /или метаболиты указанного соединения или его фармацевтически приемлемые соли) в комбинации с одним или более (предпочтительно от одного до трех) противораковыми терапевтическими агентами.

В конкретных воплощениях соединение по изобретению можно вводить в

комбинации с одним или более: целевыми агентами, такими как ингибиторы киназы PI3, mTOR, PARP, Kras, IDO, TDO, ALK, ROS, MEK, VEGF, FLT3, AXL, ROR2, EGFR, FGFR, Src/Abl, RTK/Ras, Myc, Raf, PDGF, AKT, c-Kit, erbB, CDK2, CDK4, CDK4/CDK6, CDK5, CDK7, CDK9, SMO, CXCR4, HER2, GLS1, EZH2 или Hsp90, или иммуномодулирующими агентами, такими как антагонисты PD-1, антагонисты PD-L1, антагонисты CTLA-4, агонисты OX40, агонисты 4-1BB или агонисты CD80.

В других воплощениях соединение по изобретению можно вводить в комбинации со стандартным лечебным агентом, таким как тамоксифен, доцетаксел, паклитаксел, цисплатин, капецитабин, гемцитабин, винорелбин, экземестан, летрозол, фулвестрант, анастрозол или трастузумаб.

Способы синтеза

Соединения формулы I могут быть получены способами, описанными ниже, вместе со способами синтеза, известными в области органической химии, или модификациями и превращениями, которые известны специалистам в данной области техники. В контексте настоящего описания исходные материалы являются коммерчески доступными или могут быть получены обычными способами, известными в данной области техники [такими как способы, описанные в стандартных справочниках, таких как *Compendium of Organic Synthetic Methods*, Vol. I-XIII (опубликовано Wiley-Interscience)]. Предпочтительные способы включают, но не ограничиваются ими, способы, описанные ниже.

В любой из следующих синтетических последовательностей может быть необходимо и/или желательно защитить чувствительные или реакционноспособные группы на любой из рассматриваемых молекул. Это можно обеспечить с помощью обычных защитных групп, таких как группы, описанные в T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1981; T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1991; и T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1999, содержание указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

Соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли могут быть получены в соответствии со схемами реакций, обсуждаемыми ниже в настоящем описании. Если не указано иное, заместители на схемах определены как указано выше.

Выделение и очистку продуктов осуществляют стандартными методами, известными химику обычной квалификации.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что различные символы, верхние и нижние индексы, используемые в схемах, способах и примерах, используются для удобства представления и/или для отражения порядка, в котором они представлены на схемах, и не предназначены для обязательного соответствия символам, верхним или нижним индексам в прилагаемой формуле изобретения. Кроме того, специалисту в данной области техники будет понятно, что во многих случаях эти соединения представляют собой смеси и энантиомеры, которые можно разделить на различных стадиях схем синтеза с использованием обычных методов, таких как, но не ограничиваясь ими, кристаллизация, нормально-фазовая хроматография, обращенно-фазовая хроматография и хиральная хроматография, для получения отдельных энантиомеров. Схемы представляют способы, используемые при синтезе соединений по настоящему изобретению. Они никоим образом не ограничивают объем изобретения.

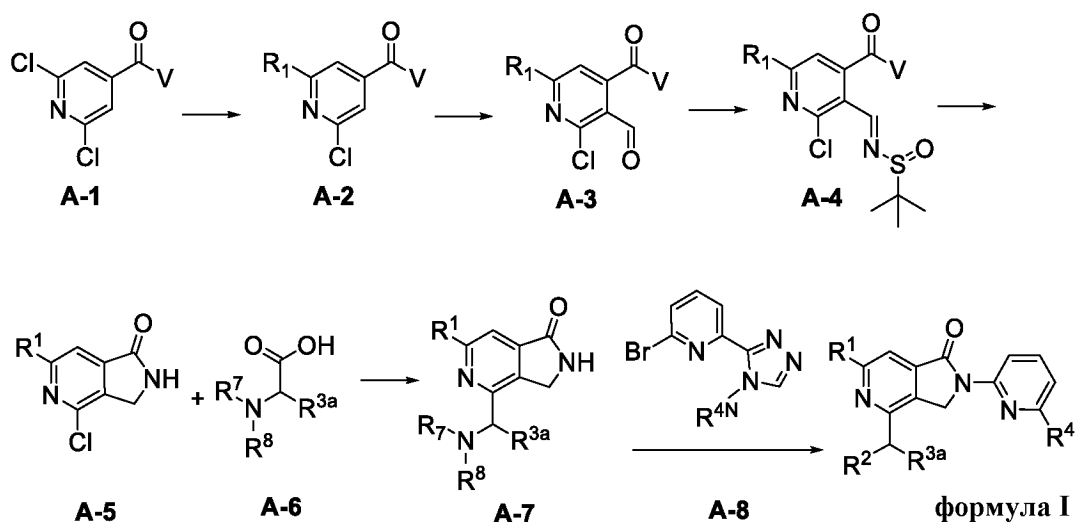
Соединения по изобретению получают в соответствии с приведенными здесь типовыми методиками и их модификациями, известными специалистам в данной области техники.

В примерах используются следующие сокращения: «Ac» означает ацетил, «ACN» означает ацетонитрил, «BOC», «Boc» или «boc» означает *N*-трет-бутоксикарбонил, «Bu» означает бутил, «tBu» означает *трет*-бутил, «DCM» (CH_2Cl_2) означает метиленхлорид, «de» означает диастереомерный избыток, «DMF» означает *N,N*-диметилформамид, «DMSO» означает диметилсульфоксид, «ee» означает энантиомерный избыток, «Et» означает этил, «EtOAc» означает этилацетат, «EtOH» означает этанол, «i-Pr» или «ⁱPr» означает изопропил, «Me» означает метил, «MeOH» означает метанол, «MS» означает масс-спектрометрию, «MTBE» означает метил-*трет*-бутиловый эфир, «Ph» означает фенил, «THF» означает тетрагидрофуран, «SFC» означает сверхкритическую флюидную хроматографию, «TCX» означает тонкослойную хроматографию, «Rf» означает коэффициент удерживания, «~» означает примерно, «КТ» означает комнатную температуру, которая включает температуру окружающей среды (обычно от 20°C до 25°C), «ч» означает часы, «мин» означает минуты, «эквив.» означает эквиваленты, «нас.» означает насыщенный.

Соединения **формулы I** могут быть получены методами, описанными в общих способах, представленных ниже, или обычными модификациями этих способов. Если не указано иное, заместители в способах являются такими, как определено в настоящем

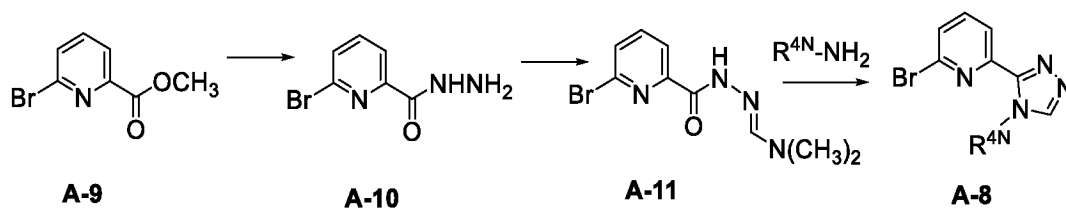
описании. Несмотря на то, что в соединениях **формулы I** присутствует R^4 , из промежуточных соединений, используемых в соответствующем пути синтеза, будет ясно, представляет он собой R^4 -i или R^4 -ii. Настоящее изобретение также охватывает любой один или более из этих методов получения соединений **формулы I** в дополнение к любым новым промежуточным соединениям, используемым в нем. Специалисту в данной области техники понятно, что следующие реакции можно проводить при охлаждении, термическом нагревании, нагревании при микроволновом облучении или в условиях проточной химии. Кроме того, будет понятно, что может быть необходимо или желательно проводить превращения в порядке, отличном от порядка, описанного в способах, или модифицировать одно или более превращений для получения желаемого соединения по настоящему изобретению.

Способ А



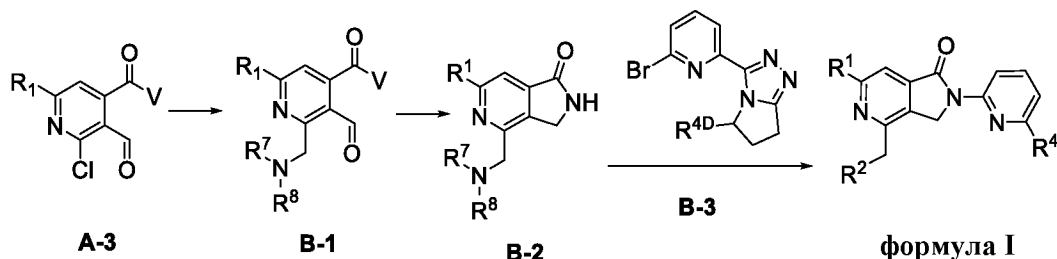
Способ А представляет собой получение соединений **формулы I**, где R^{3b} представляет собой водород. В способе А кросс-сочетание или нуклеофильное ароматическое замещение между необходимым партнером сочетания или амином, при условии, что R^1 такой же, как в **формуле I** (или ее защищенном варианте), позволяет получить **A-2**. Для дихлорпиридина формулы **A-1** V представляет собой $N(CH_3)_2$, OH, пиперидин, морфолин, OMe, OEt или OiPr. Затем формилирование **A-2** позволяет получить альдегид **A-3**. Последующая конденсация с сульфинамидом Элмана позволяет получить соединение формулы **A-4**. Восстановление и опосредованная основанием циклизация соединения формулы **A-4** позволяет получить соединение формулы **A-5**. Альтернативно, соединения **формулы I**, где R^1 представляет собой циклопропилметил, соединение формулы **A-5** можно получить, используя путь синтеза,

описанный для получения промежуточного соединения 15с, описанного в настоящем описании. На следующей стадии опосредованное иридием и никелем декарбоксилативное фотоокислительно-восстановительное сочетание между хлорпиридином формулы **A-5** и карбоновой кислотой формулы **A-6** позволяет получить соединение формулы **A-7**. На этой стадии заместитель R^{3a} в **A-6** должен быть представлен тем же фрагментом, который требуется в конечном продукте **формулы I** или ее защищенном варианте. Кроме того, заместитель R^7 и R^8 может представлять собой H, Вос, альтернативную защитную группу или алкил; или альтернативно, заместители R^{3a} и R^8 могут быть частью циклической системы, как это желательно в конечном продукте **формулы I**. Сочетание соединения формулы **A-7** с бромпиридинтриазолом **A-8** в присутствии палладиевого или медного катализа с последующим катализом отщеплением любой защитной группы (групп) в стандартных условиях позволяет получить пирроло[3,4-с]пиридин-1-он **формулы I**. На этой стадии заместитель R^{4N} в **A-8** должен быть представлен тем же фрагментом, что и желательно в конечном продукте, **формуле I** или ее защищенном варианте.



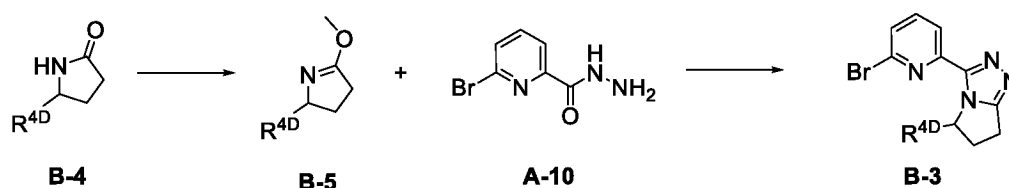
Гидразинолиз бромпиридинового эфира **A-9** (J. Med. Chem., 60(2), 722-748; 2017) с последующей реакцией соответствующего гидразида **A-10** с диметилацеталем диметилформамида позволяет получить формамидин **A-11**. Конденсация формамидина **A-11** с амином позволяет получить триазол **A-8**.

Способ В



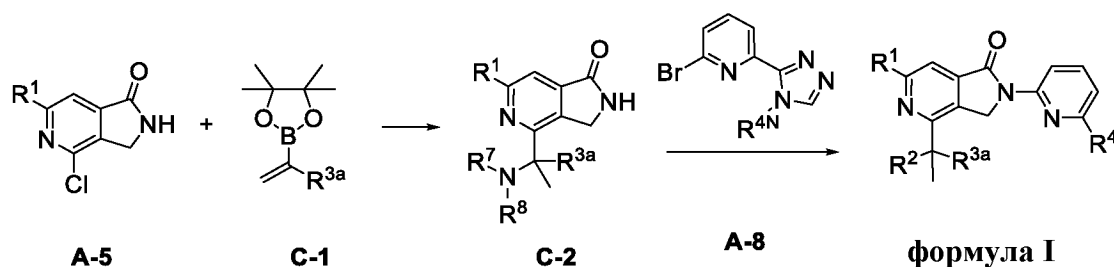
Способ В представляет собой получение соединений **формулы I**, где R^{3a} и R^{3b} представляют собой водород. На первой стадии способа В из соединения формулы **A-3** ($V = N(CH_3)_2$, OH, пиперидин, морфолин, OMe, OEt или OiPr) перекрестным сочетанием Негиши с необходимым аминокислотным производным получают соединение

формулы **В-1**. На этой стадии заместители R^7 и R^8 представляют собой либо H, либо алкил, представленный в **формуле I**, либо Boc, либо альтернативную защитную группу. Последующая конденсация с сульфонамидом Элмана, восстановление и опосредованная основанием циклизация дают соединение формулы **В-2**. Сочетание с бромпиридинтриазолом **В-3** при катализе палладием или медью и последующее отщепление любой защитной группы (групп) в стандартных условиях позволяет получить пирроло[3,4-с]пиридин-1-он **формулы I**. На этой стадии заместитель R^{4D} формулы **В-3** должен быть представлен тем же фрагментом, который требуется в конечном продукте, **формуле I** или ее защищенном варианте.



Лактам формулы **В-4** превращают в О-алкилимидат формулы **В-5**. На этой стадии заместитель R^{4D} формулы **В-4** должен быть представлен тем же фрагментом, который требуется в конечном продукте, **формуле I** или ее защищенном варианте. Циклизация О-алкилимидата формулы **В-5** с ацилгидразином формулы **А-10** позволяет получить соединение формулы **В-3**.

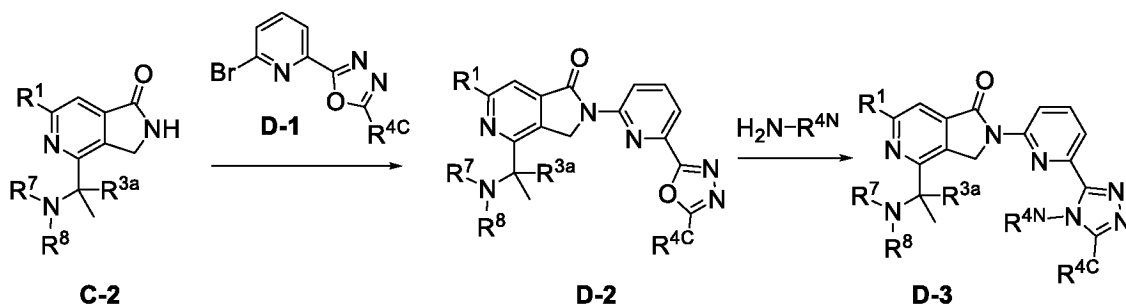
Способ С



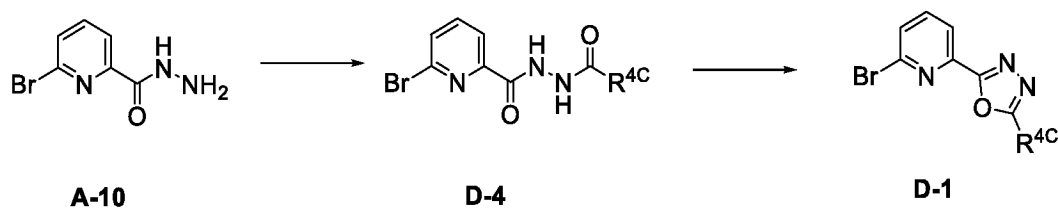
Способ С представляет собой получение соединений **формулы I**, где R^{3b} представляет собой метил. На первой стадии способа С осуществляют кросс-сочетание с участием палладия между соединением формулы **А-5** и сложным эфиром бороновой кислоты формулы **С-1** с последующим гидроазидированием олефина или алкена с участием железа, восстановлением и необязательной защитой полученного амина, в результате чего получают соединение формулы **С-2**. На этой стадии заместитель R^{3a} формулы **С-1** и заместитель R^1 формулы **А-5** должны быть такими, как представлено в желаемом продукте **формулы I** или ее защищенном варианте. Кросс-сочетание соединения формулы **С-2** с бромпиридинтриазолом **А-8** при катализе палладием или

медью с последующим отщеплением любой защитной группы (групп) в стандартных условиях позволяет получить пирроло[3,4-с]пиридин-1-он **формулы I**. На этой стадии заместитель R^{4N} в **A-8** должен быть представлен тем же фрагментом, который требуется в R^4 конечного продукта **формулы I** или ее защищенном варианте.

Способ D

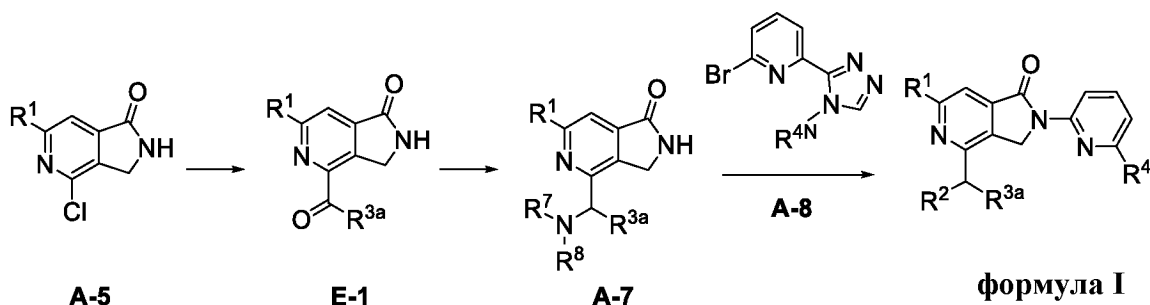


Способ D представляет собой получение соединений **формулы I**, где R^{3b} представляет собой метил. На первой стадии способа D сочетание соединения формулы **C-2** с бромпиридином **D-1** в присутствии медного или палладиевого катализа позволяет получить соединение формулы **D-2**. На этой стадии заместители R^1 , R^7 , R^8 и R^{3a} в **C-2** и заместитель R^{4C} в **D-1** должны быть представлены тем же фрагментом, который требуется в конечном продукте, **D-3**, или ее защищенном варианте. На этой стадии R^7 и/или R^8 также необязательно могут быть представлены защитными группами. Реакция соединения формулы **D-2** с необходимым амином позволяет получить соединение формулы **D-3**. На этой стадии заместитель R^{4N} должен быть представлен тем же фрагментом, который требуется в конечном продукте, **D-3** или ее защищенном варианте. Отщепление любой защитной группы (групп) в соединении формулы **D-3** в конечном итоге позволяет получить пирроло[3,4-с]пиридин-1-он **формулы I-A**.



Чтобы получить соединение формулы **D-1**, соединение формулы **A-10** подвергают реакции с соответствующим ацилхлоридом с получением соединения формулы **D-4**. На этой стадии заместитель R^{4C} ацилхлорида является таким, как представлен в конечном продукте **формулы I** или ее защищенном варианте. Циклизация соединения формулы **D-4** позволяет получить соединение формулы **D-1**.

Способ Е



Способ Е представляет собой получение соединений **формулы I**, где R^{3b} представляет собой водород. На первой стадии способа Е либо

i. опосредованное палладием кросс-сочетание между соединением формулы **A-5** и трибутил(1-этоксивинил)оловом с последующим гидролизом винилового эфира позволяет получить кетон формулы **E-1**, где заместитель R^{3a} должен быть представлен тем же фрагментом, который требуется в конечном продукте **формулы I**, или

ii. опосредованное палладием кросс-сочетание между соединением формулы **A-5** и цианидом цинка с последующей реакцией с алкильным реагентом Гриньяра позволяет получить кетон формулы **E-1**, где заместитель R^{3a} должен быть представлен тем же фрагментом, который требуется в конечном продукте **формулы I**.

На этой стадии заместитель R^1 в **A-5** должен быть представлен тем же фрагментом, который требуется в конечном продукте **формулы I** или ее защищенном варианте.

Из соединения формулы **E-1** либо

i. восстановление кетона с последующей активацией в виде мезилата или хлорида, замещением азидом и восстановлением и необязательной защитой позволяет получить соединение формулы **A-7** (R^7 и R^8 оба представляют собой H или R^7 представляют собой H и R^8 представляют собой Boc или альтернативную защитную группу), или

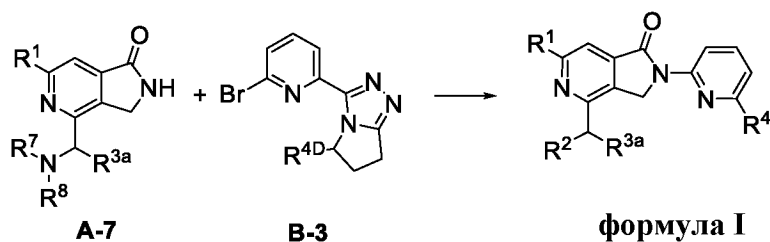
ii. восстановление кетона с последующей активацией в виде мезилата или хлорида, замещением алкиламином и необязательной защитой позволяет получить соединение формулы **A-7** (R^7 и/или R^8 представляют собой H, алкил, Boc или альтернативную защитную группу), или

iii. конденсация с сульфинамидом с последующим восстановлением позволяет получить соединение формулы **A-7** (R^7 представляет собой H и R^8

представляет собой S₀tBu).

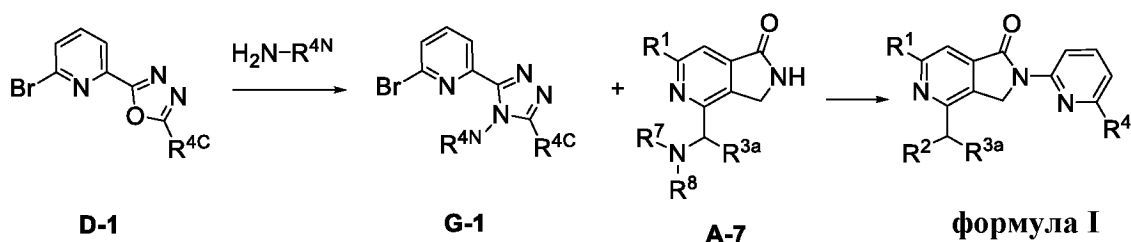
Сочетание соединения формулы **A-7** с бромпиридинтриазолом **A-8** при катализе палладием или медью с последующим отщеплением любой защитной группы (групп) в стандартных условиях позволяет получить пирроло[3,4-с]пиридин-1-он **формулы I**. На этой стадии заместитель R^{4N} в **A-8** должен быть представлен тем же фрагментом, который требуется в конечном продукте **формулы I** или ее защищенном варианте в пределах R⁴.

Способ F



Способ F представляет собой получение соединений **формулы I**, где R^{3b} представляет собой водород. В способе F сочетание соединения формулы **A-7** с бромпиридинтриазолом **B-3** при катализе палладием или медью с последующим отщеплением любой защитной группы (групп) в стандартных условиях позволяет получить пирроло[3,4-с]пиридин-1-он **формулы I**. На этой стадии заместитель R^{4C} в **B-3** и заместители R¹, R⁷, R⁸ и R^{3a} в формуле **A-7** должны быть представлены тем же фрагментом, который требуется в конечном продукте, **формуле I** или ее защищенном варианте. На этой стадии заместители R⁷ и/или R⁸ формулы **A-7** также могут быть представлены Boc или другой защитной группой.

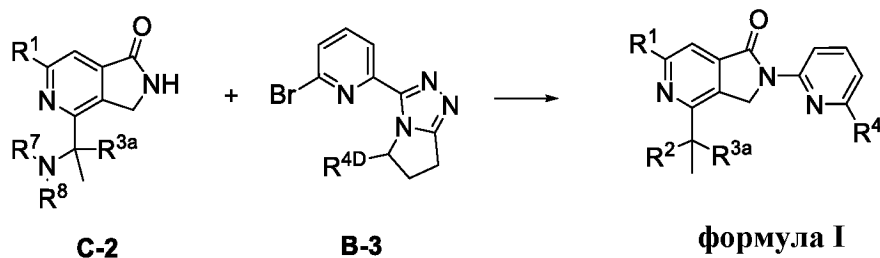
Способ G



Способ G представляет собой получение соединений **формулы I**, где R^{3b} представляет собой водород. На первой стадии способа G бромпиридин формулы **D-1** подвергают реакции с необходимым амином с получением соединения формулы **G-1**. На этой стадии заместители R^{4C} и R^{4N} должны быть представлены тем же фрагментом, который требуется в конечном продукте **формулы I** или ее защищенном варианте. Сочетание соединения формулы **G-1** с **A-7** в присутствии палладиевого или медного

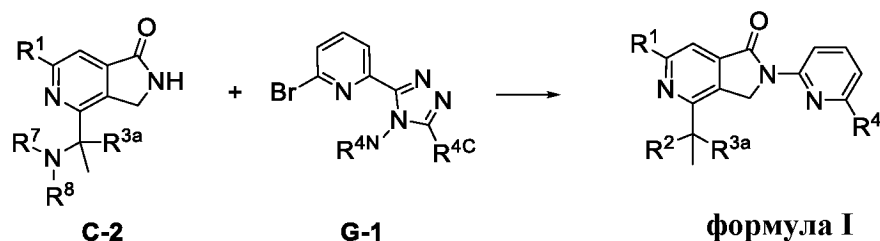
катализа с последующим отщеплением любой защитной группы (групп) в стандартных условиях позволяет получить пирроло[3,4-с]пиридин-1-он **формулы I**. На этой стадии заместители R^1 , R^7 , R^8 и R^{3a} формулы **A-7** должны быть представлены тем же фрагментом, который требуется в конечном продукте, **формуле I** или ее защищенном варианте. На этой стадии заместители R^7 и/или R^8 формулы **A-7** также могут быть представлены Вос или другой защитной группой.

Способ Н



Способ Н представляет собой получение соединений **формулы I**, где R^{3b} представляет собой метил. На первой стадии способа Н сочетание соединения формулы **C-2** с бромпиридинтриазолом **B-3** при катализе палладием или медью с последующим отщеплением любой защитной группы (групп) в стандартных условиях позволяет получить пирроло[3,4 -с]пиридин-1-он **формулы I**. На этой стадии заместители R^1 , R^7 , R^8 и R^{3a} в **C-2** и заместитель R^{4D} в **B-3** должны быть представлены тем же фрагментом, который требуется в конечном продукте, **формуле I** или ее защищенном варианте. R^7 и/или R^8 формулы **C-2** также необязательно могут быть представлены защитной группой на этой стадии.

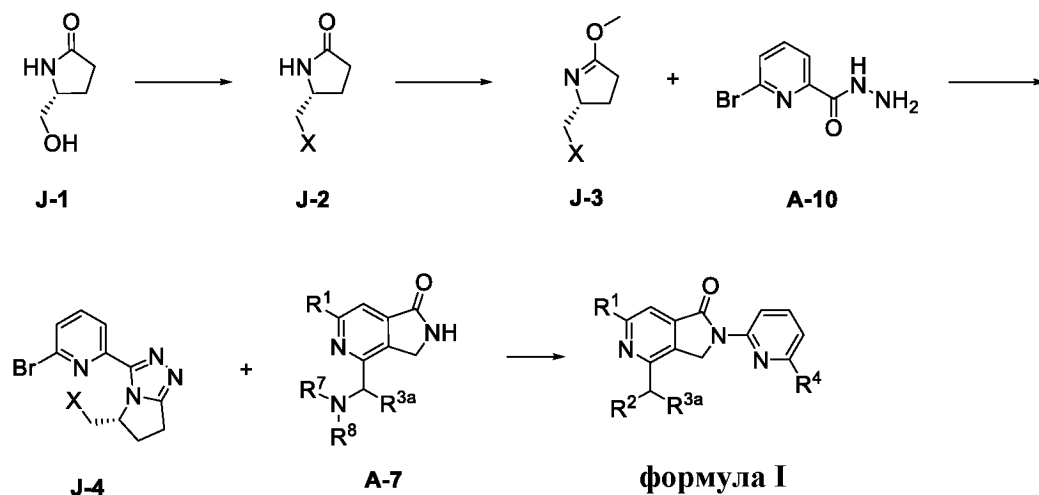
Способ I



Способ I представляет собой получение соединений **формулы I**, где R^{3b} представляет собой метил. На первой стадии способа I сочетание соединения формулы **C-2** с бромпиридинтриазолом **G-1** в присутствии палладиевого или медного катализа с последующим отщеплением любой защитной группы (групп) в стандартных условиях позволяет получить пирроло[3,4 -с]пиридин-1-он **формулы I**, где R^{3b} представляет собой метил. На этой стадии заместители R^1 , R^7 , R^8 и R^{3a} **C-2** и заместители R^{4C} и R^{4N}

G-1 должны быть представлены тем же фрагментом, который требуется в конечном продукте **формулы I** или ее защищенном варианте. R^7 и/или R^8 формулы **C-2** также необязательно могут быть представлены защитной группой на этой стадии.

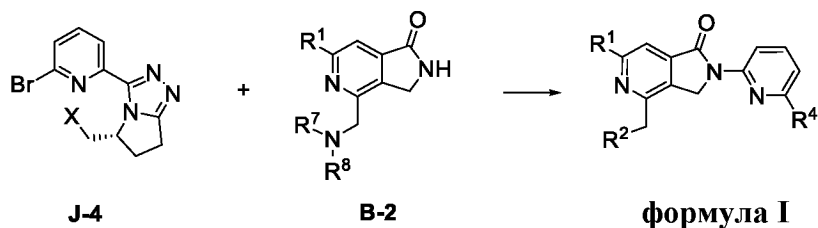
Способ J



Способ J представляет собой получение соединений **формулы I**, где R^{3b} представляет собой водород. На первой стадии способа J спирт формулы **J-1** защищают с получением соединения формулы **J-2** (например, $X = \text{OTBDMS}$). Соединение формулы **J-2** превращают в О-алкилимидат формулы **J-3**. Циклизация О-алкилимидата формулы **J-3** с ацилгидразином формулы **A-10** позволяет получить соединение формулы **J-4**. Соединение формулы **J-4** подвергают сочетанию с соединением формулы **A-7** в атмосфере палладия или меди с последующим отщеплением любой защитной группы (групп) в стандартных условиях с получением пирроло[3,4-с]пиридина-1-она **формулы I**. На этой стадии заместители R^1 , R^7 , R^8 и R^{3a} в **A-7** должны быть представлены тем же фрагментом, который требуется в конечном продукте, **формуле I** или ее защищенном варианте. На этой стадии заместители R^7 и/или R^8 формулы **A-7** также необязательно могут быть представлены защитной группой.

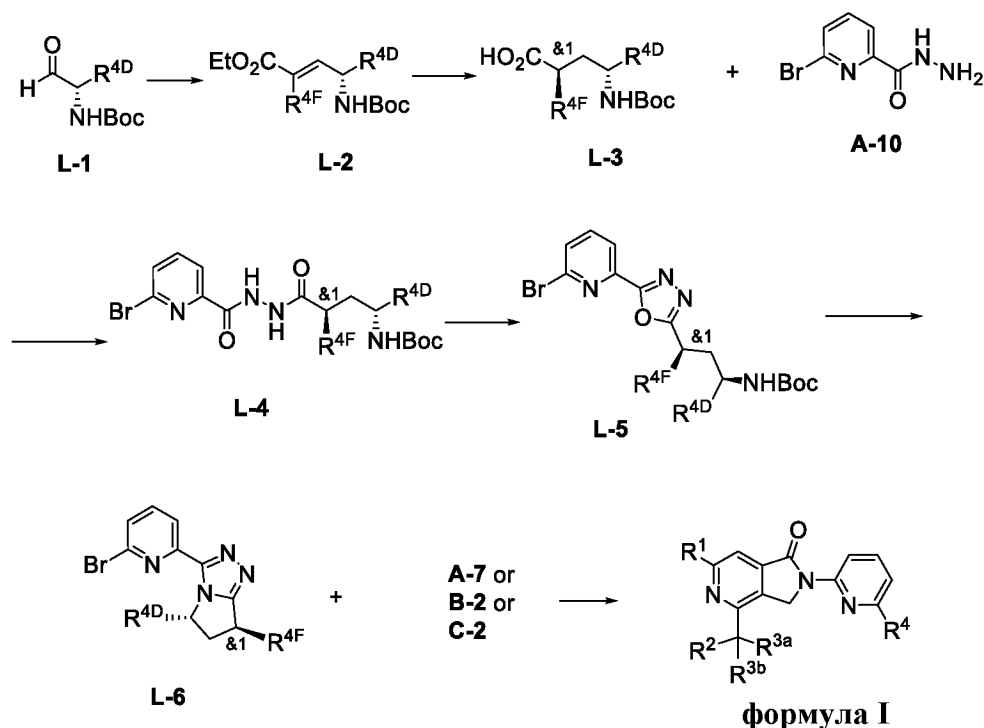
Альтернативно, для получения соединений **формулы I**, где R^4 представляет собой R^{4-ii} и R^{4D} представляет собой алкил, замещенный атомом F ($X = \text{фтор}$), из соединения формулы **J-4** (X представляет собой защищенную гидроксигруппу) отщепление защитной группы позволяет получить соединение формулы **J-4**, где X представляет собой гидроксигруппу. Затем спирт можно превратить в алкилфторид с получением соединения формулы **J-4**, где X представляет собой фтор.

Способ К



Способ К представляет собой получение соединений **формулы I**, где R^{3a} и R^{3b} представляют собой водород. В способе К соединение формулы **J-4** (X представляет собой фтор) подвергается сочетанию с соединением формулы **B-2** при катализе палладием или медью с последующим отщеплением защитной группы (групп) в стандартных условиях с получением пирроло [3,4-с]пиридин-1-она **формулы I**. На этой стадии заместители R¹, R⁷ и R⁸ в **B-2** и заместитель X в формуле **J-4** должны быть представлены тем же фрагментом, который требуется в конечном продукте, **формуле I** или ее защищенном варианте. R⁷ и/или R⁸ формулы **B-2** также необязательно могут быть представлены защитной группой на этой стадии.

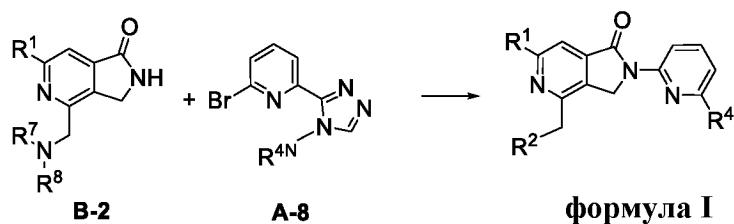
Способ L



На первой стадии способа L соединение формулы **L-1** подвергают олефинированию по Виттигу с получением соединения формулы **L-2**. Восстановление и последующее омыление соединения формулы **L-2** позволяет получить соединение формулы **L-3**. На этих стадиях заместитель R^{4D} в **L-1** и заместители R^{4D} и R^{4F} в **L-2** и **L-**

3, а также последующие промежуточные продукты представлены в конечном продукте **формулы I** (как в случае R^4) или ее защищенного варианта. Альтернативно, некоторые соединения формулы **L-3** являются коммерчески доступными. На следующей стадии соединение формулы **L-3** подвергают реакции с соединением формулы **A-10** с получением соединения формулы **L-4**. Циклизация соединения формулы **L-4** позволяет получить оксадиазол формулы **L-5**. Последующая циклизация, которой предшествует термическое или опосредованное кислотой снятие защиты с соединения формулы **L-5**, позволяет получить соединение формулы **L-6**. Соединение формулы **L-6** подвергают сочетанию с соединением формулы **A-7**, **B-2** или **C-2** в атмосфере палладия или меди с последующим отщеплением любой защитной группы (групп) в стандартных условиях с получением пирроло[3,4-с]пиридин-1-она **формулы I**. Заместители R^1 , R^2 , R^{3a} и R^{3b} **формулы I** зависят от их определений в предыдущих способах для **A-7**, **B-2** или **C-2** или ее защищенного варианта.

Способ М



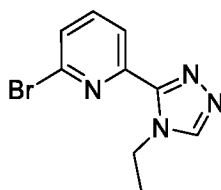
Способ М представляет собой получение соединений **формулы I**, где R^{3a} и R^{3b} представляют собой водород. В способе М сочетание соединения формулы **B-2** с бромпиридинтриазолом **A-8** при катализе палладием или медью позволяет получить защищенный пирроло[3,4-с]пиридин-1-он **формулы I**. На этой стадии Заместители R^1 , R^7 и R^8 формулы **B-2** и заместитель R^{4N} формулы **A-8** должны быть представлены тем же фрагментом, который требуется в конечном продукте **формулы I**, или в виде ее защищенного варианта, или в виде защитной группы. (например, $R^7 = \text{Boc}$). Отщепление любой защитной группы (групп) в стандартных условиях позволяет получить пирроло[3,4-с]пиридин-1-он **формулы I**.

Получение синтетических промежуточных соединений

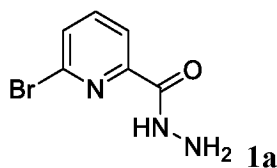
Для промежуточных соединений и примеров, полученных в настоящем описании, у которых стереохимия известна, стереохимия является такой, как показано, и название указывает на конкретную стереохимию (R) или (S). Приведенная в настоящем описании стереохимия является известной, когда соединение было синтезировано из известных хиральных исходных материалов или рацемических

смесей, и стереохимия некоторых примеров или промежуточных соединений была подтверждена с помощью рентгеновской кристаллографии. В последнем случае стереохимия других примеров или промежуточных соединений затем будет выведена исходя из известной хиральности вышеупомянутых примеров или промежуточных соединений и пути синтеза. Если стереохимия неизвестна, но энантиомеры разделены, «ог1» или «ог2» относится к хиральному атому углерода. В названии углерод с разрешенным, но не подтвержденным стереохимическим центром обозначен символом «ξ». Связь, нарисованная к этому углероду, отражает стереохимию; это означает, что углерод будет иметь нарисованную к нему конфигурацию связи (сплошной клин) или противоположную конфигурацию (заштрихованный клин). См., например, **Пример 6а** и **Пример 6б**. Рацемические соединения обозначены с помощью примечания «&1», а связь изображена как некая определенная стереохимия, означающая, что углерод будет иметь нарисованную к нему конфигурацию связи (сплошной клин) и противоположную конфигурацию (заштрихованный клин). См., например, промежуточное соединение 15.

Промежуточное соединение 1: 2-бром-6-(4-этил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин



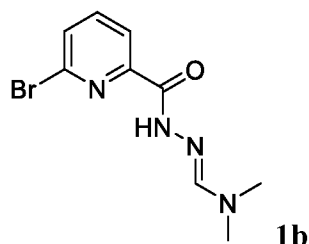
Стадия 1: 6-бромпиридин-2-карбогидразид (**1a**)



К раствору метил-6-бром-2-пиридинкарбоксилата (16,0 г, 74,0 ммоль) в MeOH (120 мл) добавляли моногидрат гидразина (5,23 г, 88,8 ммоль, 85%) и смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Полученный в результате раствор концентрировали до примерно половины объема и затем растирали путем добавления 40 мл метил-*трет*-бутилового эфира и перемешивали в течение 10 мин. Полученное в результате твердое вещество белого цвета фильтровали и сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**1a**) (15 г, 94%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.82 (br. s, 1H), 8.13 (dd, *J* = 0,9, 7,5 Гц, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.64 (dd, *J* = 0,9, 8,0 Гц, 1H), 4.08 (br. s, 2H). *m/z* (ESI) для (C₆H₆BrN₃O) 217,5

(M+H)⁺.

Стадия 2: *N*'-[(6-бромпиридин-2-ил)карбонил]-*N,N*-диметилгидразоноформамид (**1b**)

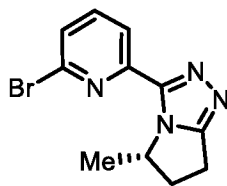


Раствор 6-бромпиридин-2-карбогидразида (**1a**) (15,0 г, 69,4 ммоль) в диметилацетале диметилформамида (80 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток. К этому остатку добавляли метил-*трет*-бутиловый эфир (60 мл) и перемешивали его в течение 40 мин. Полученное в результате твердое вещество желтого цвета фильтровали и сушили, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**1b**) (16 г, 85%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10.74 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01-7.97 (m, 1H), 7.91 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7.80 (dd, *J* = 1,0, 7,8 Гц, 1H), 2.84 (s, 6H). *m/z* (ESI) для (C₉H₁₁BrN₄O) 272,7 (M+H)⁺.

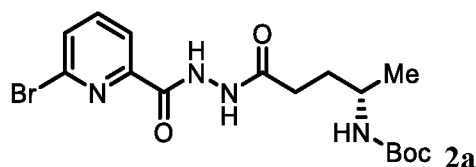
Стадия 3: Промежуточное соединение 1

В колбу вносили *N*'-[(6-бромпиридин-2-ил)карбонил]-*N,N*-диметилгидразоноформамид (**1b**) (2,0 г, 7,4 ммоль), этиламин (0,5 мл, 333 мг, 7,4 ммоль), уксусную кислоту (3 мл) и MeCN (15 мл, 0,5 М). Раствор нагревали в течение 16 ч при 95°C. Добавляли EtOAc (10 мл) и H₂O (10 мл). Добавляли твердый K₂CO₃ до тех пор, пока pH водного слоя не становился ~pH 8. Слои разделяли и водный слой подвергали экстракции EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Остаток суспендировали с помощью EtOAc (0,3 мл) и петролейного эфира (3 мл) в течение 5 мин. Твердые вещества собирали путем фильтрования, в результате чего получали Промежуточное соединение 1 (1,5 г, 80%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.19 (dd, *J* = 7,7, 0,9 Гц, 1H), 7.99-7.90 (m, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8,0, 0,9 Гц, 1H), 4.47 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1.38 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H); *m/z* (APCI⁺) для (C₉H₉BrN₄) 252,7 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 2: (5*S*)-3-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол

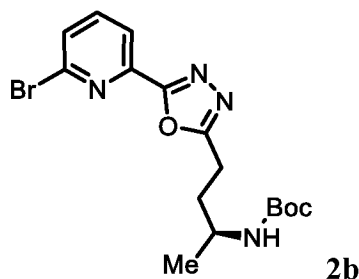


Стадия 1: *трет*-бутил-{(2*S*)-5-[2-(6-бромпиридин-2-карбонил)гидразинил]-5-оксопентан-2-ил}карбамат (**2a**)



Раствор (4*S*)-4-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]пентановой кислоты (600 мг, 2,76 ммоль) в THF (13,8 мл, 0,2 М) охлаждали до 0°C. Раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50% раствор в EtOAc, 3,62 мл, 6,08 ммоль) добавляли к раствору при 0°C, после чего баню удаляли и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. После этого добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (2,89 мл, 16,6 ммоль) и 6-бромпиколиногидразид (656 мг, 3,04 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч. Анализ LCMS показал расход исходного материала. Реакционную смесь гасили водой (15 мл) и переносили в делительную воронку с EtOAc (20 мл). Слои разделяли и органическую фазу промывали последовательно 20%-ной лимонной кислотой (20 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл) и рассолом (20 мл). Органический экстракт затем сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**2a**) (1,07 г, выход 93%) в виде твердого вещества не совсем белого цвета, которое использовали без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.76 (br. s, 1H), 9.36 (br. s, 1H), 8.15 (dd, *J* = 0,9, 7,5 Гц, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 4.45 (br. d, *J* = 1,0 Гц, 1H), 3.91 (br. s, 1H), 2.47-2.35 (m, 2H), 2.00-1.89 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.22 (d, *J* = 6,6 Гц, 3H). LCMS *m/z* (APCI) для (C₁₁H₁₅BrN₄O₂), 315,0 (M+H-Вос)⁺.

Стадия 2: *трет*-бутил-{(2*S*)-4-[5-(6-бромпиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бутан-2-ил}карбамат (**2b**)



К раствору *трет*-бутил-{(2*S*)-5-[2-(6-бромпиридин-2-карбонил)гидразинил]-5-оксопентан-2-ил}карбамата (**2a**) (290 мг, 0,698 ммоль) в DCM (2,8 мл, 0,25 М) добавляли триэтиламин (0,292 мл, 2,09 ммоль) и *n*-толуолсульфонилхлорид (160 мг, 0,838 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Анализ LCMS показал расход исходного материала. Добавляли этилендиамин (0,047 мл, 0,698 ммоль), чтобы убрать избыток *n*-толуолсульфонилхлорида; при добавлении сразу образовывался осадок. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин, реакционный раствор промывали 20%-ной лимонной кислотой (5 мл) и слои разделяли. Водный слой подвергали экстракции DCM (5 мл), затем объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**2b**) (274 мг, выход 98%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета, которое использовали без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.21 (dd, *J* = 0,9, 7,6 Гц, 1H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 4.39 (br. s, 1H), 3.85 (br. s, 1H), 3.08-3.01 (m, 2H), 2.17-2.03 (m, 1H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.22 (d, *J* = 6,6 Гц, 3H). LCMS *m/z* (APCI) для (C₁₁H₁₃BrN₄O), 297,0 (M+H-Boc)⁺.

Стадия 3: Промежуточное соединение 2

Сосуд для микроволновой обработки заполняли *трет*-бутил-{(2*S*)-4-[5-(6-бромпиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бутан-2-ил}карбаматом (**2b**) (150 мг, 0,378 ммоль) и трифторэтанолом (1,89 мл, 0,2 М) и герметично закрывали перед нагреванием в микроволновой печи до 180°C в течение 30 мин. Анализ LCMS показал расход исходного материала. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO₂, от 100% гептана до 1:10 MeOH/EtOAc), в результате чего получали **Промежуточное соединение 2** (74,3 мг, выход 71%) в виде липкого твердого вещества желтовато-коричневого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.38 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7.74 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7.58 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 5.22-5.08 (m, 1H), 3.21-3.16 (m, 1H), 3.16-3.02 (m, 2H), 2.55-2.44 (m, 1H), 1.60 (d, *J* = 6,6 Гц, 3H). LCMS *m/z*

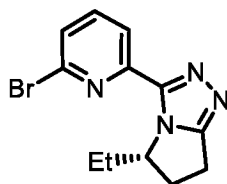
(APCI) для ($C_{11}H_{11}BrN_4$), 279,1 ($M+H$)⁺. SFC определила единственный энантиомер (10-60% метанол (0,5% NH_3) в диоксиде углерода @ 400-450 бар, время градиента 2 мин, скорость потока 4 мл/мин, колонка Chiralpack IC-U 50мм*3мм*1,6мкм). Стереохимия **Промежуточного соединения 2** была установлена исходя из использования (4*S*)-4-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]пентановой кислоты на стадии 1.

Абсолютная конфигурация **Промежуточного соединения 2** была однозначно установлена с помощью рентгеновской кристаллографии малых молекул. Рентгеноструктурные исследования монокристаллов проводили на дифрактометре Bruker APEX II Ultra CCD, оснащенном $Mo\ K_{\alpha}$ -излучением ($\lambda = 0,71073$). Кристалл использовали в полученном виде (выращен диффузией паров из дихлорметана). Бесцветный кристалл размером 0,200×0,075×0,060 мм устанавливали на CryoLoop с паратоновым маслом. Данные собирали в потоке газообразного азота при 100(2) K с использованием φ и ω сканирований. Расстояние от кристалла до детектора составляло 45 мм при времени экспозиции 1 с (в зависимости от диапазона 2θ) при ширине сканирования 0,80°. Сбор данных был завершен на 100,0% до 25,242° в θ . Данные интегрировали с использованием программного обеспечения Bruker SAINT и масштабировали с использованием программного обеспечения SADABS. Решение с помощью прямых методов (SHELXT) позволило получить полную фазовую модель, соответствующую предложенной структуре. Все неводородные атомы уточнены анизотропно полноматричным методом наименьших квадратов (SHELXL-2014). Все атомы водорода, связанные с углеродом, были размещены с использованием модели «наездника». Их положения были ограничены относительно их родительского атома с помощью соответствующей команды HFIX в SHELXL-2014. Положения атомов водорода C-H, N-H и O-H были уточнены с использованием соответствующих команд HFIX. Кристаллографические данные сведены в таблице 1.

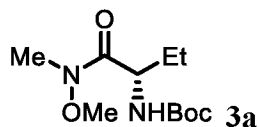
Таблица 1

Молекулярная формула	$C_{11}H_{11}BrN_4$	
Масса формулы	279,15	
Температура	100,15 K	
Длина волны	0,71073 Å	
Кристаллическая система	Моноклининая	
Пространственная группа	$P2_1$	
Размеры элементарной ячейки	$a = 7,772(2)$ Å	$\alpha = 90^\circ$.

	$b = 13,571(4) \text{ \AA}$	$\beta = 96,191(6)^\circ$.
	$c = 10,676(3) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$.
Объем	$1119,5(5) \text{ \AA}^3$	
Z	4	
Плотность (расчетная)	$1,656 \text{ Мг/м}^3$	
Коэффициент поглощения	$3,649 \text{ мм}^{-1}$	
F(000)	560	
Размер кристалла	$0,2 \times 0,075 \times 0,06 \text{ мм}^3$	
Цвет кристалла, габитус	бесцветный блок	
Диапазон тета для сбора данных	от $1,919$ до $26,755^\circ$.	
Диапазоны индексов	$-9 \leq h \leq 9$, $-17 \leq k \leq 17$, $-13 \leq l \leq 13$	
Собранных отражений	19401	
Независимых отражений	4760 [$R_{\text{int}} = 0,0524$]	
Полнота до тета = $25,242^\circ$	100,0%	
Поправка на поглощение	Полуэмпирическая по эквивалентам	
Макс. и мин. передача	0,4910 и 0,3848	
Способ уточнения	Полноматричный	метод наименьших квадратов на F^2
Данные/ограничения/параметры	4760 / 1 / 291	
Степень соответствия по F^2	1,013	
Окончательные индексы R [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0,0243$, $wR2 = 0,0582$	
Индексы R (все данные)	$R1 = 0,0258$, $wR2 = 0,0589$	
Абсолютный структурный параметр	-0,012(6)	
Наибольшая разница между пиком и впадиной	0,300 и -0,219 е.Å ⁻³	
Промежуточное соединение 3: (5 <i>S</i>)-3-(6-бромпиридин-2-ил)-5-этил-6,7-дигидро-5 <i>H</i> -пирроло[2,1- <i>c</i>][1,2,4]триазол		

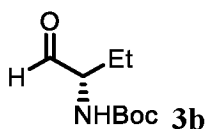


Стадия 1: *трет*-бутил-{(2*S*)-1-[метокси(метил)амино]-1-оксобутан-2-ил} карбамат (**3a**)



Раствор (2*S*)-2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]бутановой кислоты (2,0 г, 9,84 ммоль) в THF (49,2 мл, 0,2М) охлаждали до 0°C. Добавляли к раствору раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50% раствор в EtOAc, 12,9 мл, 21,6 ммоль) при 0°C, после чего баню удаляли и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. После этого добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (10,3 мл, 59,0 ммоль) и метокси(метил)амингидрохлорид (1,06 г, 10,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Анализ LCMS показал расход исходного материала. Реакционную смесь гасили водой (40 мл) и переносили в делительную воронку с EtOAc (40 мл). Слои разделяли и органическую фазу промывали последовательно 20%-ной лимонной кислотой (40 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (40 мл) и рассолом (40 мл). Органический экстракт затем сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**3a**) (1,29 г, выход 53%) в виде желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5.28-5.12 (m, 1H), 4.74-4.52 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.96 (t, *J* = 7,5 Гц, 3H). LCMS *m/z* (APCI) для (C₁₁H₂₂N₂O₄), 247,1 (M+H)⁺.

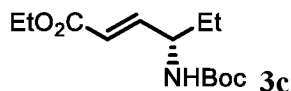
Стадия 2: *tert*-бутил-(*S*)-(1-оксобутан-2-ил)карбамат (**3b**)



Раствор *tert*-бутил-{(2*S*)-1-[метокси(метил)амино]-1-оксобутан-2-ил}карбамата (**3a**) (1,29 г, 5,25 ммоль) в THF (26,2 мл, 0,2М) охлаждали до 0°C. К раствору добавляли по каплям раствор литийалюминийгидрида (2,3 М в 2-МеTHF, 2,51 мл, 5,77 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 40 мин при 0°C. Анализ LCMS показал расход исходного материала. Реакционную смесь гасили EtOAc (10 мл) и 1 М HCl (10 мл) и переносили в делительную воронку. Слои разделяли и водную фазу подвергали экстракции EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические экстракты затем сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO₂, от 100% гептана до 100% EtOAc), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**3b**)

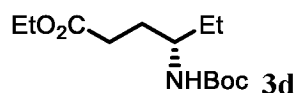
(0,575 г, выход 59%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.60 (s, 1H), 5.09 (br. s, 1H), 4.22 (br. s, 1H), 2.04-1.90 (m, 1H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 0.99 (t, $J = 7,5$ Гц, 3H).

Стадия 3: этил-(2*E*,4*S*)-4-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]гекс-2-эноат (**3c**)



К раствору *трет*-бутил-(*S*)-(1-оксобутан-2-ил)карбамата (**3b**) (575 мг, 3,07 ммоль) в DCM (6,14 мл, 0,5 М) добавляли (этоксикарбонилметил)трифенилфосфоран (1,60 г, 4,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Анализ LCMS показал расход исходного материала. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния, затем добавляли изопропиловый спирт (8,5 мл, 0,36 М) и хлорид цинка (1,26 г, 9,21 ммоль) для осаждения оксида трифенилфосфина. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин, реакционную смесь фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO_2 , от 100% гептана до 100% EtOAc), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**3c**) (653 мг, выход 83%, соотношение изомеров $E/Z > 20:1$) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.86 (dd, $J = 5,4, 15,6$ Гц, 1H), 5.94 (dd, $J = 1,7, 15,7$ Гц, 1H), 4.50 (br. s, 1H), 4.31-4.16 (m, 3H), 1.65-1.63 (m, 1H), 1.60-1.51 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.32-1.30 (m, 3H), 0.99-0.95 (m, 3H). LCMS m/z (APCI) для ($\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2$), 158,2 ($\text{M}+\text{H}-\text{Boc}$) $^+$.

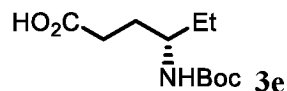
Стадия 4: этил-(4*S*)-4-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]гексаноат (**3d**)



К раствору этил(2*E*,4*S*)-4-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]гекс-2-эноата (**3c**) (653 мг, 2,54 ммоль) в метаноле (12,7 мл, 0,2 М) добавляли палладий на углеводе (10% масса/масса, 270 мг, 0,254 ммоль). Реакционный сосуд вакуумировали и снова наполняли H_2 в условиях динамического вакуума в течение 10 секунд. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре при 1 атм H_2 в течение 18 ч. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Анализ LCMS показал расход исходного материала. Реакционную смесь фильтровали через Celite[®] и концентрировали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO_2 , от 100% гептана до 100% EtOAc), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**3d**) (589 мг, выход 90%) в виде бесцветного масла.

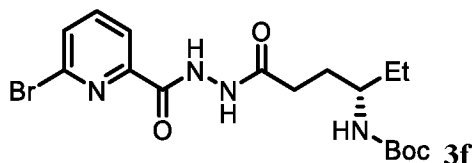
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.37-4.23 (m, 1H), 4.20-4.11 (m, 2H), 3.61-3.46 (m, 1H), 2.42-2.33 (m, 2H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.57-1.51 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.44-1.38 (m, 1H), 1.30-1.26 (m, 3H), 0.94 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H).

Стадия 5: (4*S*)-4-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]гексановая кислота (**3e**)



К раствору этил(4*S*)-4-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]гексаноата (**3d**) (589 мг, 2,27 ммоль) в THF (11,4 мл, 0,2 М) и MeOH (5,7 мл, 0,4 М) добавляли раствор LiOH (544 мг, 22,7 ммоль) в воде (2,84 мл, 0,8 М). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали перед добавлением воды и 1М HCl до достижения pH 5. Водный слой подвергали экстракции EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**3e**) (260 мг, выход 50%) в виде масла светло-желтого цвета, которое использовали без дополнительной очистки.

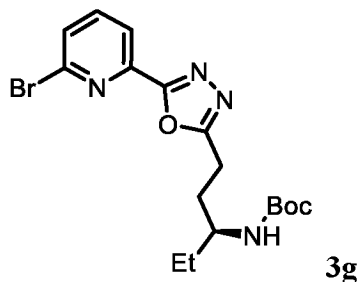
Стадия 6: *трет*-бутил-{(3*S*)-6-[2-(6-бромпиридин-2-карбонил)гидразинил]-6-оксогексан-3-ил}карбамат (**3f**)



Раствор (4*S*)-4-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]гексановой кислоты (**3e**) (260 мг, 1,12 ммоль) в THF (5,6 мл, 0,2 М) охлаждали до 0°C. К раствору добавляли раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50% раствор в EtOAc, 1,47 мл, 2,47 ммоль) при 0°C, после чего баню удаляли и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. После этого добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (1,17 мл, 6,74 ммоль) и 6-бромпиколиногидразид (267 мг, 1,24 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили водой (15 мл) и переносили в делительную воронку с EtOAc (20 мл). Слои разделяли и органическую фазу промывали последовательно 20%-ной лимонной кислотой (20 мл), насыщенным раствором NaHCO_3 (20 мл) и рассолом (20 мл). Органический экстракт затем сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO_2 , от 100% гептана до 100% EtOAc), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**3f**) (241 мг,

выход 50%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.76 (br. s, 1H), 9.29 (br. s, 1H), 8.15 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 4.45-4.31 (m, 1H), 3.69 (br. s, 1H), 2.45-2.37 (m, 2H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.45 (br. d, $J = 7,3$ Гц, 2H), 0.99 (t, $J = 7,5$ Гц, 3H). LCMS m/z (APCI) для ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_2$), 329,0 ($\text{M}+\text{H}-\text{Boc}$) $^+$.

Стадия 7: *трет*-бутил-{(3*S*)-1-[5-(6-бромпиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пентан-3-ил}карбамат (**3g**)



К раствору *трет*-бутил-{(3*S*)-6-[2-(6-бромпиридин-2-карбонил)гидразинил]-6-оксогексан-3-ил}карбамата (**3f**) (241 мг, 0,561 ммоль) в DCM (2,2 мл, 0,25 М) добавляли триэтиламин (0,235 мл, 1,68 ммоль) и *n*-толуолсульфонилхлорид (128 мг, 0,673 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Анализ LCMS показал расход исходного материала. Добавляли этилендиамин (0,038 мл, 0,561 ммоль), чтобы убрать избыток *n*-толуолсульфонилхлорида; при добавлении сразу образовывался осадок. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционный раствор промывали 20%-ной лимонной кислотой (5 мл) и слои разделяли. Водный слой подвергали экстракции DCM (5 мл), затем объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO_2 , от 100% гептана до 100% EtOAc), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**3g**) (178 мг, выход 77%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.22 (dd, $J = 0,7, 7,6$ Гц, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 4.35 (br. d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 3.65 (br. s, 1H), 3.07 (dt, $J = 6,1, 10,0$ Гц, 2H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.53-1.48 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.98 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H). LCMS m/z (APCI) для ($\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}$), 311,0 ($\text{M}+\text{H}-\text{Boc}$) $^+$.

Стадия 8: Промежуточное соединение 3

Сосуд для микроволновой обработки заполняли *трет*-бутил-{(3*S*)-1-[5-(6-бромпиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пентан-3-ил}карбаматом (**3g**) (178 мг, 0,431 ммоль) и трифторэтанолом (2,16 мл, 0,2 М) и герметично закрывали перед нагреванием

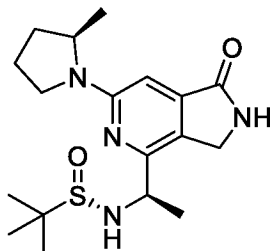
в микроволновой печи до 180°C в течение 60 мин. Анализ LCMS показал расход исходного материала. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO₂, от 100% гептана до 1:10 MeOH/EtOAc), в результате чего получали **Промежуточное соединение 3** (116 мг, выход 91%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.26 (dd, *J* = 0.7, 7.7 Гц, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.49 (dd, *J* = 0.7, 7.8 Гц, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 3.07-2.89 (m, 3H), 2.58-2.49 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.83-1.70 (m, 1H), 0.96 (t, *J* = 7.5 Гц, 3H). LCMS *m/z* (APCI) для (C₁₂H₁₃BrN₄), 293,0 (M+H)⁺. Установлено с помощью SFC: энантиомерный избыток 97,4% (10-60% метанол (0.5% NH₃) в диоксиде углерода @ 400-450 бар, время градиента 2 мин, скорость потока 4 мл/мин, колонка Kromasil (R,R)Whelk-O 50мм*3мм*1,8мкм). Стереохимия была установлена исходя из использования (2S)-2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]бутановой кислоты на первой стадии. Абсолютная конфигурация **Промежуточного соединения 3** была однозначно установлена с помощью рентгеновской кристаллографии малых молекул.

В таблице 2 представлены результаты рентгеноструктурного анализа монокристаллов, выполненные на дифрактометре Bruker APEX II Ultra CCD, оснащенный излучением Mo K_α (λ = 0,71073). Кристаллы использовали в том виде, в каком они были получены (выращены путем диффузии паров из смеси этилацетат:метанол (10:1). Бесцветные кристаллы размером 0,180×0,065×0,055 мм устанавливали на CryoLoop с паратоновым маслом. Данные собирали в потоке газообразного азота при 100(2) K) с использованием φ и ω сканирований. Расстояние от кристалла до детектора составляло 45 мм при времени экспозиции 2 с (в зависимости от диапазона 2θ) при ширине сканирования 0,80°. Сбор данных был завершен на 100,0% до 25,242° в θ. Данные интегрировали с использованием программного обеспечения Bruker SAINT и масштабировали с использованием программного обеспечения SADABS. Решение с помощью прямых методов (SHELXT) позволило получить полную фазовую модель, соответствующую предложенной структуре. Все неводородные атомы уточнены анизотропно полноматричным методом наименьших квадратов (SHELXL-2014). Все атомы водорода, связанные с углеродом, были размещены с использованием модели «наездника». Их положения были ограничены относительно их родительского атома с помощью соответствующей команды HFIX в SHELXL-2014. Положения атомов водорода C-H, N-H и O-H были уточнены с использованием соответствующих команд HFIX.

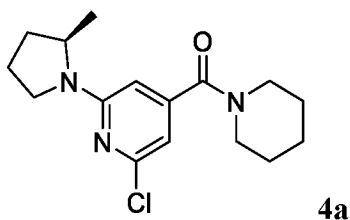
Таблица 2

Молекулярная формула	$C_{12} H_{13} Br N_4$		
Масса формулы	293,17		
Температура	100,15 К		
Длина волны	0,71073 Å		
Кристаллическая система	Орторомбическая		
Пространственная группа	$P2_12_12_1$		
Размеры элементарной ячейки	$a = 7,1319(2) \text{ Å}$	$\alpha = 90^\circ$	
	$b = 11,2187(3) \text{ Å}$	$\beta = 90^\circ$	
	$c = 15,5538(5) \text{ Å}$	$\gamma = 90^\circ$	
Объем	$1244,47(6) \text{ Å}^3$		
Z	4		
Плотность (расчетная)	$1,565 \text{ Мг/м}^3$		
Коэффициент поглощения	$3,286 \text{ мм}^{-1}$		
F(000)	592		
Размер кристалла	$0,18 \times 0,065 \times 0,055 \text{ мм}^3$		
Цвет кристалла, габитус	бесцветный нерегулярный		
Диапазон тета для сбора данных	от $2,238$ до $27,108^\circ$		
Диапазоны индексов	$-9 \leq h \leq 9, -14 \leq k \leq 14, -19 \leq l \leq 19$		
Собрано отражений	19687		
Независимых отражений	2740 [$R_{\text{int}} = 0,0697$]		
Полнота до тета = $25,242^\circ$	100,0%		
Поправка на поглощение	Полуэмпирическая по эквивалентам		
Макс. и мин. передача	0,4851 и 0,4153		
Способ уточнения	Полноматричный	метод	наименьших
квадратов по F^2			
Данные/ограничения/параметры	2740 / 0 / 155		
Степень соответствия по F^2	1,047		
Окончательные индексы R [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0,0237, wR2 = 0,0570$		
Индексы R (все данные)	$R1 = 0,0261, wR2 = 0,0581$		
Абсолютный структурный параметр	$-0,003(7)$		
Наибольшая разница между пиком и впадиной	$0,307$ и $-0,255 \text{ е.Å}^{-3}$		

Промежуточное соединение 4: (*S,S*)-2-метил-N-[(1*R*)-1-{6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-ил}этил]пропан-2-сульфинамид

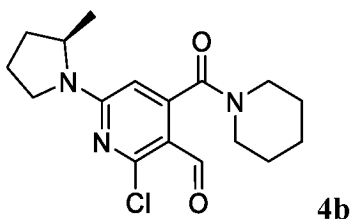


Стадия 1: {2-хлор-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]пиридин-4-ил}(пиперидин-1-ил)метанон (**4a**)



Раствор (2,6-дихлорпиридин-4-ил)(пиперидин-1-ил)метанона (600 мг, 2,32 ммоль) и (2*R*)-2-метилпирролидина (591 мг, 6,95 ммоль) в DMF (1,5 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Анализ LCMS показал расход исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли H₂O (40 мл) и реакционную смесь подвергали экстракции DCM (3 x 40 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (24 г SiO₂, 0-20% EtOAc/гептан), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**4a**) (664 мг, выход 93%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.44 (d, *J* = 1,0 Гц, 1H), 6.21 (d, *J* = 1,0 Гц, 1H), 4.12 (q, *J* = 7,1 Гц, 1H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.54 (ddd, *J* = 10,5, 7,6, 2,9 Гц, 1H), 3.40-3.28 (m, 2H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.75-1.62 (m, 4H), 1.26 (t, *J* = 7,2 Гц, 1H), 1.21 (d, *J* = 6,3 Гц, 2H); *m/z* (APCI⁺) для (C₁₆H₂₂ClN₃O), 308,2 (M+H)⁺.

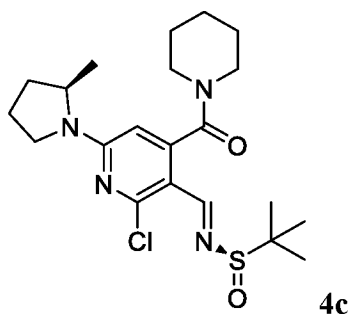
Стадия 2: 2-хлор-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-4-(пиперидин-1-карбонил)пиридин-3-карбальдегид (**4b**)



К раствору DMF (473 мг, 6,47 ммоль) в DCM (3,0 мл) добавляли POCl₃ (992 мг,

6,47 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин и затем добавляли раствор {2-хлор-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]пиридин-4-ил}(пиперидин-1-ил)метанона (**4a**) (664 мг, 2,16 ммоль) в DCM (3,0 мл). Смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 15 ч. Анализ LCMS показал расход исходного материала. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и медленно вливали в насыщенный раствор NaHCO₃ (30 мл). Смесь подвергали экстракции DCM (3 x 30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (24 г SiO₂, 0-40% EtOAc/гептан), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**4b**) (568 мг, выход 78%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10.07 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.13-4.65 (m, 1H), 3.68-3.83 (m, 1H), 3.55-3.68 (m, 2H), 3.35-3.55 (m, 1H), 2.98-3.20 (m, 2H), 1.88-2.17 (m, 3H), 1.71-1.83 (m, 2H), 1.55-1.67 (m, 3H), 1.46-1.55 (m, 1H), 1.31-1.42 (m, 1H), 1.17-1.26 (m, 3H); *m/z* (APCI+) для (C₁₇H₂₂ClN₃O₂), 336,1 (M+H)⁺.

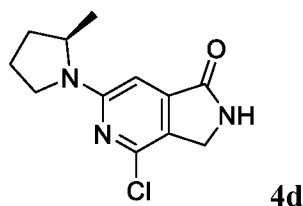
Стадия 3: *N*-[(*E*)-{2-хлор-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-4-(пиперидин-1-карбонил)пиридин-3-ил} метилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид (**4c**)



Смесь 2-хлор-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-4-(пиперидин-1-карбонил)пиридин-3-карбальдегида (**4b**) (432 мг, 1,29 ммоль), (*R*)-(+)-2-метил-2-пропансульфинамида (187 мг, 1,54 ммоль) и Ti(OEt)₄ (880 мг, 3,86 ммоль) в THF (10,0 мл) перемешивали при 45°C в течение 16 ч. Анализ LCMS показал ~25% оставшегося исходного материала. Добавляли дополнительные партии (*R*)-(+)-2-метил-2-пропансульфинамида (62,4 мг, 0,515 ммоль) и Ti(OEt)₄ (293 мг, 1,29 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Анализ LCMS показал расход исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли DCM (50 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (35 мл) и рассолом (35 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**4c**) (495 мг, выход 88%) в виде смолы белого цвета, которую использовали без

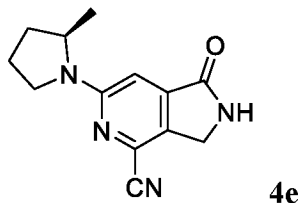
дополнительной очистки. m/z (APCI⁺) для (C₂₁H₃₁ClN₄O₂S), 440,2 (M+H)⁺.

Стадия 4: 4-хлор-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1-он (**4d**)



Раствор *N*-[(*E*)-{2-хлор-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-4-(пиперидин-1-карбонил)пиридин-3-ил} метилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамида (**4c**) (495 мг, 1,13 ммоль) в THF (15,0 мл) охлаждали до 0°C и затем добавляли раствор LiBH₄ (2,0 М в THF, 620 мл, 1,24 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и затем добавляли раствор NaOMe (25% в MeOH, 2,5 мл, 10,1 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (60 мл) и промывали насыщенным водным раствором NH₄Cl (60 мл) и рассолом (60 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO₂, 50-100% EtOAc/гептан), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**4d**) (199 мг, выход 70%) в виде бесцветной пены. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.68 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.21-4.14 (m, 1H), 3.58 (ddd, *J* = 10,5, 7,6, 2,8 Гц, 1H), 3.39 (q, *J* = 8,9 Гц, 1H), 2.13-1.97 (m, 2H), 1.75 (dt, *J* = 5,2, 2,6 Гц, 1H), 1.23 (d, *J* = 6,3 Гц, 3H). Предполагается, что один атом водорода скрыт пиком воды; m/z (APCI⁺) для (C₁₂H₁₄ClN₃O), 252,3 (M+H)⁺.

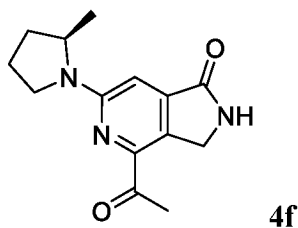
Стадия 5: 6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-карбонитрил (**4e**)



Смесь 4-хлор-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1-она (**4d**) (438 мг, 1,74 ммоль), Zn(CN)₂ (306 мг, 2,6 ммоль), DMF (15 мл) и Pd(PPh₃)₄ (100 мг, 0,09 ммоль) нагревали до 140°C в микроволновой печи в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли DCM и фильтровали. Остаток на фильтре промывали DCM. Фильтрат концентрировали под вакуумом и неочищенное соединение

очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO_2 , 0-100% 1:1 EtOAc:DCM/гептан), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**4e**) в виде твердого вещества желтого цвета (375 мг, выход 89%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.00-6.94 (m, 1H), 6.46-6.32 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.29-4.19 (m, 1H), 3.61 (ddd, $J = 2,6, 7,6, 10,3$ Гц, 1H), 3.46-3.34 (m, 1H), 2.22-2.02 (m, 3H), 1.86-1.72 (m, 1H), 1.25 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H); m/z (APCI⁺) для ($\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$), 243,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 6: 4-ацетил-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1-он (**4f**)



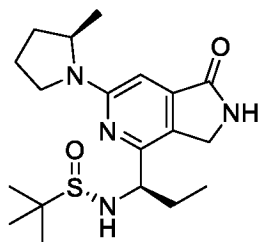
К раствору 6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-карбонитрила (**4e**) (355 мг, 1,47 ммоль) в THF (15 мл) на ледяной/водяной бане добавляли MeMgBr (4,88 мл, 14,7 ммоль, 3,0 М в THF). Полученную смесь перемешивали при данной температуре в течение 10 мин, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Смесь гасили 2 н. HCl (6 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Смесь нейтрализовали с помощью насыщенного раствора NaHCO_3 и экстрагировали DCM (3 x 40 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO_2 , 20-50% EtOAc/гептан), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**4f**) в виде твердого вещества желтого цвета (190 мг, выход 50%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 6.98 (s, 1H), 6.59 (br. s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.28 (br. t, $J = 5,7$ Гц, 1H), 3.64 (ddd, $J = 2,6, 7,5, 10,1$ Гц, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.19-2.10 (m, 2H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.79 (td, $J = 2,6, 5,0$ Гц, 1H), 1.30 (d, $J = 6,2$ Гц, 3H); m/z (APCI⁺) для ($\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$), 260,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 7: Промежуточное соединение 4

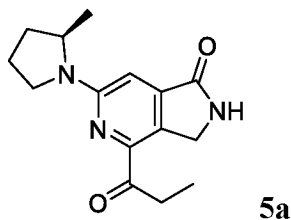
Во флакон объемом 40 мл добавляли 4-ацетил-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1-он (**4f**) (200 мг, 0,77 ммоль), (*S*)-трет-бутилсульфинамид (187 мг, 1,54 ммоль), THF (1,54 мл) и $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (1,54 ммоль, 0,323 мл). Флакон закрывали крышкой и нагревали до 80°C в течение 48 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до -78°C (сухой лед/ацетоновая баня) и добавляли по каплям *L*-

селектрид (1,54 ммоль, 1,54 мл, 1,0 М в THF). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 3 часов. Смесь нагревали до комнатной температуры и гасили по каплям насыщенным раствором NH₄Cl (2 мл), затем добавляли DCM (20 мл) и рассол (20 мл). Смесь фильтровали через Celite® и промывали DCM (40 мл). Органический слой собирали и водный слой подвергали экстракции DCM (20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO₂, растворитель 0-10% MeOH в EtOAc), в результате чего получали **Промежуточное соединение 4** в виде пены желтого цвета (127 мг, выход 45%). *m/z* (APCI+) для (C₁₈H₂₈N₄O₂S), 365,3 (M+H)⁺. Стереохимия была установлена исходя из использования (2*R*)-2-метилпирролидина на стадии 1 и (*S*)-*трет*-бутилсульфинамида на стадии 7.

Промежуточное соединение 5: (*S,R*)-2-метил-*N*-[(1*R*)-1-{6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-ил}пропил]пропан-2-сульфинамид



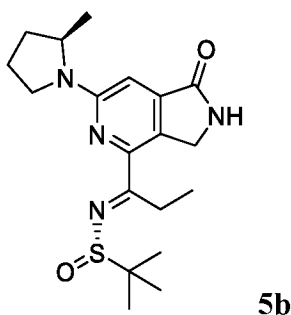
Стадия 1: 6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-4-пропаноил-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1-он (**5a**)



Раствор 6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-карбонитрила (**4e**) (808 мг, 3,33 ммоль) в THF (8,0 мл) охлаждали до 0°C и затем обрабатывали раствором этилмагнийбромида (3,0 М в Et₂O, 11,1 мл, 33,3 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Анализ LCMS показал расход исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили добавлением 2 н. HCl. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, нейтрализовали путем добавления насыщенного раствора NaHCO₃ и затем экстрагировали DCM (2 x 30 мл). Объединенные органические слои сушили над

Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (24 г SiO₂, 0-100% EtOAc/гептан), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**5a**) (646 мг, выход 71%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.01 (s, 1H), 6.41 (br. s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.39-4.22 (m, 1H), 3.66 (ddd, J = 2,6, 7,4, 10,1 Гц, 1H), 3.52-3.38 (m, 1H), 3.30-3.14 (m, 2H), 2.26-2.10 (m, 2H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.81 (td, J = 2,5, 5,1 Гц, 1H), 1.31 (d, J = 6,2 Гц, 3H), 1.24 (t, J = 7,3 Гц, 3H); *m/z* (APCI⁺) для (C₁₅H₁₉N₃O₂), 274,2 (M+H)⁺.

Стадия 2: (*S,S*)-2-метил-*N*-[(1*E*)-1-{6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-ил}пропилиден]пропан-2-сульфинамид (**5b**)



К раствору 6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-4-пропаноил-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1-она (**5a**) (640 мг, 2,34 ммоль) в THF (2,0 мл) добавляли (*S*)-(-)-2-метил-2-пропансульфинамид (568 мг, 4,68 ммоль) и Ti(OEt)₄ (2,14 г, 9,37 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 23 ч. Анализ LCMS показал расход исходного материала. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем добавляли рассол (40 мл) и DCM (30 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин и затем фильтровали через Celite®. Слои разделяли. Водный слой подвергали экстракции DCM (30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**5b**) (779 мг, выход 88%) в виде пены белого цвета, которое непосредственно использовали на следующей стадии. *m/z* (APCI⁺) для (C₁₉H₂₈N₄O₂S), 377,2 (M+H)⁺.

Стадия 3: Промежуточное соединение 5

Раствор (*S,S*)-2-метил-*N*-[(1*E*)-1-{6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-ил}пропилиден]пропан-2-сульфинамида (**5b**) (654 мг, 1,40 ммоль) в THF (12,0 мл) охлаждали до -78°C и затем обрабатывали по каплям раствором L-селектрида (1,0 М в THF, 2,5 мл, 2,5 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1,5 ч. Добавляли дополнительное количество L-селектрида (1,0 М, 0,417 мл, 0,417 ммоль) и смесь перемешивали при -78°C в течение дополнительных 1,5

ч. Смесь гасили MeOH, разбавляли рассолом (50 мл) и экстрагировали DCM (2 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (12 г SiO₂, 0-10% MeOH/DCM), в результате чего получали **Промежуточное соединение 5** (300 мг, выход 57%) в виде смолы желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.66 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.14 (d, *J* = 6,6 Гц, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.27-4.14 (m, 2H), 3.59-3.44 (m, 1H), 3.29-3.18 (m, 1H), 2.14-2.01 (m, 2H), 1.98-1.81 (m, 3H), 1.73-1.60 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 6,2 Гц, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.86-0.73 (m, 3H); *m/z* (APCI⁺) для (C₁₉H₃₀N₄O₂S), 379,2 (M+H)⁺.

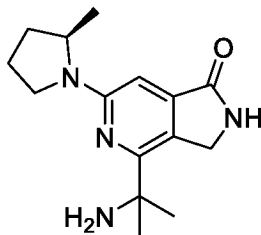
Сtereoхимия была установлена исходя из использования (2*R*)-2-метилпирролидина на стадии 1 синтеза **Промежуточного соединения 4** и (*S*)-(-)-2-метил-2-пропансульфинамида на стадии 2. Абсолютная конфигурация **Промежуточного соединения 5** была однозначно установлена с помощью рентгеновской кристаллографии малых молекул.

В таблице 3 представлены результаты рентгеноструктурного анализа, подтверждающие stereoхимию **Промежуточного соединения 5**. Рентгеноструктурные исследования монокристаллов проводили на дифрактометре Bruker Mikropstar APEX II CCD, оснащенном излучением Cu K_α (λ = 1.54178 Å). Абсолютная stereoхимия была однозначно установлена (Flack = 0,003(12)). Кристаллы **Промежуточного соединения 5** выращивали из смеси эфир/пентан при 4°C. Бесцветный кристалл 0,12 x 0,04 x 0,02 мм устанавливали на CryoLoop с паратоновым маслом. Данные собирали в потоке газообразного азота при 100(2) K с использованием φ и ω сканирований. Расстояние от кристалла до детектора составляло 45 мм при времени экспозиции 4, 6, 8, 10, 14 или 20 секунд в зависимости от диапазона 2θ при ширине сканирования 1,25°. Сбор данных был завершен на 97,0% до 67,500° в θ. Данные интегрировали с использованием программного обеспечения Bruker SAINT и масштабировали с использованием программного обеспечения SADABS. Решение с помощью прямых методов (SHELXT) позволило получить полную фазовую модель, соответствующую предложенной структуре. Все неводородные атомы уточнены анизотропно полноматричным методом наименьших квадратов (SHELXL-2014). Все атомы водорода, связанные с углеродом, были размещены с использованием модели «наездника». Их положения были ограничены относительно их родительского атома с использованием соответствующей команды HFIX в SHELXL-2014.

Таблица 3

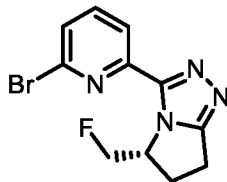
Эмпирическая формула:	$C_{19} H_{30} N_4 O_2 S$		
Молекулярная масса	378,53		
Температура	100,0 К		
Длина волны	1,54178 Å		
Кристаллическая система	Триклинная		
Пространственная группа	P1		
Размеры элементарной ячейки:	$a = 8,3400(3) \text{ Å}$	$\alpha = 92,724(2)^\circ$	
	$b = 9,4731(3) \text{ Å}$	$\beta = 104,495(2)^\circ$	
	$c = 15,3569(5) \text{ Å}$	$\gamma = 115,416(2)^\circ$	
Объем	1044,18(6) Å ³		
Z	2		
Плотность (расчетная)	1,204 Мг/м ³		
Коэффициент поглощения	1,532 мм ⁻¹		
F(000)	408		
Размер кристалла	0,12 x 0,04 x 0,02 мм ³		
Цвет кристалла, габитус	бесцветная планка		
Диапазон тета для сбора данных	от 3,020 до 68,664°.		
Диапазоны индексов	$-10 \leq h \leq 10, -11 \leq k \leq 11, -18 \leq l \leq 18$		
Собрано отражений	21109		
Независимых отражений	7199 [R(int) = 0,0654]		
Полнота до тета = 67,500°	97,0%		
Поправка на поглощение	Полуэмпирическая по эквивалентам		
Макс. и мин. передача	0,5210 и 0,4220		
Способ уточнения	Полноматричный	метод	наименьших
квадратов на F ²			
Данные/ограничения/параметры	7199 / 3 / 479		
Степень соответствия по F ²	1,038		
Окончательные индексы R [I>2sigma(I)]	R1 = 0,0626, wR2 = 0,1561		
Индексы R (все данные)	R1 = 0,0774, wR2 = 0,1686		
Абсолютный структурный параметр	0,003(12)		
Коэффициент экстинкции	н/о		
Наибольшая разница между пиком и впадиной	0,593 и -0,326 е.Å ⁻³		

Промежуточное соединение 6: 4-(2-аминопропан-2-ил)-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1-он

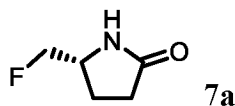


К суспензии 6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-карбонитрила (**4e**) (213 мг, 0,88 ммоль) в THF (9 мл) при комнатной температуре добавляли комплекс бис(хлорида лития)хлорида лантана (III) (1,76 ммоль, 2,93 мл, 0,6 М). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и затем охлаждали до -78°C (сухой лед/ацетоновая баня) и добавляли по каплям метиллитий (3,52 ммоль, 2,20 мл, 1,6 М). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры. Смесь гасили насыщенным NH₄Cl (20 мл) и рассолом (20 мл) и затем добавляли DCM (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин и фильтровали через Celite®. Органический слой собирали и водный слой подвергали экстракции DCM (20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO₂, растворитель 0-10% MeOH в DCM), в результате чего получали **Промежуточное соединение 6** в виде твердого вещества бледно-коричневого цвета (157 мг, выход 65%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.60 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.17 (br. t, *J* = 5,7 Гц, 1H), 3.50 (ddd, *J* = 2,4, 7,2, 9,8 Гц, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 2.07-2.02 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.68 (td, *J* = 2,4, 4,9 Гц, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.20 (d, *J* = 6,2 Гц, 3H); *m/z* (APCI+) для (C₁₅H₂₂N₄O), 275,2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 7: (5*R*)-3-(6-бромпиридин-2-ил)-5-(фторметил)-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол

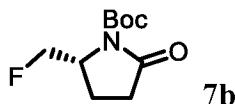


Стадия 1: (5*R*)-5-(фторметил)пирролидин-2-он (**7a**)



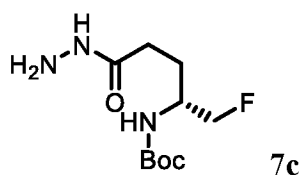
Раствор (5*R*)-5-(бромметил)пирролидин-2-она (600 мг, 3,37 ммоль) в CH₃CN (6,74 мл, 0,5 М) покрывали алюминиевой фольгой для защиты от света. К этому раствору одной порцией добавляли суспензию AgF (1,07 г, 8,43 ммоль) в CH₃CN (12,5 мл, 0,27 М). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в темноте в течение 36 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO₂, 100% EtOAc до 1:1 EtOAc/ацетон), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**7a**) (173 мг, выход 44%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.17 (br. s, 1H), 4.49-4.17 (m, 2H), 4.01-3.84 (m, 1H), 2.44-2.28 (m, 2H), 2.27-2.16 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -224.58 (s, 1F).

Стадия 2: *трет*-бутил(2*R*)-2-(фторметил)-5-окспирролидин-1-карбоксилат (**7b**)



К раствору (5*R*)-5-(фторметил)пирролидин-2-она (**7a**) (170 мг, 1,45 ммоль) в CH₃CN (6,74 мл, 0,5 М) добавляли Boc₂O (348 мг, 1,60 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (17,7 мг, 0,145 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Анализ TLC (2:1 EtOAc:ацетон) показал расход исходного материала. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO₂, от 100% гептана до 100% EtOAc), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**7b**) (277 мг, выход 88%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.78-4.42 (m, 2H), 4.40-4.25 (m, 1H), 2.76-2.62 (m, 1H), 2.50-2.39 (m, 1H), 2.29-2.14 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.56 (s, 9H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -233.52 (s, 1F).

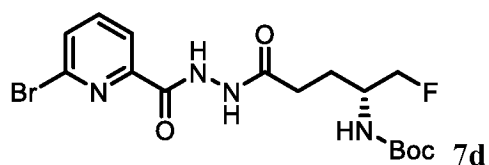
Стадия 3: *трет*-бутил-[(2*R*)-1-фтор-5-гидразинил-5-оксопентан-2-ил]карбамат (**7c**)



К раствору *трет*-бутил(2*R*)-2-(фторметил)-5-окспирролидин-1-карбоксилата (**7b**) (1,78 г, 8,19 ммоль) в THF (41,0 мл, 0,2 М) с помощью шприца добавляли

моногидрат гидразина (1,3 мл, 41,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Анализ TLC (1:1 гептан:EtOAc) показал расход исходного материала. Реакционную смесь концентрировали и затем добавляли EtOAc (50 мл) и насыщенный водный раствор NH_4Cl (50 мл). Слои разделяли и водный слой подвергали экстракции EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**7c**) (1,6 г, выход 78%) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5.15-5.00 (m, 1H), 4.52-4.44 (m, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 3.93-3.75 (m, 1H), 2.40 (br. s, 2H), 2.00-1.81 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -232.02 (s, 1F).

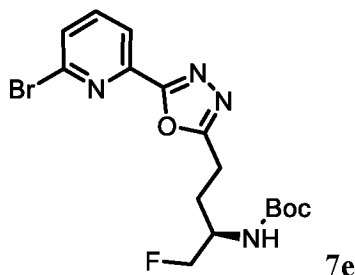
Стадия 4: *трет*-бутил-{(2*R*)-5-[2-(6-бромпиридин-2-карбонил)гидразинил]-1-фтор-5-оксопентан-2-ил}карбамат (**7d**)



Раствор 6-бромпиридин-2-карбоновой кислоты (1,4 г, 6,93 ммоль) в THF (34,7 мл, 0,2 М) охлаждали до 0°C. К раствору добавляли раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50% раствор в EtOAc, 9,1 мл, 15,2 ммоль) при 0°C, после чего баню удаляли и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. После этого добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (7,24 мл, 41,6 ммоль) и *трет*-бутил-[(2*R*)-1-фтор-5-гидразинил-5-оксопентан-2-ил]карбамат (**7c**) (1,90 г, 7,62 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Анализ LCMS показал расход исходного материала. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) и переносили в делительную воронку с EtOAc (50 мл). Слои разделяли и органическую фазу промывали последовательно 20%-ной лимонной кислотой (30 мл), насыщенным раствором NaHCO_3 (30 мл) и рассолом (30 мл). Органический экстракт затем сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**7d**) (2,37 г, выход 78%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.74 (br. s, 1H), 9.15 (br. s, 1H), 8.14 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 4.95 (br. d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 4.62-4.36 (m, 2H), 4.12-3.98 (m, 1H), 2.49-2.37 (m, 2H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.49 (s, 9H). ^{19}F

ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -232.01 (s, 1F). LCMS m/z (APCI) для (C₁₁H₁₄BrFN₄O₂), 333,1 (M+H-Boc)⁺.

Стадия 5: *трет*-бутил-{(2*R*)-4-[5-(6-бромпиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-фторбутан-2-ил}карбамат (**7e**)



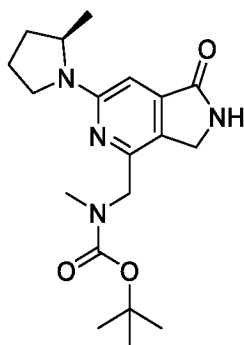
К раствору *трет*-бутил-{(2*R*)-5-[2-(6-бромпиридин-2-карбонил)гидразинил]-1-фтор-5-оксопентан-2-ил}карбамата (**7d**) (2,3 г, 5,3 ммоль) в DCM (21,2 мл, 0,25 М) добавляли триэтиламин (2,22 мл, 15,9 ммоль) и *n*-толуолсульфонилхлорид (1,21 г, 6,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Анализ LCMS показал расход исходного материала. Добавляли этилендиамин (0,355 мл, 5,31 ммоль), чтобы убрать избыток *n*-толуолсульфонилхлорида, при добавлении сразу образовывался осадок. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин, реакционный раствор промывали 20%-ной лимонной кислотой (20 мл) и слои разделяли. Водный слой подвергали экстракции DCM (40 мл), затем объединенные органические слои промывали рассолом (25 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**7e**) (2,07 г, выход 94%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.21 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4.90-4.69 (m, 1H), 4.55 (br. d, J = 2,8 Гц, 1H), 4.43 (br. s, 1H), 4.08-3.84 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 2H), 2.29-2.06 (m, 2H), 1.45 (s, 9H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -231.82 (s, 1F). LCMS m/z (APCI) для (C₁₁H₁₂BrFN₄O), 315,0 (M+H-Boc)⁺.

Стадия 6: Промежуточное соединение 7

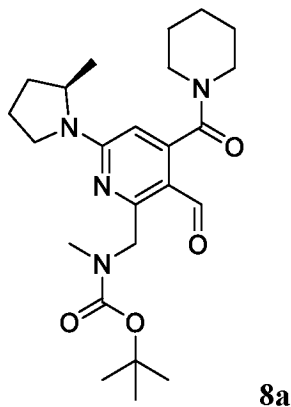
Сосуд для микроволновой обработки заполняли *трет*-бутил-{(2*R*)-4-[5-(6-бромпиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-фторбутан-2-ил}карбаматом (**7e**) (1,00 г, 2,41 ммоль) и трифторэтанолом (10,4 мл, 0,17 М) и герметично закрывали перед нагреванием в микроволновой печи до 180°C в течение 30 мин. Анализ LCMS показал расход исходного материала. Реакционную смесь концентрировали и осадок очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO₂, от 100% гептана до 1:10 MeOH/EtOAc), в результате чего получали Промежуточное соединение 7 (564 мг, выход 78%) в виде

желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.40 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.58 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5.26-5.01 (m, 2H), 4.89-4.71 (m, 1H), 3.25-3.08 (m, 3H), 2.96-2.85 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -235.95 (s, 1F). LCMS m/z (APCI) для ($\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrFN}_4$), 297,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Стереохимия была установлена исходя из использования (5*R*)-5-(бромметил)пирролидин-2-она на стадии 1.

Промежуточное соединение 8: *трет*-бутил-метил(6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-ил}метил)карбамат



Стадия 1: *трет*-бутил(3-формил-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-4-(пиперидин-1-карбонил)пиридин-2-ил}метил)метилкарбамат (**8a**)

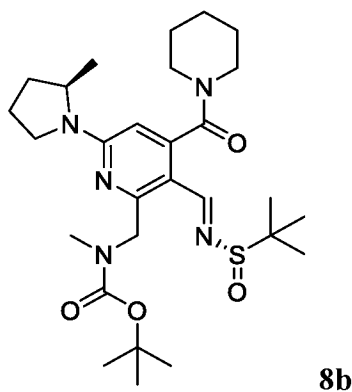
**8a**

Через раствор 2-хлор-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-4-(пиперидин-1-карбонил)пиридин-3-карбальдегида (**4b**) (600 мг, 1,79 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (261 мг, 0,357 ммоль) в 1,4-диоксане (25,0 мл) барботировали N_2 в течение 5 мин и затем нагревали до 80°C . Добавляли раствор {[*трет*-бутоксикарбонил](метил)амино]метил}(хлоридо)цинка* (0,158 М в THF, 39,6 мл) при 80°C и смесь перемешивали ещё 35 мин при той же температуре. Анализ LCMS показал расход исходного материала. Смесь охлаждали до 30°C и фильтровали через Celite®. Остаток на фильтре промывали DCM (5x10 мл) и фильтрат концентрировали до сухого состояния. Остаток объединяли с неочищенным материалом, полученным в результате

параллельного осуществления реакции идентичным образом со 100 мг 2-хлор-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-4-(пиперидин-1-карбонил)пиридин-3-карбальдегида. Смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO₂, 1:1 EtOAc/петролейный эфир), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**8a**) (900 мг, выход 97%) в виде смолы желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9.84 (s, 1H), 6.40-6.06 (m, 1H), 4.91-4.45 (m, 2H), 4.52-3.92 (m, 1H), 3.69-3.47 (m, 3H), 3.21-3.00 (m, 2H), 2.98-2.84 (m, 3H), 2.22-1.82 (m, 3H), 1.83-1.66 (m, 1H), 1.59 (s, 4H), 1.41 (s, 7H), 1.19 (d, *J* = 18,2 Гц, 8H). *m/z* (ESI⁺) для (C₂₄H₃₆N₄O₄), 445,4 (M+H)⁺.

*как получено в: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 2678.

Стадия 2: *трет*-бутил-метил-{[3-{(E)-[(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил}-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-4-(пиперидин-1-карбонил)пиридин-2-ил]метил}карбамат (**8b**)



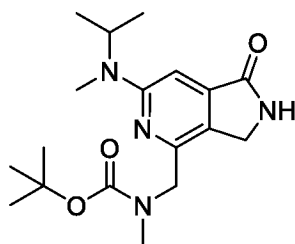
Смесь *трет*-бутил({3-формил-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-4-(пиперидин-1-карбонил)пиридин-2-ил}метил)метилкарбамата (**8a**) (1,40 г, 3,15 ммоль), Ti(OEt)₄ (1,44 г, 6,30 ммоль) и (*S*)-(-)-2-метил-2-пропансульфинамида (573 мг, 4,72 ммоль) в THF (50,0 мл) перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Добавляли дополнительные порции Ti(OEt)₄ (359 мг, 1,57 ммоль) и (*S*)-(-)-2-метил-2-пропансульфинамида (115 мг, 0,945 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение дополнительных 20 ч. Анализ LCMS показал расход исходного материала. Реакцию гасили насыщенным раствором Na₂CO₃ (150 мл) и добавляли DCM (100 мл). Смесь фильтровали через Celite® и слои разделяли. Водный слой подвергали экстракции DCM (100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (150 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**8b**) (1,7 г, выход >99%) в виде твердого вещества желтого цвета. *m/z* (ESI⁺) для (C₂₈H₄₅N₅O₄S), 548,5 (M+H)⁺.

Стадия 5: Промежуточное соединение 8

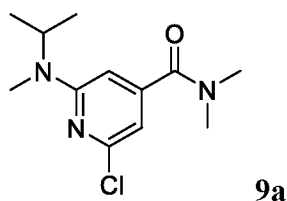
К раствору *трет*-бутил-метил-{[3-{(*E*)-[(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил}-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-4-(пиперидин-1-карбонил)пиридин-2-ил]метил}карбамата (**8b**) (1,72 г, 3,41 ммоль) в THF (20,0 мл) при 0°C добавляли LiBH₄ (68,6 мг, 3,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Анализ TLC показал расход исходного материала. Смесь нагревали до комнатной температуры и добавляли раствор NaOMe (30% в MeOH, 6,24 г, 34,6 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч. Анализ LCMS показал образование массы желаемого продукта. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Остаток растворяли в EtOAc (40 мл) и промывали H₂O (40 мл). Водный слой подвергали экстракции EtOAc (30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (60 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO₂, EtOAc), в результате чего получали **Промежуточное соединение 8** (750 мг, выход 66%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.04-6.79 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.56-4.43 (m, 2H), 4.43-4.33 (m, 2H), 4.27-4.16 (m, 1H), 3.58 (ddd, *J* = 2,5, 7,3, 10,0 Гц, 1H), 3.45-3.30 (m, 1H), 3.01-2.91 (m, 3H), 2.17-1.96 (m, 3H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.53-1.37 (m, 9H), 1.26-1.23 (m, 3H); *m/z* (ESI⁺) для (C₁₉H₂₈N₄O₃), 361,2 (M+H)⁺.

Стереохимия была установлена исходя из использования (2*R*)-2-метилпирролидина на стадии 1 синтеза **Промежуточное соединение 4**.

Промежуточное соединение 9: *трет*-бутил-метил({6-[метил(пропан-2-ил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-ил}метил)карбамат



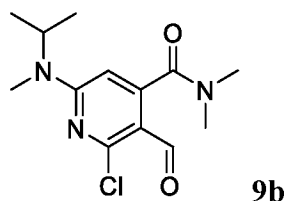
Стадия 1: 2-хлор-*N,N*-диметил-6-[метил(пропан-2-ил)амино]пиридин-4-карбоксамид (**9a**)



Смесь 2,6-дихлор-*N,N*-диметилпиридин-4-карбоксамида (30,0 г, 137 ммоль) и *N*-метилпропан-2-амина (50,1 г, 685 ммоль) в MeCN (120 мл) распределяли между тремя

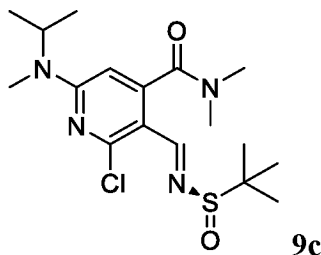
герметично закрытыми реакционными сосудами и каждую порцию перемешивали при 100°C в течение 60 ч. Анализ LCMS показал расход исходного материала. Реакционные смеси объединяли и концентрировали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO₂, 1:1 EtOAc/петролейный эфир), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**9a**) (30,5 г, выход 87%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.45 (d, *J* = 0,9 Гц, 1H), 6.31 (d, *J* = 1,0 Гц, 1H), 4.82 (p, *J* = 6,8 Гц, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.16 (d, *J* = 6,7 Гц, 6H); *m/z* (ESI+) для (C₁₂H₁₈ClN₃O), 255,9 (M+H)⁺.

Стадия 2: 2-хлор-3-формил-*N,N*-диметил-6-[метил(пропан-2-ил)амино]пиридин-4-карбоксамид (**9b**)



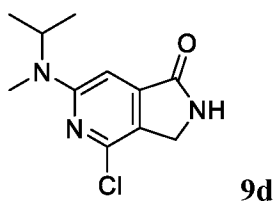
К раствору DMF (21,9 г, 299 ммоль) в DCE (120 мл) по каплям добавляли POCl₃ (45,9 г, 299 ммоль) при 5-15°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и добавляли 2-хлор-*N,N*-диметил-6-[метил(пропан-2-ил)амино]пиридин-4-карбоксамид (**9a**) (25,5 г, 99,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч. Анализ LCMS показал расход исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли по каплям к насыщенному водному раствору Na₂CO₃ (900 мл). Смесь подвергали экстракции DCM (2 x 300 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (5 x 500 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO₂, 1:1 EtOAc/петролейный эфир), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**9b**) (23,7 г, выход 84%) в виде твердого вещества коричневого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10.19 (s, 1H), 6.25 (br. s, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.02-2.85 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 1.22 (br. d, *J* = 6,5 Гц, 6H); *m/z* (ESI+) для (C₁₃H₁₈ClN₃O₂), 283,9 (M+H)⁺.

Стадия 3: 2-хлор-*N,N*-диметил-3-{(*E*)-[(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил}-6-[метил(пропан-2-ил)амино]пиридин-4-карбоксамид (**9c**)



Смесь 2-хлор-3-формил-*N,N*-диметил-6-[метил(пропан-2-ил)амино]пиридин-4-карбоксамида (**9b**) (23,7 г, 83,5 ммоль), (*R*)-(+)-2-метил-2-пропансульфинамида (12,1 г, 100 ммоль) и $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (38,1 г, 167 ммоль) в THF (250 мл) перемешивали при 50°C в течение 20 ч. Анализ LCMS показал расход исходного материала. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Остаток перемешивали с насыщенным раствором NaHCO_3 (300 мл) в течение 30 мин. Смесь фильтровали. Остаток на фильтре промывали H_2O (3 x 80 мл) и петролейным эфиром (3 x 50 мл) и сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**9c**) (32,3 г, выход 99%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.07 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.36-5.10 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 1.54 (d, $J = 6,7$ Гц, 6H), 1.49 (s, 9H); m/z (ESI+) для ($\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$), 387,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

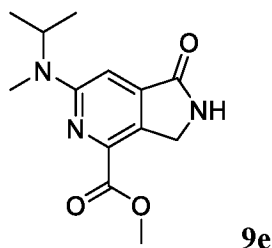
Стадия 4: 4-хлор-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1-он (**9d**)



Раствор 2-хлор-*N,N*-диметил-3-{(*E*)-[(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил}-6-[метил(пропан-2-ил)амино]пиридин-4-карбоксамида (**9c**) (32,3 г, 83,5 ммоль) в THF (200 мл) охлаждали до 0°C и добавляли LiBH_4 (1,82 г, 83,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Анализ LCMS показал расход исходного материала. NaOMe (165 г, 919 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и остаток на фильтре промывали EtOAc (3 x 200 мл). Объединенный фильтрат концентрировали до сухого состояния. Остаток растворяли в DCM (300 мл) и промывали H_2O (500 мл). Водный слой подвергали экстракции DCM (2 x 300 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (500 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Твердое вещество суспендировали в смеси DCM (50

мл) и петролейного эфира (120 мл) в течение 30 мин. Твердые вещества собирали путем фильтрования. Остаток на фильтре сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**9d**) (11,3 г, выход 56%) в виде твердого вещества не совсем белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.19 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.82 (p, $J = 6,7$ Гц, 1H), 4.35 (d, $J = 1,2$ Гц, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.18 (d, $J = 6,7$ Гц, 6H); m/z (ESI $^{+}$) для ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}$), 239,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

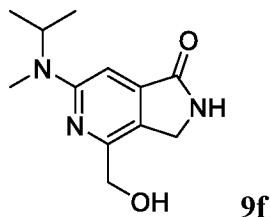
Стадия 5: метил-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-карбоксилат (**9e**)



Смесь 4-хлор-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1-она (**9d**) (11,3 г, 47,1 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (2,16 г, 2,95 ммоль) и TEA (14,3 г, 141 ммоль) в MeOH (200 мл) перемешивали при 80°C в течение 40 ч в атмосфере CO при 50 фунт/кв. дюйм. Анализ TLC (1:1 EtOAc/петролейный эфир) показал расход исходного материала. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Остаток растворяли в H_2O (200 мл) и экстрагировали DCM (2 x 150 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток суспендировали в DCM (50 мл) в течение 30 мин. Твердые вещества собирали путем фильтрования. Остаток на фильтре промывали петролейным эфиром (3 x 5 мл) и сушили под вакуумом. Фильтрат очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO_2 , 40-70% EtOAc/DCM). Содержащие продукт фракции концентрировали до сухого состояния и объединяли с указанным выше остатком на фильтре, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**9e**) (12,3 г, выход 99%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.12 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.89 (p, $J = 6,6$ Гц, 1H), 4.68 (d, $J = 1,1$ Гц, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.21 (d, $J = 6,7$ Гц, 6H); m/z (ESI $^{+}$) для ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$), 263,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

Стадия 6: 4-(гидроксиметил)-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1-он (**9f**)

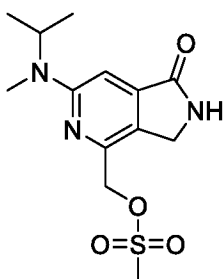
98



9f

К смеси метил-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-карбоксилата (**9e**) (1,0 г, 3,80 ммоль) в THF (60 мл) по каплям добавляли раствор LiAlH_4 (2,5 М в THF, 1,67 мл, 4,18 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем при 20°C в течение 16 ч. Анализ TLC (1:1 EtOAc/петролейный эфир) показал расход исходного материала. Смесь гасили путем добавления 20% водного раствора NaOH (0,5 мл). К смеси добавляли Na_2SO_4 (4 г). Смесь перемешивали в течение 30 мин и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали до сухого состояния, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**9f**) (890 мг, выход 99%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.04 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.85 (p, $J = 6,6$ Гц, 1H), 4.67 (d, $J = 4,7$ Гц, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.09 (t, $J = 4,6$ Гц, 1H), 2.92 (s, 3H), 1.20 (d, $J = 6,7$ Гц, 6H); m/z (ESI⁺) для ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$), 236,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 7: {6-[метил(пропан-2-ил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-ил}метилметансульфонат (**9g**)

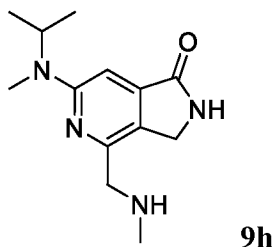


9g

К смеси 4-(гидроксиметил)-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1-она (**9f**) (890 мг, 3,78 ммоль) и TEA (957 мг, 9,46 ммоль) в THF (20,0 мл) по каплям добавляли MsCl (953 мг, 8,23 ммоль) при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 0°C. Анализ LCMS показал расход исходного материала. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**9g**) (1,2 г, выход 99%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали без дополнительной очистки.

m/z (ESI+) для ($C_{13}H_{19}N_3O_4S$), 314,0 ($M+H$)⁺.

Стадия 8: 4-[(метиламино)метил]-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1-он (**9h**)

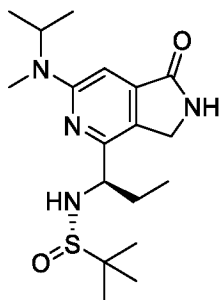


К смеси {6-[метил(пропан-2-ил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-ил}метилметансульфоната (**9g**) (1,18 г, 3,78 ммоль) в THF (20,0 мл) добавляли раствор метиламина (2,0 М в THF, 37,8 мл, 75,6 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч. Анализ LCMS показал расход исходного материала. Смесь концентрировали до сухого состояния, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**9h**) (940 мг, выход 99%) в виде твердого вещества коричневого цвета, которое использовали без дополнительной очистки. m/z (ESI+) для ($C_{13}H_{20}N_4O$), 249,0 ($M+H$)⁺.

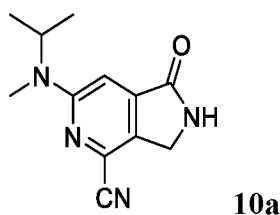
Стадия 9: Промежуточное соединение 9

К раствору 4-[(метиламино)метил]-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1-она (**9h**) (940 мг, 11,4 ммоль) и TEA (1,15 г, 11,4 ммоль) в DCM (20,0 мл) добавляли Woc_2O (1,65 мг, 7,57 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин. Анализ LCMS показал расход исходного материала. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO_2 , EtOAc), в результате чего получали **Промежуточное соединение 9** (600 мг, выход 46%) в виде твердого вещества желтого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6.81 (s, 1H), 6.57-6.42 (m, 1H), 4.91 (p, $J = 6,6$ Гц, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.35 (d, $J = 12,4$ Гц, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.48 (s, 5H), 1.41 (s, 4H), 1.17 (d, $J = 6,7$ Гц, 6H); m/z (ESI+) для ($C_{18}H_{28}N_4O_3$), 349,2 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 10: (*S,S*)-2-метил-*N*-[(1*R*)-1-{6-[метил(пропан-2-ил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-ил}пропил]пропан-2-сульфинамид

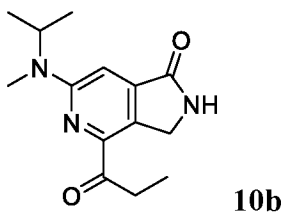


Стадия 1: 6-[метил(пропан-2-ил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-карбонитрил



Смесь 4-хлор-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1-она (**9d**) (706 мг, 2,95 ммоль), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (519 мг, 4,42 ммоль), DMF (10 мл) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (170 мг, 0,147 ммоль) нагревали до 140°C в микроволновой печи в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли DCM и фильтровали. Остаток на фильтре промывали DCM. Фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**10a**) в виде твердого вещества желтого цвета (544 мг, выход 80%) который применяли без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 9.01 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.80 (td, $J = 6,7, 13,4$ Гц, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.15 (d, $J = 6,7$ Гц, 6H); m/z (APCI $^+$) для ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$), 231,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2: 6-[метил(пропан-2-ил)амино]-4-пропаноил-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1-он (**10b**)



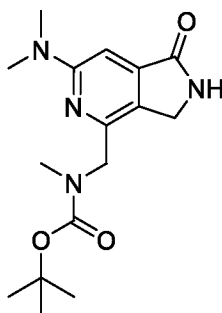
Суспензию 6-[метил(пропан-2-ил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-карбонитрила (**10a**) (511 мг, 2,22 ммоль) в THF (20,0 мл) охлаждали до 0°C и затем обрабатывали раствором этилмагнийбромида (3,0 М в Et_2O , 7,40 мл, 22,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Анализ LCMS показал расход исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl (60 мл) и затем экстрагировали DCM (2 x 80

мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (24 г SiO_2 , 0-100% EtOAc /гептан), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**10b**) (125 мг, выход 22%) в виде пены желтого цвета. m/z (APCI+) для $(\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2)$, 262,2 $(\text{M}+\text{H})^+$.

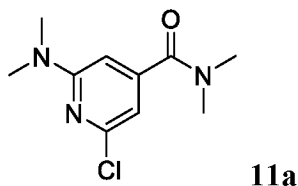
Стадия 3: Промежуточное соединение 10

К раствору 6-[метил(пропан-2-ил)амино]-4-пропаноил-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1-она (**10b**) (124 мг, 0,475 ммоль) в THF (6,0 мл) добавляли (*S*)-(-)-2-метил-2-пропансульфинамид (92 мг, 0,759 ммоль) и $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (433 мг, 1,90 ммоль). Смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 42 ч. Анализ LCMS показал расход исходного материала. Смесь охлаждали до -78°C и затем обрабатывали по каплям раствором L-селектрида (1,0 М в THF, 1,9 мл, 1,90 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 4 ч. Смесь гасили MeOH, разбавляли рассолом (30 мл) и экстрагировали DCM (20 x 2 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (12 г SiO_2 , 0-10% MeOH/DCM), в результате чего получали **Промежуточное соединение 10** (72 мг, выход 41%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.67 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.25 (d, $J = 6,7$ Гц, 1H), 4.94 (quin, $J = 6,7$ Гц, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.21 (q, $J = 6,7$ Гц, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.98-1.80 (m, 2H), 1.13 (dd, $J = 3,6, 6,7$ Гц, 6H), 1.06 (s, 9H), 0.83 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H). m/z (APCI+) для $(\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2\text{S})$, 367,2 $(\text{M}+\text{H})^+$. Стереохимия была установлена исходя из использования (*S*)-(-)-2-метил-2-пропансульфинамида на стадии 2.

Промежуточное соединение 11: *трет*-бутил-{[6-(диметиламино)-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-ил]метил}метилкарбамат

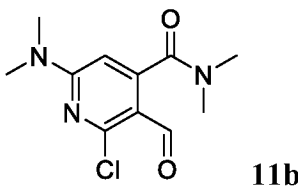


Стадия 1: 2-хлор-6-(диметиламино)-*N,N*-диметилпиридин-4-карбоксамид (**11a**)



В круглодонную колбу объемом 3,0 л, наполненную метил-2,6-дихлорпиридин-4-карбоксилатом (58,0 г, 281 ммоль), в атмосфере N_2 добавляли *N,N*-диметиламин (38,1 г, 845 ммоль) при 0-10°C. Добавляли THF (200 мл). В течение 3 ч добавляли раствор *i*-PrMgCl (2,0 М в THF, 352 мл, 704 ммоль), поддерживали температуру реакции на уровне 0-10°C. Реакционную смесь дополнительно перемешивали 10 мин при 0°C и затем при 25°C в течение 18 ч. Анализ LCMS показал расход исходного материала. Реакционную смесь охлаждали в ванне со льдом и гасили добавлением холодного насыщенного водного раствора NH_4Cl (500 мл), поддерживая температуру реакции <20°C. Добавляли EtOAc (500 мл) и слои разделяли. Водный слой подвергали экстракции EtOAc (500 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученное в результате масло переносили в гептан (200 мл) и концентрировали на роторном испарителе до образования твердых веществ. Суспензию перемешивали в течение 0,5 ч и твердые вещества собирали путем фильтрования. Остаток на фильтре промывали гексанами (3 x 50 мл). Остаток на фильтре суспендировали в 1:20 смеси EtOAc/петролейного эфира (100 мл) и твердые вещества собирали путем фильтрования. Остаток на фильтре промывали смесью 1:20 EtOAc/петролейного эфира (3 x 30 мл) и затем сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**11a**) (51 г, выход 80%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6.49 (d, $J = 0,7$ Гц, 1H), 6.35 (d, $J = 0,9$ Гц, 1H), 3.13-3.09 (m, 9H), 2.98 (s, 3H); m/z (ESI $^+$) для ($C_{10}H_{14}ClN_3O$), 227,9 ($M+H$) $^+$.

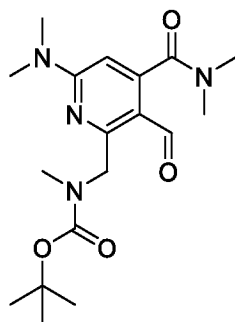
Стадия 2: 2-хлор-6-(диметиламино)-3-формил-*N,N*-диметилпиридин-4-карбоксамид (**11b**)



Две реакционные последовательности осуществляли параллельно. В содержащую DMF (250 мл) круглодонную колбу при перемешивании добавляли $POCl_3$ (85,9 г, 560 ммоль) при 15-25°C. Смесь перемешивали при 15-25°C в течение 15 мин и

затем добавляли 2-хлор-6-(диметиламино)-*N,N*-диметилпиридин-4-карбоксаимид (**11a**) (25,5 г, 112 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Анализ LCMS показал расход исходного материала. Две реакционные смеси объединяли и затем гасили, медленно вливая в холодный насыщенный водный раствор Na₂CO₃, поддерживая pH ~9. Смесь подвергали экстракции EtOAc (4 x 1,0 L). Объединенные органические слои промывали рассолом (5 x 600 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт объединяли с 7,5 г и 5,0 г 2-хлор-6-(диметиламино)-*N,N*-диметилпиридин-4-карбоксаида из протекающих одинаково двух дополнительных реакций. Этот материал переносили в EtOAc (200 мл) и суспендировали в течение 20 мин. Суспензию фильтровали. Остаток на фильтре промывали EtOAc (2 x 50 мл). Остаток на фильтре суспендировали в 1:1 смеси петролейного эфира/EtOAc (80 мл) в течение 20 мин. Суспензию фильтровали и остаток на фильтре промывали 1:1 смесью петролейного эфира/EtOAc (60 мл). Остаток на фильтре сушили под вакуумом. Объединенный фильтрат концентрировали до сухого состояния. Остаток суспендировали с помощью 1:1 смеси петролейного эфира/EtOAc (100 мл) в течение 30 мин. Суспензию фильтровали и остаток на фильтре промывали 1:1 смесью петролейного эфира/EtOAc (2 x 50 мл) и сушили под вакуумом. Объединенные сухие твердые вещества суспендировали в петролейном эфире (200 мл) в течение 10 мин и твердые вещества собирали путем фильтрования. Остаток на фильтре промывали петролейным эфиром (100 мл) и затем концентрировали под вакуумом. Объединенный фильтрат концентрировали под вакуумом до ~50 мл и затем давали отстояться в течение 2 дней. Полученное в результате твердые вещества собирали путем фильтрования и остаток на фильтре промывали 3:2 смесью петролейного эфира/EtOAc (2 x 50 мл). Твердые вещества объединяли до указанного в заголовке соединения (**11b**) (52 г, выход 73% для объединенной совокупности реакций) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10.21 (d, *J* = 0,6 Гц, 1H), 6.28 (d, *J* = 0,6 Гц, 1H), 3.19 (s, 6H), 3.13 (s, 3H), 2.77 (s, 3H); *m/z* (ESI+) для (C₁₁H₁₄ClN₃O₂), 255,9 (M+H)⁺.

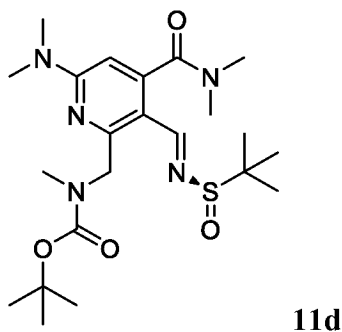
Стадия 3: *трет*-бутил-{[6-(диметиламино)-4-(диметилкарбамоил)-3-формилпиридин-2-ил]метил}метилкарбамат (**11c**)

**11c**

Смесь *трет*-бутилдиметилкарбамата (3,41 г, 23,5 ммоль) и *N,N,N,N*-тетраметилендиамина (3,27 г, 28,2 ммоль) в 135 мл THF охлаждали до -55°C в атмосфере N_2 . Добавляли раствор *втор*-BuLi (1,4 М в циклогексане, 20,1 мл, 28,2 ммоль) медленно поддерживая температуру раствора ниже -52°C (внутренняя). Смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин при -55°C и затем обрабатывали раствором ZnCl_2 (1,9 М в 2-метилтетрагидрофуране, 14,8 мл, 28,2 ммоль), поддерживали температуру реакции на уровне менее -52°C . Раствор перемешивали в течение дополнительных 40 мин при -55°C и затем нагревали до комнатной температуры, в результате чего получали раствор $\{[(\textit{трет}\text{-бутоксикарбонил})(\text{метил})\text{амино}]\text{метил}\}(\text{хлоридо})\text{цинка}$ ($c = 0,195$ М). Часть предварительно полученного раствора цинката (90,2 мл, 17,6 ммоль) переносили в высушенную в печи круглодонную колбу на 250 мл в атмосфере N_2 и концентрировали до сухого состояния, в результате чего получали пену белого цвета. Колбу обратно заполняли N_2 . Отдельную колбу заполняли 2-хлор-6-(диметиламино)-3-формил-*N,N*-диметилпиридин-4-карбоксамидом (**11b**) (3,0 г, 10 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,858 г, 1,17 ммоль), 1,4-диоксаном (50 мл) и H_2O (0,159 г, 8,8 ммоль). Суспензию переносили в колбу, содержащую цинкат, путем канюлирования, и затем смесь перемешивали при 80°C в течение 80 мин. LCMS показала образование массы продукта с небольшим количеством оставшегося исходного материала. Добавляли дополнительную аликвоту раствора $\{[(\textit{трет}\text{-бутоксикарбонил})(\text{метил})\text{амино}]\text{метил}\}(\text{хлоридо})\text{цинка}$ (2,0 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 20 мин. Дополнительной конверсии не наблюдалось. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl (10 мл) и H_2O (20 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин и затем фильтровали через слой Celite[®]. Фильтрат подвергали экстракции EtOAc (4х). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (80 г SiO_2 , 0-100% EtOAc/гептан. Полученную в результате пену белого цвета

растирали MTBE и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**11c**) (3,8 г, выход 95%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.84 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.15 (s, 6H), 2.99 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.33 (d, $J = 69,8$ Гц, 9H); m/z (ESI+) для ($\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$), 365,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 4: *трет*-бутил-{[6-(диметиламино)-4-(диметилкарбамоил)-3-{(E)-[(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил}пиридин-2-ил]метил}метилкарбамат (**11d**)



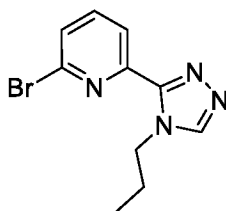
К раствору *трет*-бутил-{[6-(диметиламино)-4-(диметилкарбамоил)-3-формилпиридин-2-ил]метил}метилкарбамата (**11c**) (3,0 г, 8,0 ммоль) и (*R*)-(+)-2-метил-2-пропансульфинамида (1,2 г, 9,88 ммоль) в THF (40 мл) добавляли $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (5,63 г, 24,7 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли DCM (50 мл) и гасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 (20 мл). Раствор энергично перемешивали в течение 20 мин и затем фильтровали через слой Celite[®]. Celite[®] промывали DCM (3x). Объединенный фильтрат сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (80 г SiO_2 , 0-100% EtOAc/гептан), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**11d**) (3,89 г, выход 97%) в виде бесцветной пены. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.39 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.77-4.55 (m, 2H), 3.12 (s, 6H), 2.95 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 1.41 (s, 4H), 1.20 (s, 5H), 1.12 (s, 9H); m/z (ESI+) для ($\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$), 468,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 5: Промежуточное соединение 11

В круглодонную колбу, заполненную *трет*-бутил-{[6-(диметиламино)-4-(диметилкарбамоил)-3-{(E)-[(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил}пиридин-2-ил]метил}метилкарбаматом (**11d**) (3,89, 8,32 ммоль) в атмосфере N_2 добавляли THF (42 мл). Смесь охлаждали до 0°C и затем обрабатывали раствором LiBH_4 (2,0 М в THF, 4,37 мл, 8,73 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем добавляли раствор NaOMe (25% в MeOH, 17,1 мл, 74,9 ммоль) при той же температуре. Реакционную

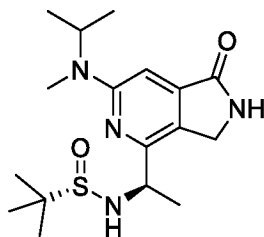
смесь медленно оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Анализ LCMS показал расход исходного материала. Смесь разбавляли DCM и промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl и рассолом. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (80 г SiO_2 , 0-100% EtOAc/гептаны), в результате чего получали **Промежуточное соединение 11** (1,7 г, выход 64%) в виде бесцветной пены. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.68 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.06 (s, 6H), 2.86 (s, 3H), 1.36 (m, 9H); LCMS m/z (ESI+) для ($\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$), 321,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 12: 2-бром-6-(4-пропил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин

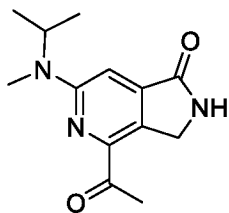


Смесь *N*'-[(6-бромпиридин-2-ил)карбонил]-*N,N*-диметилгидразоноформамида (**1b**) (29,0 г, 106,8 ммоль) и пропан-1-амин (31,6 г, 534 ммоль) в MeCN (440 мл) и уксусной кислоте (110 мл) перемешивали при 95°C в течение 16 ч. Анализ LCMS показал расход исходного материала. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Остаток переносили в H_2O (50 мл) и подщелачивали до pH ~9 с помощью 1 н. NaOH (~500 мл). Смесь подвергали экстракции EtOAc (3 x 150 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (150 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток суспендировали с помощью EtOAc (50 мл) в течение 10 мин и твердое вещество собирали путем фильтрования. Остаток на фильтре промывали петролейным эфиром (2 x 50 мл) и сушили в вакууме, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**Промежуточное соединение 12**) (21,0 г, выход 74%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.74 (s, 1H), 8.20 (dd, $J = 0,7, 7,8$ Гц, 1H), 7.98-7.91 (m, 1H), 7.78 (dd, $J = 0,7, 8,0$ Гц, 1H), 4.45-4.36 (m, 2H), 1.77 (sxt, $J = 7,4$ Гц, 2H), 0.87 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H); m/z (ESI+) для ($\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrN}_4$), 266,7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 13: (*S,S*)-2-метил-*N*'-[(1*R*)-1-{6-[метил(пропан-2-ил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-ил}этил]пропан-2-сульфинамид



Стадия 1: 4-ацетил-6-(изопропил(метил)амино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



13a

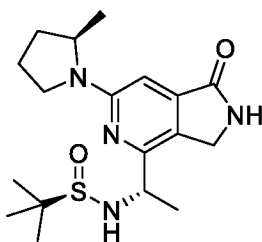
Метилмагнийбромид (9,11 г, 76,4 ммоль, 25,9 мл, 3,0 М) добавляли к раствору 6-(изопропил(метил)амино)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-карбонитрила (**Промежуточное соединение 10a**) (1,76 г, 7,64 ммоль) в THF (70 мл, $c=0,11$ М) при 0°C. Смесь перемешивали при данной температуре в течение 10 мин и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в течение 3 ч. Смесь затем гасили 2 М HCl (7 мл) по каплям при комнатной температуре и оставляли перемешиваться в течение 30 мин. Добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ (70 мл) для нейтрализации раствора и подвергали его экстракции DCM (3 x 100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (40 г SiO₂, 10-40% EtOAc/гептан), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**13a**) в виде твердого вещества желтого цвета (553 мг, выход 29%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.82 (s, 1H) 7.06 (s, 1H) 4.88 (br. d, $J = 6,72$ Гц, 1H) 4.49 (s, 2H) 2.94 (s, 3H) 2.61 (s, 3H) 1.19 (d, $J = 6,60$ Гц, 6H); m/z (APCI⁺) для (C₁₃H₁₇N₃O₂), 248,2 (M+H)⁺.

Стадия 2: Промежуточное соединение 13

Смесь 4-ацетил-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она (**13a**) (8,10 г, 32,75 ммоль), (*S*)-*трет*-бутилсульфинамида (7,94 г, 65,5 ммоль) в Ti(OEt)₄ (29,9 г, 131 ммоль) в THF (100 мл) в атмосфере N₂ нагревали при 90°C в течение 72 ч и реакцию контролировали с помощью LCMS. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C и добавляли по каплям L-селектрид (1 М в THF, 131 ммоль, 131 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Смесь гасили насыщенным NH₄Cl (200 мл) и рассолом (200 мл) при 0-5°C. Суспензию фильтровали

через слой Celite® и остаток на фильтре промывали DCM (500 мл). Слои фильтрата разделяли и водный слой подвергали экстракции DCM (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (250 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO₂, 0-10% MeOH/DCM), в результате чего получали **Промежуточное соединение 13** в виде твердого вещества желтого цвета (10 г, 87%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.83 (br. s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.89-4.76 (m, 1H), 4.48-4.39 (m, 1H), 4.37-4.26 (m, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 6,6 Гц, 3H), 1.19-1.07 (m, 15H). *m/z* (APCI⁺) для (C₁₇H₂₈N₄O₂S), 353,2 (M+H)⁺. Стереохимия была установлена исходя из использования (*S*)-*трет*-бутилсульфинамида на стадии 1.

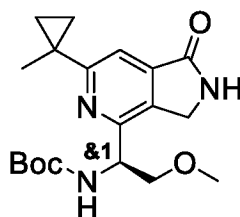
Промежуточное соединение 14: (*S,R*)-2-метил-*N*-[(1*S*)-1-{6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-ил}этил]пропан-2-сульфинамид



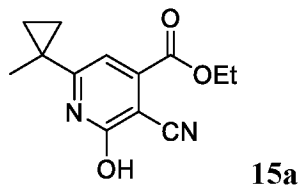
Смесь 4-ацетил-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1-она (**4f**) (4000 мг, 15,43 ммоль), (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (2240 мг, 18,5 ммоль) в Ti(OEt)₄ (20 мл) перемешивали при 100°C в течение 20 ч в атмосфере N₂. Анализ LCMS показал расход исходного материала. Раствор желтого цвета охлаждали до 0°C и разбавляли THF (50 мл). Добавляли по каплям L-селектрид (38,6 ммоль, 38,6 мл, 1М в THF) при 0°C. Смесь затем перемешивали при 10°C в течение 20 ч. LCMS показала, что остался исходный материал. Добавляли по каплям дополнительное количество L-селектрида (38,6 ммоль, 38,6 мл 1М в THF) при 0°C и смесь перемешивали при 10°C в течение дополнительных 2 ч. Анализ TLC показал расход исходного материала. Смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (200 мл) при 0-5°C. Суспензию фильтровали через слой Celite® и осадок промывали EtOAc (2 x 50 мл). Слои фильтрата разделяли и водный слой подвергали экстракции EtOAc (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали остаток. Остаток сначала очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO₂, EtOAc/MeOH = 10:1) и затем дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (ACSSH-CA; колонка: YMC

Triart C18 250*50 мм*7 мкм, вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ACN, в результате чего получали **Промежуточное соединение 14** (2,5 г, 44%) в виде твердого вещества не совсем белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.70 (s, 1H), 6.47 (br. s, 1H), 4.57-4.34 (m, 4H), 4.20 (br. t, $J = 5,9$ Гц, 1H), 3.64-3.53 (m, 1H), 3.47-3.35 (m, 1H), 2.20-1.99 (m, 3H), 1.77 (br. dd, $J = 2,5, 4,7$ Гц, 1H), 1.64 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H), 1.28 (d, $J = 6,2$ Гц, 3H), 1.22 (s, 9H). m/z (ESI) для $(\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S})$, 365,1 $(\text{M}+\text{H})^+$. Стереохимия была установлена исходя из использования (*R*)-*трет*-бутилсульфинамида.

Промежуточное соединение 15: *трет*-бутил-{2-метокси-1-[6-(1-метилциклопропил)-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-ил]этил}карбамат

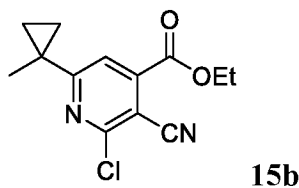


Стадия 1: этил-3-циано-2-гидрокси-6-(1-метилциклопропил)пиридин-4-карбоксилат (**15a**)



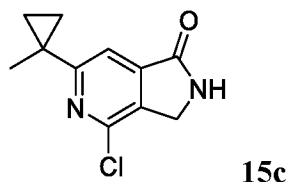
Смесь 2-цианоацетамида (10,0 г, 119 ммоль) и ТЕА (12,0 г, 119 ммоль) в EtOH (50 мл) нагревали до 65°C (внутренняя температура) до растворения твердых веществ и затем добавляли этил-3-(1-метилциклопропил)-3-оксoproпаноат (24,6 г, 124 ммоль). Смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч. Анализ TLC (1:10 EtOAc/петролейный эфир) показал расход исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до 10°C. Полученный в результате осадок собирали путем фильтрования. Остаток на фильтре промывали МТВЕ (3 x 10 мл) и сушили под вакуумом. Фильтрат концентрировали до сухого состояния. Добавляли EtOH (10 мл) и затем добавляли МТВЕ (30 мл). Полученные в результате твердые вещества собирали путем фильтрования. Остаток на фильтре промывали EtOH (5 мл) и МТВЕ (2 x 10 мл) и сушили под вакуумом. Твердые вещества объединяли, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**15a**) (25,0 г, выход 85%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.74 (br. s, 1H), 6.63 (br. s, 1H), 4.36 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1.45-1.27 (m, 6H), 1.16-1.06 (m, 2H), 0.92-0.75 (m, 2H).

Стадия 2: этил-2-хлор-3-циано-6-(1-метилциклопропил)пиридин-4-карбоксилат (**15b**)



К раствору этил-3-циано-2-гидрокси-6-(1-метилциклопропил)пиридин-4-карбоксилата (**15a**) (24,0 г, 97,5 ммоль) в MeCN (487 мл) добавляли по каплям POCl₃ (74,7 г, 487 ммоль) при 30°C. Смесь перемешивали при 65°C в течение 60 ч. Анализ TLC (EtOAc) показал расход исходного материала. Раствор концентрировали для удаления остатка POCl₃. Остаток выливали на лёд и подщелачивали насыщенным раствором NaHCO₃ до pH ~8. Смесь подвергали экстракции EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (1:10 EtOAc/петролейный эфир), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**15b**) (21,9 г, выход 85%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.79 (s, 1H), 4.50 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.50-1.40 (m, 5H), 1.03 (q, *J* = 3,9 Гц, 2H); *m/z* (ESI⁺) для (C₁₃H₁₃ClN₂O₂), 264,9 (M+H)⁺.

Стадия 3: 4-хлор-6-(1-метилциклопропил)-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1-он (**15c**)



К раствору этил-2-хлор-3-циано-6-(1-метилциклопропил)пиридин-4-карбоксилата (**15b**) (2,5 г, 9.44 ммоль) в EtOH (500 мл) добавляли Ni Реня (2,0 г, 34,1 ммоль). Смесь черного цвета перемешивали при 30°C в атмосфере H₂ при 30 фунт/кв. дюйм в течение 48 ч. Анализ TLC (1:10 EtOAc/петролейный эфир) показал расход исходного материала. Смесь фильтровали через слой Celite®. Остаток на фильтре промывали MeOH (250 мл). Объединенный фильтрат концентрировали до сухого состояния. Остаток суспендировали в EtOAc (5 мл) в течение 20 мин и суспензию фильтровали. Остаток на фильтре промывали EtOAc (2 мл) и сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**15c**) (1,1 г, выход 52%) в виде твердого вещества серого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.66 (br. s, 1H), 7.23-

7.05 (m, 1H), 4.56-4.34 (m, 2H), 1.55 (br. s, 3H), 1.39-1.11 (m, 2H), 0.99-0.66 (m, 2H); m/z (ESI⁺) для (C₁₁H₁₁ClN₂O), 222,8 (M+H)⁺.

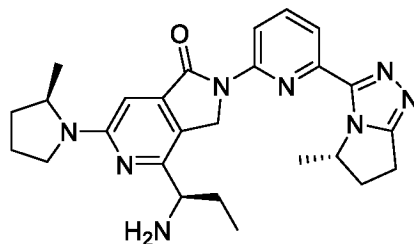
Стадия 4: Промежуточное соединение 15

Во флакон объемом 40 мл вносили 4-хлор-6-(1-метилциклопропил)-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1-он (**15c**) (200 мг, 0,898 ммоль), Cs₂CO₃ (644 мг, 1,98 ммоль), *N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*O*-метилсерин (394 мг, 1,80 ммоль), NiCl₂·глим (39,5 мг, 0,18 ммоль), пиридин-2-ил-*N*-цианоамидин (26,3 мг, 0,180 ммоль), иридий(III) бис[2-(2,4-дифторфенил)-5-метилпиридин]-4,40-ди-*трет*-бутил-2,20-бипиридингексафторфосфат (18,2 мг, 0,018 ммоль) и безводный DMF (27 мл). Через смесь барботировали N₂ в течение 2 мин и облучали светом с длиной волны 365 нм при 15-25°C в течение 18 ч (скорость вентилятора 5200 об/мин, скорость перемешивания 1200 об/мин, 100% LED). Смесь концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO₂, 10-20% [0% MeOH в EtOAc] в петролейном эфире), в результате чего получали твердое вещество желтого цвета. Очищали с помощью преп. HPLC (колонка: YMC Triart C18 150*25 мкм*5 мкм, вода (0,05% гидроксида аммония по объему)-CAN), в результате чего получали **Промежуточное соединение 15** в виде твердого вещества белого цвета (315 мг, 32%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.65 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.66 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4.94 (d, *J* = 6,3 Гц, 1H), 4.63-4.48 (m, 2H), 3.77 (dd, *J* = 8,9, 5,0 Гц, 1H), 3.58-3.44 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.30 (q, *J* = 3,6 Гц, 2H), 0.88 (q, *J* = 3,4 Гц, 2H); m/z (ESI⁺) для (C₁₉H₂₇N₃O₄), 362,3 (M+H)⁺.

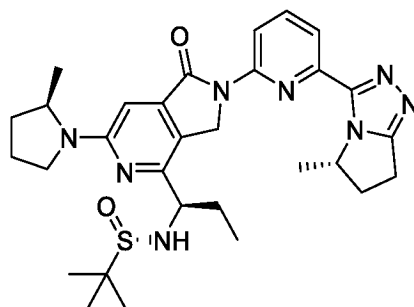
Примеры:

Примеры соединений, полученных в настоящем документе, имеют стереохимию, установленную исходя из использования промежуточных соединений с подтвержденной стереохимией, например, **Примеры 1 и 2**, или исходя из использования промежуточных соединений, полученных из стереоспецифических исходных материалов, например, **Примеры 3 и 4**.

Пример 1: 4-[(1*R*)-1-аминопропил]-2-{6-[(5*S*)-5-метил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1-он



Стадия 1: *(S,S)*-2-метил-*N*-[(1*R*)-1-(2-{6-[(5*S*)-5-метил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-ил)пропил]пропан-2-сульфинамид



Смесь *(S,S)*-2-метил-*N*-[(1*R*)-1-{6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-ил}пропил]пропан-2-сульфинамида

(Промежуточное соединение 5) (63,0 мг, 0,17 ммоль), *(5S)*-3-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазола (**Промежуточное соединение 2**) (147 мг, 0,528 ммоль), K_3PO_4 (336 мг, 1,59 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (30,4 мг, 0,0528 ммоль) и XantPhos (61,1 мг, 0,106 ммоль) в 1,4-диоксане (4,5 мл, $c=0,1$ М) нагревали при 100°C (блокирующая температура) в 40 мл флаконе (закрытом) в течение 18 ч. Смесь фильтровали через Celite®, промывали DCM. Фильтрат концентрировали под вакуумом и неочищенное соединение очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO_2 , 0-10% MeOH/DCM), в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде пены бледно-желтого цвета (194 мг, выход 64%). m/z (APCI+) для $(C_{29}H_{40}N_8O_2S)$, 577,3 (M+H)⁺.

Стадия 2: Пример 1

Раствор 4 н. HCl в 1,4-диоксане (1,01 ммоль, 0,252 мл, 4 М) добавляли к суспензии *(S,S)*-2-метил-*N*-[(1*R*)-1-(2-{6-[(5*S*)-5-метил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-ил)пропил]пропан-2-сульфинамида (194 мг, 0,336 ммоль) в MeOH (12 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении.

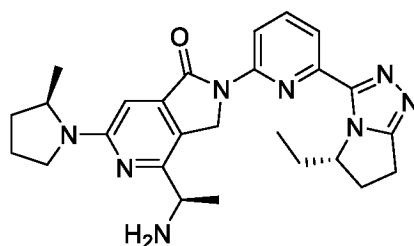
Неочищенный продукт очищали с помощью Chiral SFC (Phenomenex Lux Cellulose-1, колонка 4,6 x 100 мм, 3 мкм, 30% MeOH + 10 mM NH₃ в CO₂ при 120 бар, 4 мл/мин), в результате чего получали **Пример 1** (146 мг, выход 92%, >99% de) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.48 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 8.01 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7.91 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.22-5.03 (m, 3H), 4.33-4.21 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.88-2.76 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.09-1.86 (m, 5H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.44 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H), 1.15 (d, *J* = 6,2 Гц, 3H), 0.86 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H); *m/z* (APCI⁺) для (C₂₆H₃₂N₈O), 473,2 (M+H)⁺; [α]_D₂₂ = +37.0° (с=0,1 М, MeOH).

В таблице 4 представлены данные рентгеноструктурного анализа монокристаллов, подтверждающие стереохимию **Примера 1**. Рентгеноструктурные исследования монокристаллов проводили на дифрактометре Bruker Microstar APEX II CCD, оснащенном излучением Cu K_α (λ = 1,54178 Å). Кристаллы **Примера 1** выращивали из ацетонитрила/пентана. Кусок бесцветного кристалла размером 0,25 x 0,2 x 0,15 мм устанавливали на CryoLoop с паратоновым маслом. Данные собирали в потоке газообразного азота при 100(2) К с использованием φ и ω сканирований. Расстояние от кристалла до детектора составляло 40 мм, а время экспозиции составляло 2 или 10 секунд в зависимости от диапазона 2θ на кадр при ширине сканирования 1,00°. Сбор данных был завершен на 99,4% до 67,679° по θ. Данные интегрировали с использованием программного обеспечения Bruker SAINT Software и масштабировали с использованием программного обеспечения SADABS. Решение с помощью прямых методов (SHELXT) позволило получить полную фазовую модель, соответствующую предложенной структуре. Все неводородные атомы уточнены анизотропно полноматричным методом наименьших квадратов (SHELXL-2014). Все атомы водорода, связанные с углеродом, были размещены с использованием модели «наездника». Их положения были ограничены относительно их родительского атома с помощью соответствующей команды HFIX в SHELXL-2014.

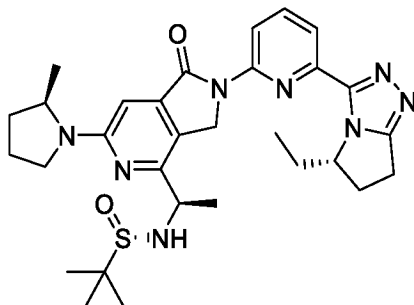
Таблица 4

Эмпирическая формула:	C ₃₁ H ₄₅ N ₈ O ₂
Молекулярная масса	561,75
Температура	100,0 К
Длина волны	1,54178 Å
Кристаллическая система	Орторомбическая

Пространственная группа	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁		
Размеры элементарной ячейки:	a = 6,7104(13) Å	α = 90°.	
	b = 15,482(3) Å	β = 90°.	
	c = 30,288(6) Å	γ = 90°.	
Объем	3146.6(11) Å ³		
Z	4		
Плотность (расчетная)	1,186 Мг/м ³		
Коэффициент поглощения	0,611 мм ⁻¹		
F(000)	1212		
Размер кристалла	0,25 x 0,2 x 0,15 мм ³		
Диапазон тета для сбора данных	от 2,918 до 68,067°.		
Диапазоны индексов	-7 ≤ h ≤ 7, -18 ≤ k ≤ 18, -36 ≤ l ≤ 36		
Собрано отражений	27016		
Независимых отражений	5698 [R(int) = 0,0296]		
Полнота до тета = 67,679°	99,4%		
Поправка на поглощение	Полуэмпирическая по эквивалентам		
Макс. и мин. передача	0,5201 и 0,4162		
Способ уточнения	Полноматричный	метод	наименьших
квадратов по F ²			
Данные/ограничения/параметры	5698 / 1 / 389		
Степень соответствия по F ²	1,067		
Окончательные индексы R [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0726, wR2 = 0,2035		
Индексы R (все данные)	R1 = 0,0768, wR2 = 0,2088		
Абсолютный структурный параметр	-0,10(10)		
Наибольшая разница между пиком и впадиной	0,630 и -0,318 е.Å ⁻³		
Пример 2: 4-[(1 <i>R</i>)-1-аминоэтил]-2-{6-[(5 <i>S</i>)-5-этил-6,7-дигидро-5 <i>H</i> -пирроло[2,1- <i>c</i>][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2 <i>R</i>)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -пирроло[3,4- <i>c</i>]пиридин-1-он			



Стадия 1: (S,S) -N-[(1*R*)-1-(2-{6-[(5*S*)-5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-ил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид



К смеси (S,S) -2-метил-N-[(1*R*)-1-{6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-ил}этил]пропан-2-сульфинамида

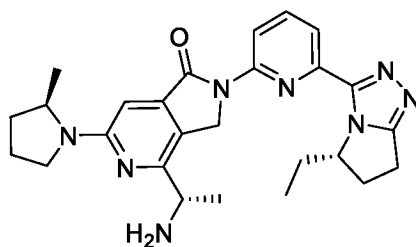
(Промежуточное соединение 4) (50 мг, 0,14 ммоль), $(5S)$ -3-(6-бромпиридин-2-ил)-5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазола **(Промежуточное соединение 3)** (42,2 мг, 0,144 ммоль) и K_3PO_4 (87,4 мг, 0,412 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли $Pd_2(dba)_3$ (12,6 мг, 0,014 ммоль) и XantPhos (15,9 мг, 0,027 ммоль) в атмосфере N_2 . После добавления через смесь барботировали N_2 в течение 2 мин. Полученную смесь герметично закрывали и перемешивали при 85°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO_2 , 10% EtOAc/MeOH), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (60 мг, выход 76%) в виде твердого вещества желтого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.70 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 8.18 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7.93 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.11-5.02 (m, 2H), 4.99-4.93 (m, 1H), 4.61-4.49 (m, 2H), 4.34-4.27 (m, 1H), 3.67-3.57 (m, 1H), 3.46-3.35 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 3H), 2.65 (td, $J = 3,7, 7,9$ Гц, 1H), 2.19-2.08 (m, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.79 (br. d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 1.69 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H), 1.31-1.28 (m, 3H), 1.22 (s, 9H), 1.02 (t, $J = 7,5$ Гц, 3H); m/z (ESI+) для $(C_{30}H_{40}N_8O_2S)$, 577,5 $(M+H)^+$; $[\alpha]_{D_{22}} = +85.3^\circ$ ($c=0,1$ М, MeOH).

Стадия 2: Пример 2

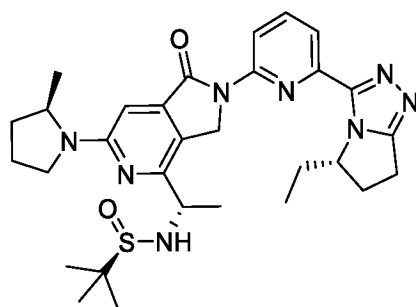
К раствору (S,S) -N-[(1*R*)-1-(2-{6-[(5*S*)-5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-ил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (60 мг, 0,10 ммоль) в EtOAc (5мл) добавляли по каплям 4 М HCl в EtOAc (3 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. К остатку добавляли EtOAc (10 мл) и воду (10 мл). Водный слой

подщелачивали насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали DCM (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток лиофилизировали в течение 16 ч, в результате чего получали **Пример 2** (47 мг, 95%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.59 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8.09-8.02 (m, 1H), 8.02-7.97 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.33 (d, $J = 17,1$ Гц, 1H), 5.10 (d, $J = 17,1$ Гц, 1H), 4.99 (br. t, $J = 6,1$ Гц, 1H), 4.29-4.19 (m, 1H), 4.12 (q, $J = 6,9$ Гц, 1H), 3.55 (br. t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3.04-2.85 (m, 3H), 2.58-2.55 (m, 1H), 2.11-1.96 (m, 4H), 1.79-1.66 (m, 2H), 1.36 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H), 1.24-1.20 (m, 3H), 0.93 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H); m/z (ESI+) для $(\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{O})$, 473,4 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Пример 3: 4-[(1*S*)-1-аминоэтил]-2-{6-[(5*S*)-5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1-он



Стадия 1: (*S,R*)-*N*-[(1*S*)-1-(2-{6-[(5*S*)-5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-ил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид



К суспензии (*S,R*)-2-метил-*N*-[(1*S*)-1-{6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-ил}этил]пропан-2-сульфинамида (**Промежуточное соединение 14**) (2000 мг, 5,487 ммоль), (5*S*)-3-(6-бромпиридин-2-ил)-5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазола (**Промежуточное соединение 3**) (1610 мг, 5,49 ммоль) и K_3PO_4 (3490 мг, 16,5 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (502 мг, 0,549 ммоль) и XantPhos (635 мг, 1,10 ммоль) в атмосфере N_2 . После

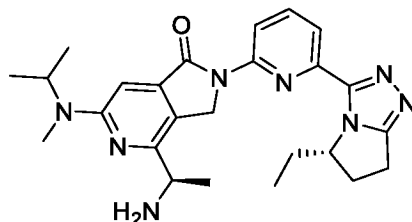
добавления через смесь барботировали аргон в течение 2 мин. Полученную смесь герметично закрывали и оставляли перемешиваться при 85°C в течение 18 ч. Анализ TLC показал расход исходного материала. Смесь разбавляли H₂O (100 мл) при перемешивании и полученную в результате суспензию фильтровали. Водный фильтрат отделяли. Твердое вещество промывали DCM (100 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали остаток желтого цвета (3 г), который очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO₂, 0-10% MeOH в EtOAc), в результате чего получали твердое вещество желтого цвета. Твердое вещество растворяли в DCM (50 мл) и добавляли силикагель-SH (4 г). Смесь желтого цвета нагревали с обратным холодильником в течение 20 мин. Смесь фильтровали и остаток на фильтре промывали DCM/MeOH (10:1). Фильтрат концентрировали. Обработку силикагелем-SH повторяли еще три раза, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,3 г, 72.7%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.71 (dd, *J* = 0,7, 8,4 Гц, 1H), 8.18 (dd, *J* = 0,7, 7,6 Гц, 1H), 7.97-7.87 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.19 - 5.11 (m, 1H), 5.03-4.94 (m, 2H), 4.65-4.57 (m, 1H), 4.57-4.51 (m, 1H), 4.24 (br t, *J* = 6,1 Гц, 1H), 3.66-3.56 (m, 1H), 3.48-3.39 (m, 1H), 3.13-2.98 (m, 3H), 2.71-2.59 (m, 1H), 2.21-2.03 (m, 4H), 1.87-1.75 (m, 2H), 1.68 (d, *J* = 6,5 Гц, 4H), 1.30 (d, *J* = 6,2 Гц, 3H), 1.24 (s, 9H), 1.02 (t, *J* = 7,5 Гц, 3H). *m/z* (ESI) для (C₃₀H₄₀N₈O₂S), 577,5 (M+H)⁺.

Стадия 2: Пример 3

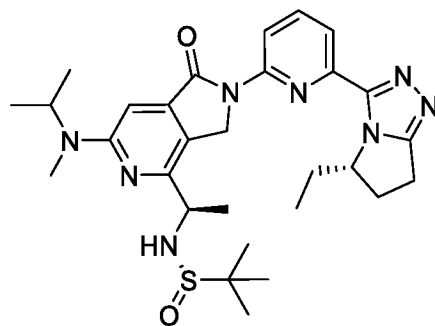
К раствору (*S,R*)-N-[(1*S*)-1-(2-{6-[(5*S*)-5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-ил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (2300 мг, 3,988 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли 4М HCl в EtOAc (20 мл) при 0°C. После добавления смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Полученную суспензию желтого цвета концентрировали, в результате чего получали остаток, который растворяли в H₂O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (25 мл). Водный слой подщелачивали насыщенным раствором NaHCO₃ до pH ~8 и экстрагировали DCM (3 x 35 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали твердое вещество, к которому добавляли DCM (50 мл). Раствор фильтровали через фильтр из стеклянного микроволокна GF/F (~0,7 мкм) четыре раза. Фильтрат концентрировали, в результате чего получали твердое вещество желтого

цвета, которое очищали с помощью преп. HPLC (Колонка: Agela DuraShell C18 150*40мм*5мкм, вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-CAN, время градиента 12 мин, скорость потока 25 мл/мин). В результате получали **Пример 3** (1,5 г, 79.6%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.55 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8.08-7.90 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 5.26 (d, $J = 16,8$ Гц, 1H), 5.08-4.92 (m, 2H), 4.23 (br. t, $J = 5,8$ Гц, 1H), 4.09 (q, $J = 6,5$ Гц, 1H), 3.53 (br. t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.07-2.83 (m, 3H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.16-1.85 (m, 6H), 1.77-1.64 (m, 2H), 1.33 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H), 1.21 (d, $J = 6,0$ Гц, 3H), 0.93 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H). m/z (ESI) для ($\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{O}$), 473,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 4: 4-[(1*R*)-1-аминоэтил]-2-{6-[(5*S*)-5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1-он



Стадия 1: (*S,S*)-*N*-[(1*R*)-1-(2-{6-[(5*S*)-5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-ил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид



Раствор (*S,S*)-2-метил-*N*-[(1*R*)-1-{6-[метил(пропан-2-ил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-ил}этил]пропан-2-сульфинамида

(**Промежуточное соединение 13**) (627 мг, 1,78 ммоль), (5*S*)-3-(6-бромпиридин-2-ил)-5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазола (**Промежуточное соединение 3**) (521 мг, 1,78 ммоль), K_3PO_4 (1,13 г, 5,34 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (102 мг, 0,178 ммоль) и XantPhos (206 мг, 0,356 ммоль) в 1,4-диоксане (17,8 мл, $c=0,1$ М) нагревали при 100°C в колбе 100 мл с конденсатором в атмосфере N_2 в течение 18 ч. Смесь охлаждали до

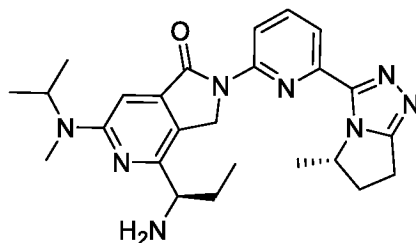
комнатной температуры, фильтровали и промывали DCM (20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (24 г, SiO₂, 0-10% MeOH/DCM), в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (808 мг, 80%). m/z (APCI+) для (C₂₉H₄₀N₈O₂S), 565,3 (M+H)⁺.

Стадия 2: Пример 4

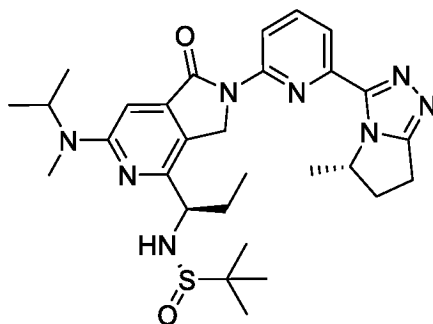
4 н. раствор HCl в 1,4-диоксане (1,07 мл, 4,29 ммоль) добавляли к раствору (*S,S*)-N-[(1*R*)-1-(2-{6-[(5*S*)-5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-ил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (808 мг, 1,43 ммоль) в MeOH (14,3 мл, $c=0,1$ M). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие материалы удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью Chiral SFC (колонка Phenomenex Lux Cellulose-1 21 x 250 мм, 30% MeOH + 10 mM NH₃ в CO₂ при 120 бар, 100 мл/мин), в результате чего получали

Пример 4 (345 мг, выход 52%, >99% de, >99% чистота) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.56 (dd, $J = 1.0, 8.1$ Гц, 1H), 8.07-8.01 (m, 1H), 8.00-7.93 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.34-5.28 (m, 1H), 5.17-5.10 (m, 1H), 5.02-4.95 (m, 1H), 4.89 (td, $J = 6.7, 13.4$ Гц, 1H), 4.18 (q, $J = 6.7$ Гц, 1H), 3.01-2.94 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.84-1.72 (m, 1H), 1.41 (d, $J = 6.6$ Гц, 3H), 1.20 (d, $J = 6.6$ Гц, 6H), 0.92 (t, $J = 7.5$ Гц, 3H); m/z (APCI+) для (C₂₅H₃₂N₈O), 461,3 (M+H)⁺. $[\alpha]_{D22} = +120.5^\circ$ ($c=0,1$ M, MeOH).

Пример 5: 4-[(1*R*)-1-аминопропил]-2-{3-[(5*S*)-5-метил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-3-ил]фенил}-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1-он



Стадия 1: (*S,S*)-2-метил-N-[(1*R*)-1-(2-{3-[(5*S*)-5-метил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-3-ил]фенил}-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-ил)пропил]пропан-2-сульфинамид



Смесь (*S,S*)-2-метил-*N*-(1-{6-[метил(пропан-2-ил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-ил}пропил)пропан-2-сульфинамида (**Промежуточное соединение 10**) (63 мг, 0,17 ммоль), (*5S*)-3-(3-бромфенил)-5-метил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазола (**Промежуточное соединение 2**) (48 мг, 0,172 ммоль), K_3PO_4 (109 мг, 0,516 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (9,88 мг, 0,0172 ммоль) и XantPhos (19,9 мг, 0,0344 ммоль) в 1,4-диоксане (4,5 мл, $c=0,1$ М) нагревали при 100°C во флаконе 40 мл (закрытом) в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (12 г, SiO_2 , 0-10% MeOH/DCM), в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде пены бледно-желтого цвета (74,0 мг, 76%). m/z (APCI⁺) для $(C_{29}H_{40}N_8O_2S)^+$, 565,3 ($M+H$)⁺.

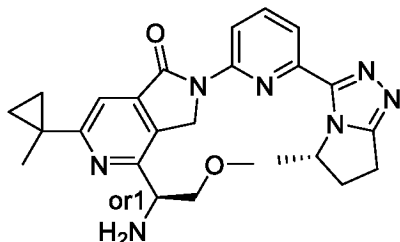
Стадия 2: Пример 5

4 н. раствор HCl в 1,4-диоксане (0,164 мл, 0,655 ммоль) добавляли к раствору (*S,S*)-2-метил-*N*-[(1*R*)-1-(2-{3-[(*5S*)-5-метил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-3-ил]фенил}-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-ил)пропил)пропан-2-сульфинамида (74 мг, 0,13 ммоль) в MeOH (5,0 мл, $c=0,026$ М). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью Chiral SFC (Phenomenex Lux Cellulose-1 4,6 x 100мм 3мкм колонка 5-60% MeOH + 10 mM NH_3 в CO_2 нарастание в течение 3,0 минут @ 120 бар, 4 мл/мин), в результате чего получали **Пример 5** (11,6 мг, выход 19%, >99% de, >95% чистота) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. 1H ЯМР (600 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8.54 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8.35 (br. s, 2H), 8.07 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8.00-7.90 (m, 1H), 6.91 (d, $J = 0,9$ Гц, 1H), 5.27-5.07 (m, 3H), 5.01 (br. s, 1H), 4.37 (br. s, 1H), 3.14-2.97 (m, 2H), 2.94 (d, $J = 1,5$ Гц, 3H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.42-2.35 (m, 1H), 2.06-1.91 (m, 2H), 1.50 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H), 1.19 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 1.15 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 0.92 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H); m/z (APCI⁺) для $(C_{25}H_{32}N_8O)$, 461,3 ($M+H$)⁺. $[\alpha]_{D22} = +75.9^\circ$ ($c=0,2$ М, MeOH).

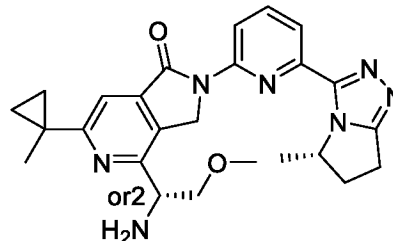
Пример 6: 4-[(1*ξ*)-1-амино-2-метоксиэтил]-6-(1-метилциклопропил)-2-{6-[(*5S*)-

5-метил-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он

Пример 6(a)

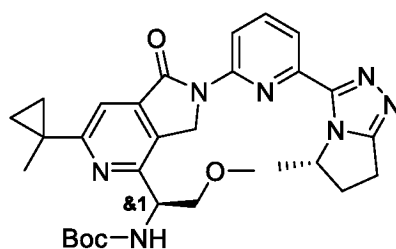


Пример 6(b)



Стереохимия соединений **6a** и **6b** изображена произвольно при том понимании, что два изомера были разделены (см. описание в предыдущем разделе о промежуточных соединениях).

Стадия 1: *трет*-бутил-{2-метокси-1-[6-(1-метилциклопропил)-2-{6-[(5*S*)-5-метил-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил]этил}карбамат



Через раствор *трет*-бутил-{2-метокси-1-[6-(1-метилциклопропил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил]этил}карбамата (**Промежуточное соединение 15**) (136 мг, 0,376 ммоль), (5*S*)-3-(6-бромпиридин-2-ил)-5-этил-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазола (**Промежуточное соединение 2**) (105 мг, 0,376 ммоль), K₃PO₄ (240 мг, 1,13 ммоль) и 1,4-диоксана (12 мл) барботировали азот в течение 2 мин. К этой смеси добавляли Pd₂(dba)₃ (34,5 мг, 0,038 ммоль) и XantPhos (43,5 мг, 0,075 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C и оставляли перемешиваться при данной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали и объединяли с материалом, полученным в результате осуществления реакции идентичным образом с 43 мг. (**Промежуточное соединение 15**). Объединенную смесь концентрировали и очищали посредством флэш-хроматографии (SiO₂, 10:1 EtOAc/MeOH), затем преп. TLC (SiO₂, 10:1 EtOAc/MeOH), в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета (170 мг, 61%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.67 (dd, *J* = 12,2, 8,3 Гц, 1H), 8.20-8.10 (m, 1H), 8.01-7.84 (m, 1H), 5.66 (d, *J* =

8,0 Гц, 1H), 5.35-5.11 (m, 3H), 5.03 (d, $J = 11,7$ Гц, 1H), 3.60-3.46 (m, 2H), 3.27 (d, $J = 8,5$ Гц, 3H), 3.16-2.94 (m, 4H), 2.50 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 2.39 (s, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.33 (q, $J = 2,3$ Гц, 2H), 0.92 (t, $J = 2,6$ Гц, 2H). m/z (ESI) для ($C_{30}H_{37}N_7O_4$), 460,2 (M+H)⁺.

Стадия 2: Пример 6

К раствору *трет*-бутил- $\{2\text{-метокси-1-[6-(1\text{-метилциклопропил})\text{-2-}\{6\text{-}[(5S)\text{-5-метил-6,7-дигидро-5}H\text{-пирроло}[2,1\text{-}c][1,2,4]\text{триазол-3-ил}]пиридин-2-ил}\}\text{-1-оксо-2,3-дигидро-1}H\text{-пирроло}[3,4\text{-}c]\text{пиридин-4-ил}\}$ этил}карбамата (170 мг, 0,304 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли по каплям 4 М раствор HCl в EtOAc (3 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч и затем концентрировали. Полученный остаток разбавляли H₂O (15 мл) и подщелачивали до pH ~8 насыщенным раствором NaHCO₃. Смесь подвергали экстракции DCM (3 x 8 мл) и объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали твердое вещество желтого цвета. Полученное твердое вещество очищали посредством преп. SFC (колонка: Daicel Chiralpak 250мм*30мм*10мкм, 0.1% NH₃·H₂O EtOH), в результате чего получали:

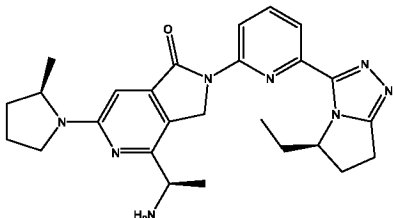
изомер, элюирующийся первым как **Пример 6a** (30 мг, 21%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.56 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 8.08 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7.99 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.48 (d, $J = 18,1$ Гц, 1H), 5.30 (d, $J = 18,1$ Гц, 1H), 5.12 (br. t, $J = 6,5$ Гц, 1H), 4.30 (t, $J = 6,3$ Гц, 1H), 3.65-3.52 (m, 2H), 3.30-3.26 (m, 3H), 3.13-2.86 (m, 3H), 2.40 (br. dd, $J = 8,4, 11,9$ Гц, 3H), 1.59-1.52 (m, 6H), 1.31-1.24 (m, 2H), 0.89 (d, $J = 2,9$ Гц, 2H). m/z (ESI) для ($C_{25}H_{29}N_7O$), 560,3 (M+H)⁺. $[\alpha]_{D_{22}} = +66.1^\circ$ (c=0,1 М, MeOH).

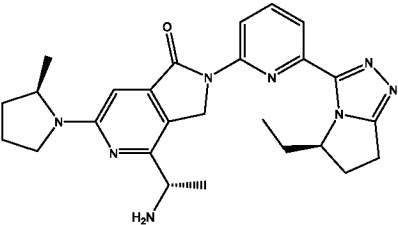
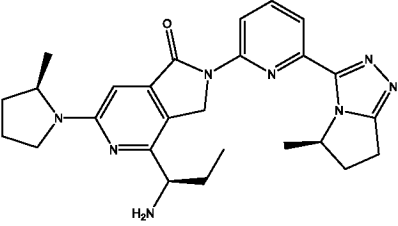
изомер, элюирующийся вторым как **Пример 6b** (33 мг, 23%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.58 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 8.07 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7.99 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.44 (d, $J = 18,1$ Гц, 1H), 5.31 (d, $J = 18,1$ Гц, 1H), 5.16 (br. t, $J = 6,6$ Гц, 1H), 4.29 (t, $J = 6,4$ Гц, 1H), 3.55 (d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.13-2.86 (m, 3H), 2.40 (br. dd, $J = 8,2, 11,6$ Гц, 1H), 2.12 (br. s, 2H), 1.59-1.48 (m, 6H), 1.30-1.23 (m, 2H), 0.88 (d, $J = 3,1$ Гц, 2H). m/z (ESI) для ($C_{25}H_{29}N_7O$), 560,2 (M+H)⁺. $[\alpha]_{D_{22}} = +41.5^\circ$.

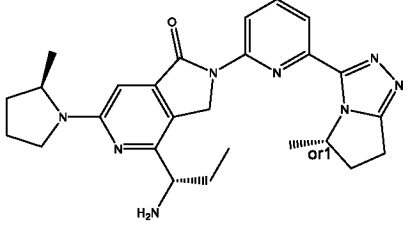
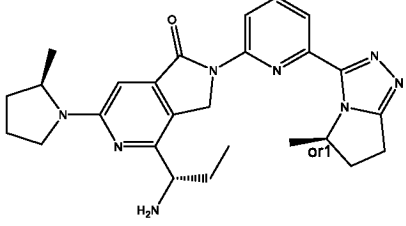
Дополнительные соединения по настоящему изобретению получали с помощью модификаций способов, приведенных в настоящем описании в качестве примеров, и они представлены в таблицах 5, 6 и 7. Если не указано иное, все соединения, имеющие хиральные атомы углерода, получали и/или выделяли в виде одного энантиомера, как показано в структуре. На хиральность дополнительно указывает название соединения, которое обозначает конкретную стереохимию как (R) или (S) для каждого хирального

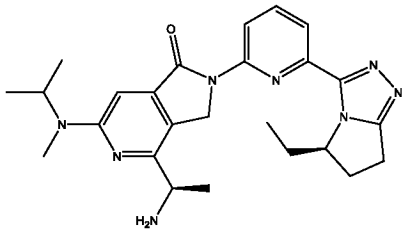
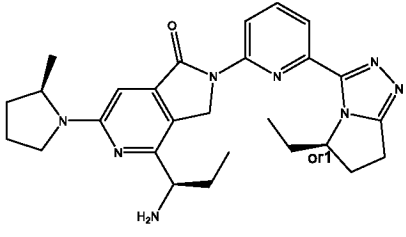
углерода. Когда все хиральные атомы углерода обозначены как известная стереохимия, стереохимия основана на использовании известных хиральных исходных материалов и/или подтверждении разделенных энантиомеров с помощью рентгеновской кристаллографии. Некоторые соединения получали из рацемических промежуточных соединений и разделяли на отдельные энантиомеры подходящим хиральным препаративным способом SFC. Если стереохимия неизвестна, но энантиомеры разделены, «ог1» или «ог2» относится к хиральному атому углерода. В названии углерод с разрешенным, но не подтвержденным стереохимическим центром обозначен символом «ξ». Связь, нарисованная к этому углероду, отражает стереохимию; это означает, что углерод будет иметь нарисованную к нему конфигурацию связи (сплошной клин) или противоположную конфигурацию (заштрихованный клин). См., например, Примеры 101 и 102. При получении оптическое вращение (α_{D22} или α_{D20}) указывается после названия по IUPAC, представленное просто как α .

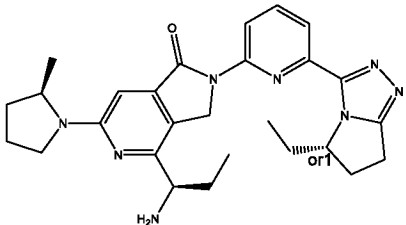
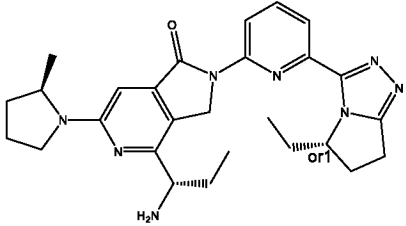
Таблица 5

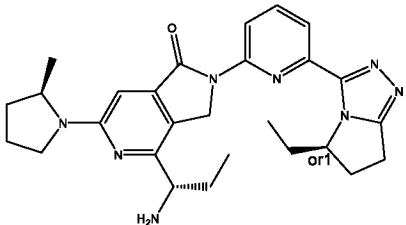
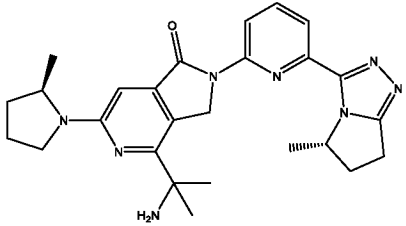
Пр. №	Структура	Название по IUPAC и вращение	LRMS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H ЯМР
7 (F)*		4-[(1 <i>R</i>)-1-аминоэтил]-2-{6-[(5 <i>R</i>)-5-этил-6,7-дигидро-5 <i>H</i> -пирроло[2,1- <i>c</i>][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2 <i>R</i>)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -пирроло[3,4- <i>c</i>]пиридин-1-он	473,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.58 (dd, <i>J</i> = 0,9, 8,2 Гц, 1H), 8.07-8.01 (m, 1H), 8.00-7.96 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.30 (d, <i>J</i> = 16,9 Гц, 1H), 5.06 (d, <i>J</i> = 16,9 Гц, 1H), 5.00 (br. t, <i>J</i> = 6,1 Гц, 1H), 4.23 (br. t, <i>J</i> = 5,9 Гц, 1H), 4.11 (q, <i>J</i> = 6,6 Гц, 1H), 3.54 (br. dd, <i>J</i> = 7,5, 9,7 Гц, 1H), 3.02-2.89 (m, 3H), 2.57 (br. d, <i>J</i> = 11,4 Гц, 1H), 2.15-1.89 (m, 5H), 1.77-1.66

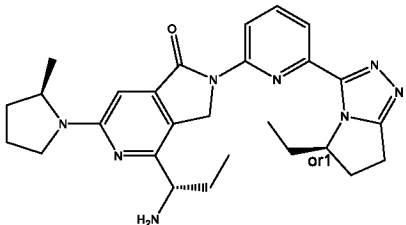
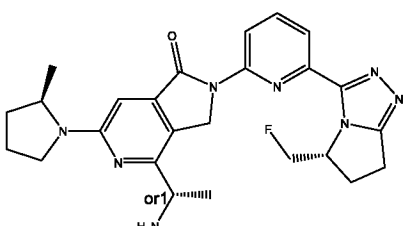
		$\alpha = -144,8^\circ$		(m, 2H), 1.33 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H), 1.22 (d, $J = 6,2$ Гц, 3H), 0.93 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H).
8 (F)*		4-[(1<i>S</i>)-1-аминоэтил]-2-{6-[(5<i>R</i>)-5-этил-6,7-дигидро-5<i>H</i>-пирроло[2,1-<i>c</i>][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2<i>R</i>)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1<i>H</i>-пирроло[3,4-<i>c</i>]пиридин-1-он $\alpha = -99,9^\circ$	473,3	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.58 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 8.10-8.02 (m, 1H), 8.01-7.95 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.31 (d, $J = 17,1$ Гц, 1H), 5.09 (d, $J = 16,8$ Гц, 1H), 4.98 (br. s, 1H), 4.24 (br. t, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4.11 (q, $J = 6,7$ Гц, 1H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.03-2.86 (m, 3H), 2.57 (br. d, $J = 11,5$ Гц, 1H), 2.17-1.89 (m, 5H), 1.80-1.66 (m, 2H), 1.36 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1.21 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H), 0.93 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H).
9 (F)*		4-[(1<i>R</i>)-1-аминопропил]-2-{6-[(5<i>R</i>)-5-метил-6,7-дигидро-5<i>H</i>-пирроло[2,1-<i>c</i>][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2<i>R</i>)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1<i>H</i>-	473,2	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.51 (dd, $J = 0,7, 8,3$ Гц, 1H), 8.08-7.96 (m, 1H), 7.93-7.84 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.35-5.00 (m, 3H), 4.18 (quin, $J = 6,3$ Гц, 1H), 3.93 (br. s, 1H), 3.49 (ddd, $J = 2,4, 7,3, 9,8$ Гц, 1H), 3.10-2.78 (m, 4H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.04-1.87 (m, 3H), 1.74 (dt, $J =$

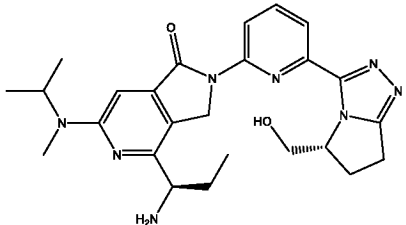
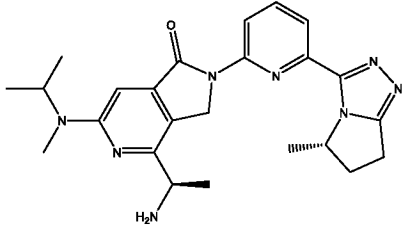
		пирроло[3,4- <i>c</i>]пиридин-1-он $\alpha = -125,4^\circ$		7,0, 13,8 Гц, 1H), 1.67-1.56 (m, 2H), 1.44 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H), 1.15 (d, $J = 6,2$ Гц, 3H), 0.84 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H).
10 (F)*		4-[(1 <i>S</i>)-1-аминопропил]-2-{6-[(5ξ)-5-метил-6,7-дигидро-5 <i>H</i> -пирроло[2,1- <i>c</i>][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2 <i>R</i>)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -пирроло[3,4- <i>c</i>]пиридин-1-он $\alpha = +28,8^\circ$	473,2	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.52-8.43 (m, 1H), 8.04-7.97 (m, 1H), 7.90 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6.70-6.60 (m, 1H), 5.22-5.13 (m, 1H), 5.11-5.00 (m, 2H), 4.31-4.19 (m, 2H), 3.57-3.51 (m, 2H), 3.09-2.89 (m, 2H), 2.87-2.74 (m, 1H), 2.38-2.21 (m, 1H), 2.11-1.87 (m, 5H), 1.73-1.61 (m, 1H), 1.44 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H), 1.20-1.11 (m, 3H), 0.86 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H).
11 (F)*		4-[(1 <i>S</i>)-1-аминопропил]-2-{6-[(ξ)-5-метил-6,7-дигидро-5 <i>H</i> -пирроло[2,1- <i>c</i>][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2 <i>R</i>)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -	473,7	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.47 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8.06-7.93 (m, 1H), 7.90-7.82 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.30-5.13 (m, 1H), 5.09-5.02 (m, 2H), 4.22 (br. s, 1H), 4.03-3.89 (m, 1H), 3.54-3.49 (m, 2H), 3.07-2.97 (m, 2H), 2.93 (qd, $J = 8,8, 12,2$ Гц, 2H), 2.83 (dd, $J = 8,9, 15,1$ Гц, 1H), 2.38-

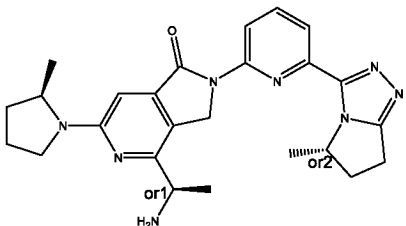
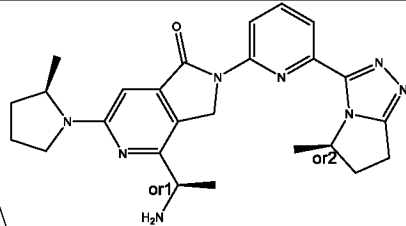
		пирроло[3,4- <i>c</i>]пиридин-1-он $\alpha = -117,6^\circ$		2.29 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.74 (td, $J = 6,7, 13,5$ Гц, 1H), 1.65 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 1.45 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H), 1.13 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 0.83 (t, $J = 7,3$ Гц, 2H).
12 (F)*		4-[(1 <i>R</i>)-1-аминоэтил]-2-{6-[(5 <i>R</i>)-5-этил-6,7-дигидро-5 <i>H</i> -пирроло[2,1- <i>c</i>][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -пирроло[3,4- <i>c</i>]пиридин-1-он $\alpha = -86,9^\circ$	461,2	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.74 (s, 1 H) 8.62 (d, $J = 8,25$ Гц, 1 H) 8.10 (t, $J = 8,17$ Гц, 1 H) 8.01 (d, $J = 7,70$ Гц, 1 H) 6.71 (s, 1 H) 5.17 (s, 2 H) 4.49-4.61 (m, 4 H) 4.34 (br. s, 1 H) 3.61-3.63 (m, 2 H) 2.55 (br. s, 1 H) 2.02-2.13 (m, 2 H) 1.95-2.02 (m, 1 H) 1.82-1.93 (m, 2 H) 1.64-1.80 (m, 1 H) 1.52 (br. d, $J = 6,05$ Гц, 3 H) 1.29-1.40 (m, 1 H) 1.11-1.28 (m, 4 H) 0.88-0.98 (m, 3 H).
13 (F)*		4-[(1 <i>R</i>)-1-аминопропил]-2-{6-[(5 <i>S</i>)-5-этил-6,7-дигидро-5 <i>H</i> -пирроло[2,1- <i>c</i>][1,2,4]триазол	487,2	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.62-8.52 (m, 1H), 8.10-8.02 (m, 1H), 8.01-7.89 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.29 (d, $J = 16,6$ Гц, 1H), 5.08 (d, $J = 16,8$ Гц, 1H), 5.04-4.89

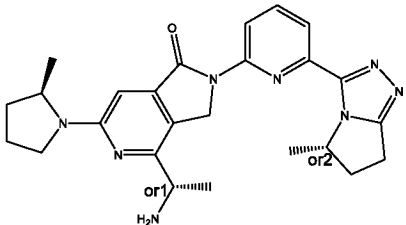
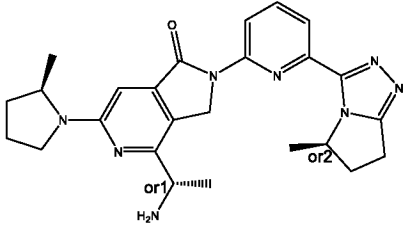
		-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2 <i>R</i>)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -пирроло[3,4- <i>c</i>]пиридин-1-он $\alpha = +48,1^\circ$		(m, 1H), 4.33-4.20 (m, 1H), 4.06-3.92 (m, 1H), 3.65-3.52 (m, 1H), 3.47-3.36 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 3H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.17-2.07 (m, 2H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.92-1.71 (m, 4H), 1.26 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H), 0.98-0.88 (m, 6H).
14 (F)*		4-[(1 <i>R</i>)-1-аминопропил]-2-{6-[(5ξ)-5-этил-6,7-дигидро-5 <i>H</i> -пирроло[2,1- <i>c</i>][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2 <i>R</i>)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -пирроло[3,4- <i>c</i>]пиридин-1-он $\alpha = -108,8^\circ$	487,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.62-8.52 (m, 1H), 8.10-8.02 (m, 1H), 8.01-7.89 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.29 (d, $J = 16,6$ Гц, 1H), 5.08 (d, $J = 16,8$ Гц, 1H), 5.04-4.89 (m, 1H), 4.33-4.20 (m, 1H), 4.06-3.92 (m, 1H), 3.65-3.52 (m, 1H), 3.47-3.36 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 3H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.17-2.07 (m, 2H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.92-1.71 (m, 4H), 1.26 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H), 0.98-0.88 (m, 6H).
15 (F)*		4-[(1 <i>S</i>)-1-аминопропил]-2-{6-[(5ξ)-5-этил-6,7-дигидро-5 <i>H</i> -пирроло[2,1- <i>c</i>][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2 <i>R</i>)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -пирроло[3,4- <i>c</i>]пиридин-1-он	487,2	¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.54-8.46 (m, 1H), 8.02-7.95 (m, 1H), 7.93-7.83 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.24-5.12 (m, 1H), 4.98 (d, $J = 16,5$

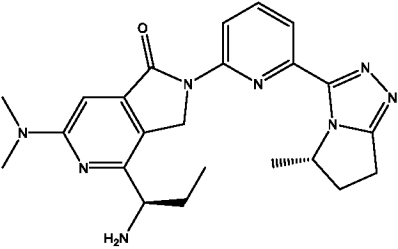
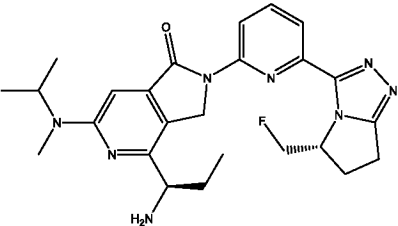
		с)[1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2 <i>R</i>)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = -139,5^\circ$		Гц, 1 <i>H</i>), 4.88 (br. s, 1 <i>H</i>), 4.18 (br. s, 1 <i>H</i>), 3.48 (br. s, 1 <i>H</i>), 2.99-2.77 (m, 4 <i>H</i>), 2.57-2.46 (m, 1 <i>H</i>), 2.08-1.87 (m, 4 <i>H</i>), 1.80-1.72 (m, 1 <i>H</i>), 1.72-1.53 (m, 3 <i>H</i>), 1.21-1.11 (m, 4 <i>H</i>), 0.90-0.78 (m, 6 <i>H</i>).
16 (F)*		4-[(1 <i>S</i>)-1-аминопропил]-2-{6-[(5ξ)-5-этил-6,7-дигидро-5 <i>H</i> -пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2 <i>R</i>)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = +52,4^\circ$	487,2	¹ <i>H</i> ЯМР (600 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.56-8.46 (m, 1 <i>H</i>), 8.04-7.95 (m, 1 <i>H</i>), 6.50 (s, 1 <i>H</i>), 5.31-5.13 (m, 1 <i>H</i>), 4.93 (d, <i>J</i> = 15,4 Гц, 2 <i>H</i>), 4.19 (br. s, 1 <i>H</i>), 3.48 (br. s, 2 <i>H</i>), 2.97-2.78 (m, 4 <i>H</i>), 2.50 (d, <i>J</i> = 11,0 Гц, 1 <i>H</i>), 2.09-1.86 (m, 4 <i>H</i>), 1.78-1.69 (m, 1 <i>H</i>), 1.68-1.50 (m, 3 <i>H</i>), 1.17-1.10 (m, 4 <i>H</i>), 0.86 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3 <i>H</i>), 0.81 (t, <i>J</i> = 6,4 Гц, 3 <i>H</i>).
17 (H)*		4-(2-аминопропан-2-ил)-2-{6-[(5 <i>S</i>)-5-метил-6,7-дигидро-5 <i>H</i> -пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2 <i>R</i>)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -пирроло[3,4-с]пиридин-1-он	473,1	¹ <i>H</i> ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.62 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1 <i>H</i>), 8.41 (br. s, 3 <i>H</i>), 8.14-8.07 (m, 1 <i>H</i>), 8.07-8.02 (m, 1 <i>H</i>), 6.76 (s, 1 <i>H</i>), 5.45 (d, <i>J</i> = 16,3 Гц, 1 <i>H</i>), 5.27-5.16 (m,

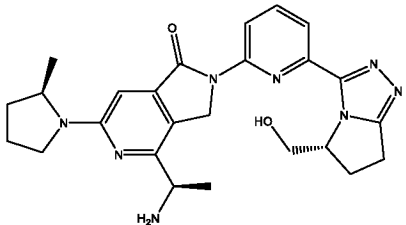
		c)[1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2 <i>R</i>)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -пирроло[3,4-с]пиридин-1-он		2 <i>H</i>), 4.39 (br. d, $J = 2,0$ Гц, 1 <i>H</i>), 3.72-3.61 (m, 1 <i>H</i>), 3.18-3.08 (m, 1 <i>H</i>), 3.07-2.91 (m, 2 <i>H</i>), 2.42 (br. d, $J = 6,4$ Гц, 1 <i>H</i>), 2.13-1.98 (m, 3 <i>H</i>), 1.76-1.67 (m, 7 <i>H</i>), 1.53 (d, $J = 6,5$ Гц, 3 <i>H</i>), 1.20 (d, $J = 6,2$ Гц, 3 <i>H</i>);
18 (J)*		4-[(1ξ)-1-аминоэтил]-2-{6-[(5 <i>R</i>)-5-(фторметил)-6,7-дигидро-5 <i>H</i> -пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2 <i>R</i>)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = +23,8^\circ$	477,4	¹ <i>H</i> ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.58 (d, $J = 8,0$ Гц, 1 <i>H</i>), 8.43-8.33 (m, 3 <i>H</i>), 8.11 (t, $J = 7,9$ Гц, 1 <i>H</i>), 8.02 (d, $J = 7,8$ Гц, 1 <i>H</i>), 6.73 (s, 1 <i>H</i>), 5.42-5.31 (m, 1 <i>H</i>), 5.24 (d, $J = 16,5$ Гц, 1 <i>H</i>), 5.11-4.99 (m, 2 <i>H</i>), 4.92-4.86 (m, 1 <i>H</i>), 4.63-4.55 (m, 1 <i>H</i>), 4.40-4.33 (m, 1 <i>H</i>), 3.66-3.60 (m, 1 <i>H</i>), 3.11-2.91 (m, 3 <i>H</i>), 2.78-2.69 (m, 1 <i>H</i>), 2.53-2.52 (m, 1 <i>H</i>), 2.15-1.96 (m, 3 <i>H</i>), 1.78-1.70 (m, 1 <i>H</i>), 1.56 (d, $J = 6,7$ Гц, 3 <i>H</i>), 1.22 (d, $J = 6,1$ Гц, 3 <i>H</i>).
19 (J)*		4-[(1ξ)-1-аминоэтил]-2-{6-[(5 <i>R</i>)-5-(фторметил)-6,7-дигидро-5 <i>H</i> -пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2 <i>R</i>)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -пирроло[3,4-с]пиридин-1-он	477,0	¹ <i>H</i> ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.63 (d, $J = 8,0$ Гц, 1 <i>H</i>), 8.56-8.43 (m, 3 <i>H</i>), 8.15-8.04 (m, 2 <i>H</i>), 6.73 (s, 1 <i>H</i>), 5.53-5.36 (m, 1 <i>H</i>), 5.08-5.00

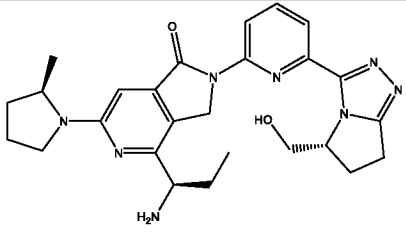
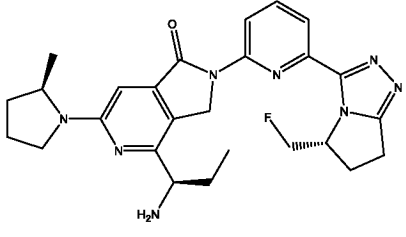
		пирроло[2,1- с][1,2,4]триазол -3-ил]пиридин- 2-ил}-6-[(2 <i>R</i>)-2- метилпирролид ин-1-ил]-2,3- дигидро-1 <i>H</i> - пирроло[3,4- с]пиридин-1-он $\alpha = -3,1^\circ$		(m, 2H), 4.97-4.88 (m, 1H), 4.69-4.61 (m, 1H), 4.37 (br. s, 1H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.13-2.95 (m, 3H), 2.79-2.72 (m, 1H), 2.14-1.96 (m, 3H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.56 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H), 1.20 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H).
20 (J)*		4-[(1 <i>R</i>)-1- аминопропил]- 2-{6-[(5 <i>R</i>)-5- (гидроксиметил)-6,7-дигидро- 5 <i>H</i> - пирроло[2,1- с][1,2,4]триазол -3-ил]пиридин- 2-ил}-6- [метил(пропан- 2-ил)амино]- 2,3-дигидро- 1 <i>H</i> - пирроло[3,4- с]пиридин-1-он	477,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.57 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 8.06 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7.98 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.28 (d, $J = 17,1$ Гц, 1H), 5.07 (d, $J = 17,1$ Гц, 1H), 5.04-4.98 (m, 1H), 4.98-4.89 (m, 1H), 3.91-3.83 (m, 3H), 3.02-2.82 (m, 6H), 2.77-2.69 (m, 1H), 1.77 (br. d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 1.71-1.59 (m, 1H), 1.15 (d, $J = 6,6$ Гц, 6H), 0.89 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H).
21 (F)*		4-[(1 <i>R</i>)-1- аминоэтил]-2- {6-[(5 <i>S</i>)-5- метил-6,7- дигидро-5 <i>H</i> - пирроло[2,1- с][1,2,4]триазол -3-ил]пиридин- 2-ил}-6- [метил(пропан- 2-ил)амино]- 2,3-дигидро- 1 <i>H</i> - пирроло[3,4- с]пиридин-1-он	446,6	¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.44-8.51 (m, 1H) 7.96 (t, $J = 8,20$ Гц, 1H) 7.88 (br. d, $J = 6,60$ Гц, 1H) 6.64 (br. s, 1H) 5.28 (br. d, $J = 16,69$ Гц, 1H).

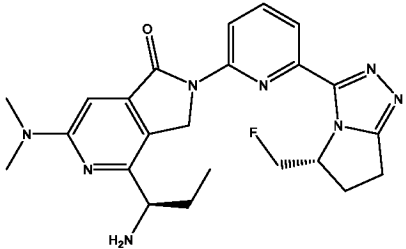
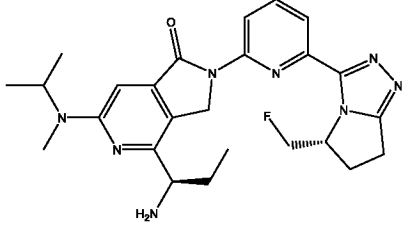
		с)[1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = -64,6^\circ$		(m, 1H), 2.91 (qd, $J = 8,8$, 12,4 Гц, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.31 (dd, $J = 8,3$, 11,9 Гц, 1H), 1.44 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.41 (s, 3H).
24 (F)*		4-[(1ξ)-1-аминоэтил]-2-{6-[(5ξ)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = 140,8^\circ$	459,2	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.57 (dd, $J = 0,7, 8,3$ Гц, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 7.97 (dd, $J = 0,7, 7,6$ Гц, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.35 (d, $J = 17,1$ Гц, 1H), 5.22-5.10 (m, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 4.19-4.11 (m, 1H), 3.61-3.50 (m, 1H), 3.16-2.81 (m, 4H), 2.44-2.31 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.53 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 1.40 (br. d, $J = 6,4$ Гц, 3H), 1.25-1.18 (m, 3H).
25 (F)*		4-[(1ξ)-1-аминоэтил]-2-{6-[(5ξ)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол	459,2	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.56 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 8.05 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7.97 (d, $J = 7,1$ Гц, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.38-5.29 (m, 1H), 5.22-5.07 (m, 2H), 4.55 (s,

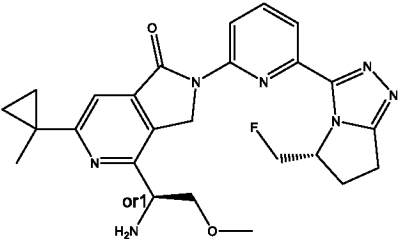
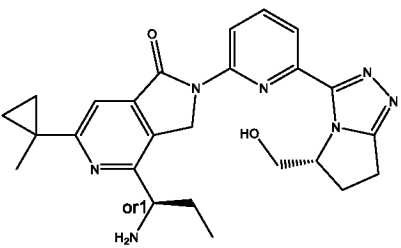
		-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = +46,6^\circ$		1H), 4.29-4.13 (m, 2H), 3.54 (br. d, $J = 2,4$ Гц, 2H), 3.13-2.79 (m, 4H), 2.43-2.30 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.51 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 1.39 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 1.20 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).
26 (F)*		4-[(1ξ)-1-аминоэтил]-2-{6-[(5ξ)-5-метил-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = -94,9^\circ$	459,2	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.58 (dd, $J = 0,7, 8,3$ Гц, 1H), 8.09-8.02 (m, 1H), 8.00-7.96 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.39-5.30 (m, 1H), 5.23-5.11 (m, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.24 (br. d, $J = 5,4$ Гц, 2H), 3.64-3.50 (m, 1H), 3.14-2.84 (m, 4H), 2.43-2.28 (m, 2H), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.97 (br. s, 1H), 1.71 (br. d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 1.52 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H), 1.39 (br. d, $J = 6,4$ Гц, 3H), 1.22 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).
27 (F)*		4-[(1ξ)-1-аминоэтил]-2-{6-[(5ξ)-5-метил-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,1-	459,2	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.58 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 8.09-8.03 (m, 1H), 7.99-7.95 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.37-5.29 (m, 1H), 5.23-5.10

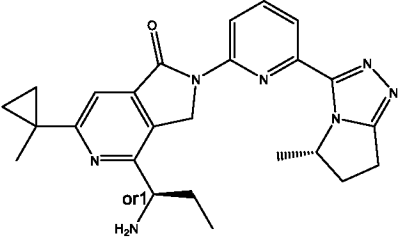
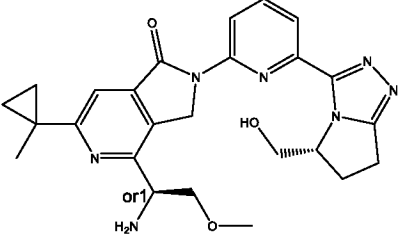
		с)[1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2 <i>R</i>)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = +17,4^\circ$		(m, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.25 (br. s, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.56 (br. d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 3.15-2.84 (m, 4H), 2.42-2.30 (m, 2H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.96 (br. s, 1H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.52 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H), 1.37 (br. d, $J = 6,4$ Гц, 3H), 1.21 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).
28 (F)*		4-[(1 <i>R</i>)-1-аминопропил]-6-(диметиламино)-2-{6-[(5 <i>S</i>)-5-метил-6,7-дигидро-5 <i>H</i> -пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = +99,9^\circ$	433,3	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 8.47 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8.05-7.97 (m, 1H), 7.92 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.19-5.02 (m, 3H), 4.21 (br. t, $J = 6,2$ Гц, 1H), 3.10 (s, 6H), 3.07-2.93 (m, 3H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.01-1.82 (m, 2H), 1.46 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H), 0.87 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H).
29 (J)*		4-[(1 <i>R</i>)-1-аминоэтил]-2-{6-[(5 <i>R</i>)-5-(фторметил)-6,7-дигидро-5 <i>H</i> -пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -пирроло[3,4-с]пиридин-1-он	465,2	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.58 (d, $J = 8,19$ Гц, 1H), 8.07-8.13 (m, 1H), 8.00-8.06 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.29-5.38 (m, 1H), 5.18-5.26

		пирроло[2,1- с][1,2,4]триазол -3-ил]пиридин- 2-ил}-6- [метил(пропан- 2-ил)амино]- 2,3-дигидро- 1Н- пирроло[3,4- с]пиридин-1-он		(m, 1H), 4.96-5.05 (m, 3H), 4.85-4.90 (m, 1H), 4.48-4.60 (m, 1H), 3.00-3.07 (m, 2H), 2.93-2.96 (m, 3H), 2.69-2.81 (m, 3H), 2.20-2.34 (m, 1H), 1.55 (d, $J = 6,72$ Гц, 3H), 1.15-1.19 (m, 6H).
30 (J)*		4-[(1 <i>R</i>)-1- аминоэтил]-2- {6-[(5 <i>R</i>)-5- (гидроксиметил)-6,7-дигидро- 5Н- пирроло[2,1- с][1,2,4]триазол -3-ил]пиридин- 2-ил}-6-[(2 <i>R</i>)-2- метилпирролид ин-1-ил]-2,3- дигидро-1Н- пирроло[3,4- с]пиридин-1-он $\alpha = +50,8^\circ$	475,2	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 8.55 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8.08-8.01 (m, 1H), 7.99-7.95 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.27 (d, $J = 16,9$ Гц, 1H), 5.09 (d, $J = 16,9$ Гц, 1H), 5.04-4.99 (m, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 4.18 (q, $J = 6,3$ Гц, 1H), 3.89-3.81 (m, 2H), 3.57-3.52 (m, 1H), 3.05-2.81 (m, 4H), 2.71 (br. dd, $J = 9,4, 11,5$ Гц, 1H), 2.55-2.51 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.70 (br. dd, $J = 2,4, 5,0$ Гц, 1H), 1.38 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 1.21 (d, $J = 6,2$ Гц, 3H).
31 (J)*		4-[(1 <i>R</i>)-1- аминопропил]- 2-{6-[(5 <i>R</i>)-5- (гидроксиметил	489,4	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.67-8.59 (m, 1H), 8.42 (br. s, 3H), 8.17-8.10 (m, 1H), 8.04

		)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он		(dd, $J = 0,8, 7,6$ Гц, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.25-5.10 (m, 3H), 4.42 (br. d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 4.33 (br. s, 1H), 3.93 (br. d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 3.91 (br. d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.43 (br. d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 3.18-3.06 (m, 1H), 3.03-2.91 (m, 2H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.14-1.92 (m, 5H), 1.74 (br. d, $J = 6,6$ Гц, 1H), 1.22 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H), 0.92 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H);
32 (J)*		4-[(1R)-1-аминопропил]-2-{6-[(5R)-5-(фторметил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он	491,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.57 (d, $J = 8,31$ Гц, 1H), 8.05-8.14 (m, 1H), 7.97-8.04 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.33-5.39 (m, 1H), 5.26-5.33 (m, 1H), 5.14-5.23 (m, 1H), 5.03-5.12 (m, 1H), 4.96-5.04 (m, 1H), 4.83-4.92 (m, 1H), 4.29 (br. d, $J = 5,87$ Гц, 2H), 3.60 (br. t, $J = 7,83$ Гц, 1H), 3.36-3.46 (m, 2H), 2.89-3.10 (m, 3H), 2.67-2.77 (m, 1H), 1.85-2.17 (m, 5H), 1.72 (br. s, 1H), 1.21 (br. d, $J = 6,11$ Гц, 3H), 0.91 (br. t, $J = 7,27$ Гц,

				3H).
33	(J)* 	4-[(1 <i>R</i>)-1-аминопропил]-6-(диметиламино)-2-{6-[(5 <i>R</i>)-5-(фторметил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = +58,7^\circ$	451,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.58 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8.16-8.06 (m, 1H), 8.04-7.97 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.44-5.27 (m, 1H), 5.24-5.07 (m, 2H), 5.05-4.96 (m, 1H), 4.94-4.82 (m, 1H), 4.33-4.19 (m, 1H), 3.16 (s, 6H), 3.13-2.93 (m, 3H), 2.79-2.62 (m, 1H), 2.07-1.79 (m, 2H), 0.90 (br. t, $J = 7,3$ Гц, 3H).
34	(J)* 	4-[(1 <i>R</i>)-1-аминопропил]-2-{6-[(5 <i>R</i>)-5-(фторметил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-	479,4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.59 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8.43 (br. s, 3H), 8.15-8.08 (m, 1H), 8.03 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.44-5.28 (m, 1H), 5.21-5.06 (m, 2H), 5.05-4.93 (m, 2H), 4.93-4.83 (m, 1H), 4.35 (br. d, $J = 6,3$ Гц, 1H), 3.13-2.96 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.05-1.91 (m, 2H), 1.17 (dd, $J = 6,7, 15,4$ Гц, 6H), 0.90 (t, $J = 7,4$ Гц,

		с]пиридин-1-он		3H).
35	(J)* 	4-[(1ξ)-1-амино-2-метоксиэтил]-2-{6-[(5R)-5-(фторметил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-(1-метилциклопропил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = +91,2^\circ$	478,1	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.70 (dd, $J = 0,7, 8,4$ Гц, 1H), 8.20 (dd, $J = 0,7, 7,6$ Гц, 1H), 8.01-7.90 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 5.32-5.16 (m, 2H), 5.16-5.05 (m, 1H), 5.02-4.73 (m, 2H), 4.34 (t, $J = 6,5$ Гц, 1H), 3.69-3.58 (m, 2H), 3.43-3.35 (m, 3H), 3.22-3.03 (m, 3H), 2.96-2.86 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.41-1.31 (m, 2H), 0.91 (q, $J = 3,1$ Гц, 2H).
36	(F)* 	4-[(1ξ)-1-аминопропил]-2-{6-[(5R)-5-(гидроксиметил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-(1-метилциклопропил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он	$[\text{M}+\text{Na}]^+$ 482,1	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.59-8.52 (m, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 8.01-7.96 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.39 (d, $J = 18,0$ Гц, 1H), 5.18 (d, $J = 18,0$ Гц, 1H), 5.06-4.97 (m, 1H), 4.00 (t, $J = 6,6$ Гц, 1H), 3.87 (d, $J = 3,6$ Гц, 2H), 3.07-2.81 (m, 3H), 2.77-2.69 (m, 1H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.31-1.22 (m, 2H),

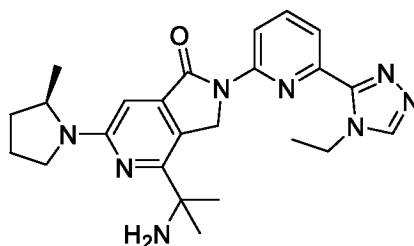
		с]пиридин-1-он $\alpha = +152,9^\circ$		0.92-0.81 (m, 5H).
37 (F)*		4-[(1ξ)-1-аминопропил]-6-(1-метилциклопропил)-2-{6-[(5S)-5-метил-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = +92,8^\circ$	444,1	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.56 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8.10-8.02 (m, 1H), 8.00-7.94 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.46 (d, $J = 18,1$ Гц, 1H), 5.26 (d, $J = 18,1$ Гц, 1H), 5.12 (quin, $J = 6,4$ Гц, 1H), 3.98 (t, $J = 6,5$ Гц, 1H), 3.14-2.84 (m, 3H), 2.40 (br. dd, $J = 8,4, 11,7$ Гц, 1H), 1.80 (quind, $J = 6,9, 13,9$ Гц, 1H), 1.72-1.61 (m, 1H), 1.59-1.47 (m, 6H), 1.30-1.21 (m, 2H), 0.93-0.81 (m, 5H).
38 (F)*		4-[(1ξ)-1-амино-2-метоксиэтил]-2-{6-[(5R)-5-(гидроксиметил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-(1-метилциклопропил)-2,3-дигидро-1H-	476,3	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 8.60-8.51 (m, 1H), 8.13-8.05 (m, 1H), 8.00 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.39 (br. d, $J = 17,8$ Гц, 1H), 5.22 (br. d, $J = 17,8$ Гц, 1H), 5.03 (br. d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 4.35-4.21 (m, 1H), 3.94-3.82 (m, 2H), 3.66-3.52 (m, 2H), 3.28 (br. s, 3H), 3.04-2.89 (m, 2H), 2.85 (dd, $J = 9.2, 14,1$ Гц, 1H), 2.74-2.67

		пирроло[3,4- с]пиридин-1-он $\alpha = +82,7^\circ$		(m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.28-1.23 (m, 3H), 0.91- 0.86 (m, 2H).
--	--	--	--	---

* Буква в круглых скобках означает способ, которым был получен пример.

$^{\wedge}$ [M+H]⁺, если не указано иное.

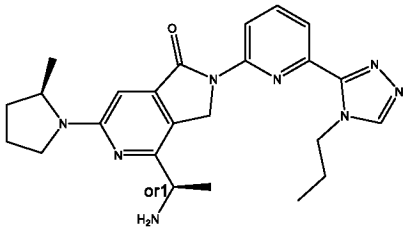
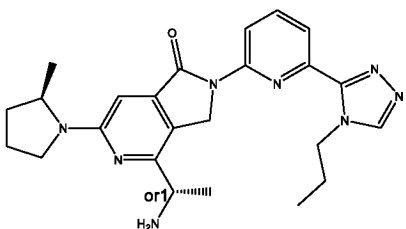
Пример 100: 4-(2-аминопропан-2-ил)-2-[6-(4-этил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он

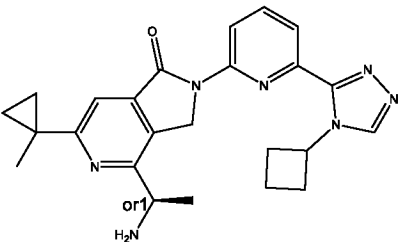
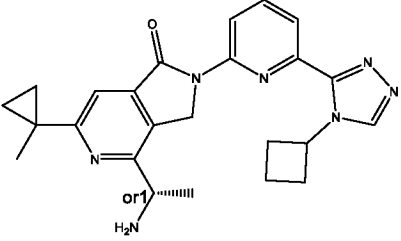


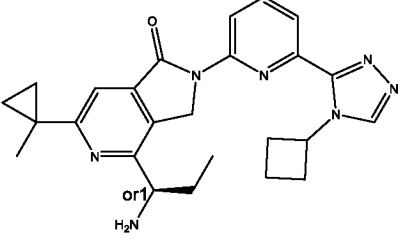
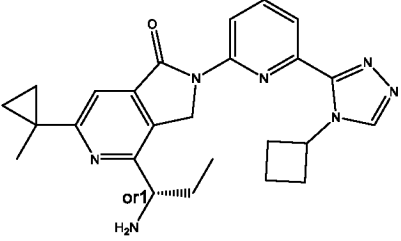
Смесь 4-(2-аминопропан-2-ил)-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она (**Промежуточное соединение 6**) (63,0 мг, 0,23 ммоль), 2-бром-6-(4-этил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)пиридина (**Промежуточное соединение 1**) (58,1 мг, 0,230 ммоль), K₂CO₃ (69,8 мг, 0,505 ммоль), CuI (10,9 мг, 0,058 ммоль) и N,N-диметилэтилендиамина (0,115 ммоль, 0,0125 мл) в CH₃CN (3,0 мл) нагревали при 120°C с использованием микроволнового излучения в течение 30 мин. Летучий материал удаляли и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO₂, 0-10% MeOH/DCM). Продукт дополнительно очищали с помощью HPLC (колонка Phenomenex Gemini NX C18, 150 x 21,2 мм, 5 мкм, подвижная среда А: вода + 10 mM ацетат аммония, подвижная среда В: ацетонитрил), в результате чего получали **Пример 100** в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (49,3 мг, выход 49%). ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 8.11-8.04 (m, 1H), 8.03-7.90 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.65 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.29-3.33 (m, 2H, предполагается; частично перекрыт пиком воды), 2.16-2.03 (m, 2H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.71-1.69 (m, 1H), 1.50 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1.47 (d, *J* = 5,9 Гц, 6H), 1.22 (d, *J* = 6,2 Гц, 3H); *m/z* (APCI⁺) для (C₂₄H₃₀N₈O), 447,3 (M+H)⁺.

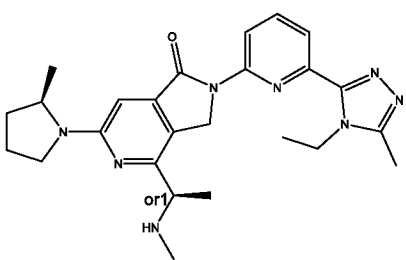
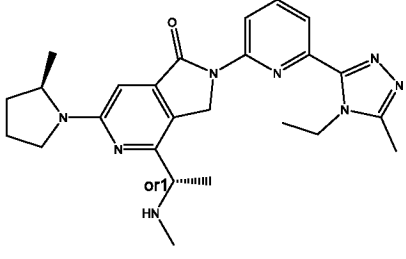
Таблица 6

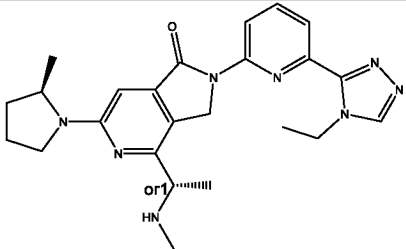
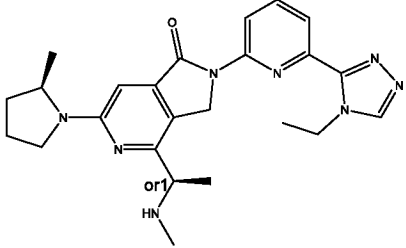
Пр. №	Структура, способ выделения	Название по IUPAC,	LRMS (m/z)	¹ H ЯМР
-------	-----------------------------	--------------------	------------	--------------------

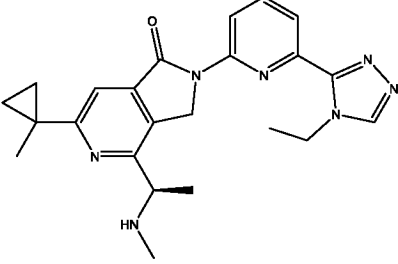
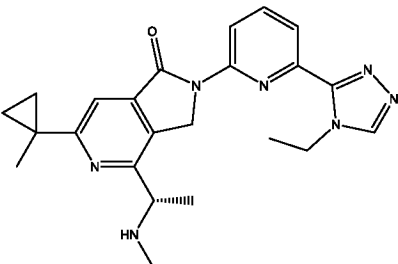
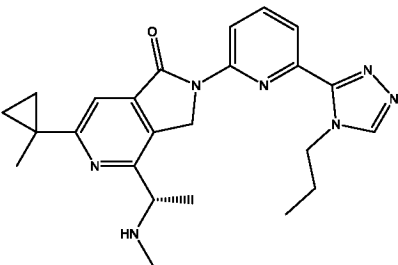
		вращение	(M+H) ⁺ ^	
101 (E)*	 Пик 1 (отделяли с помощью SFC на Phenomenex Lux Cell-1, 40% метанол с 10 mM NH₃)	4-[(1ξ)-1-аминоэтил]-6-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]-2-[6-(4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он	447,2	¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.60 (td, <i>J</i> = 2,3, 8,3 Гц, 1H), 8.09-8.02 (m, 1H), 7.99 (br. d, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.17 (br. s, 2H), 4.59-4.53 (m, 3H), 4.29-4.18 (m, 2H), 3.22-3.18 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.96 (br. s, 1H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.70 (br. s, 1H), 1.39 (br. d, <i>J</i> = 4,2 Гц, 3H), 1.35-1.31 (m, 1H), 1.21 (br. d, <i>J</i> = 5,7 Гц, 4H), 0.94 (br. t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H).
102 (E)*	 Пик 2 (отделяли с помощью SFC на Phenomenex Lux Cell-1, 40% метанол с 10 mM NH₃)	4-[(1ξ)-1-аминоэтил]-6-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]-2-[6-(4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он	447,2	¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 8.12-8.07 (m, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.58-4.52 (m, 4H), 4.33 (br. s, 1H), 3.64-3.60 (m, 2H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.98 (br. d, <i>J</i> = 4,2 Гц, 1H), 1.90-1.83 (m, 2H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.52 (br. d, <i>J</i> = 6,1 Гц, 3H), 1.23-1.18 (m, 4H), 0.93 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 3H).

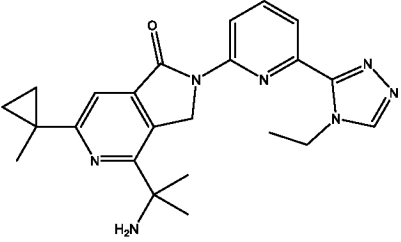
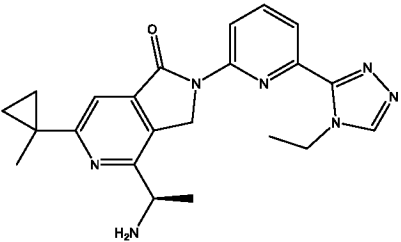
103 (A)*		4-[(1ξ)-1-аминоэтил]-2-[6-(4-циклобутил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-(1-метилциклопропил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = +8,4^\circ$	430,1	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.75 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.14-8.07 (m, 1H), 8.02-7.91 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 5.78 (quin, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5.28 (d, $J = 2,8$ Гц, 2H), 4.33 (q, $J = 6,6$ Гц, 1H), 2.73-2.58 (m, 2H), 2.52-2.35 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.49 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1.37 (br. d, $J = 3,5$ Гц, 2H), 0.91 (d, $J = 2,8$ Гц, 2H).
104 (A)*		4-[(1ξ)-1-аминоэтил]-2-[6-(4-циклобутил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-(1-метилциклопропил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = +1,5^\circ$	430,1	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.75 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8.01-7.91 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 5.78 (quin, $J = 8,5$ Гц, 1H), 5.28 (d, $J = 2,8$ Гц, 2H), 4.33 (q, $J = 6,6$ Гц, 1H), 2.72-2.60 (m, 2H), 2.51-2.36 (m, 2H), 2.11-1.98 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.49 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H), 1.41-1.33 (m, 2H), 0.91 (d, $J = 2,8$ Гц, 2H).
105		4-[(1ξ)-1-	444,1	^1H ЯМР (400 МГц,

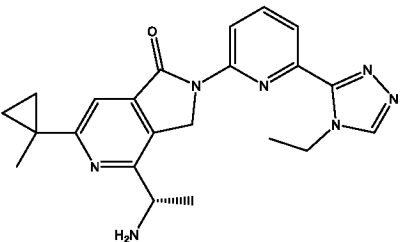
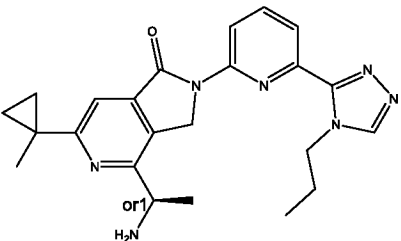
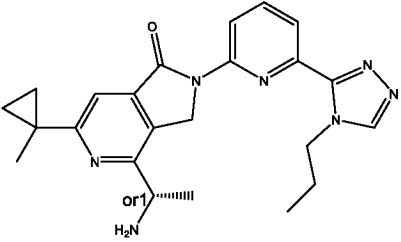
(A)*		аминопропил]- 2-[6-(4- циклобутил- 4Н-1,2,4- триазол-3- ил)пиридин-2- ил]-6-(1- метилциклопро- пил)-2,3- дигидро-1Н- пирроло[3,4- с]пиридин-1-он $\alpha = -1,9^\circ$		CDCl_3) δ 8.75 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 8.02-7.92 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 5.78 (quin, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5.33-5.18 (m, 2H), 4.06 (t, $J = 6,7$ Гц, 1H), 2.73-2.59 (m, 2H), 2.43 (quin, $J = 10,4$ Гц, 2H), 2.04 (q, $J = 9,6$ Гц, 1H), 1.97-1.84 (m, 2H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.37 (q, $J = 3,2$ Гц, 2H), 0.95 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H), 0.91 (q, $J = 3,4$ Гц, 2H).
106 (A)*		4-[(1ξ)-1- аминопропил]- 2-[6-(4- циклобутил- 4Н-1,2,4- триазол-3- ил)пиридин-2- ил]-6-(1- метилциклопро- пил)-2,3- дигидро-1Н- пирроло[3,4- с]пиридин-1-он $\alpha = +22,4^\circ$	441,1	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.75 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 8.02-7.92 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 5.78 (quin, $J = 8,5$ Гц, 1H), 5.34-5.18 (m, 2H), 4.06 (t, $J = 6,7$ Гц, 1H), 2.72-2.59 (m, 2H), 2.52-2.35 (m, 2H), 2.04 (q, $J = 10,0$ Гц, 1H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.78 (dd, $J = 7,0, 14,1$ Гц, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.37 (q, $J = 3,1$ Гц, 2H), 0.95 (t, $J = 7,5$ Гц, 3H), 0.91 (q, $J = 3,3$ Гц, 2H).

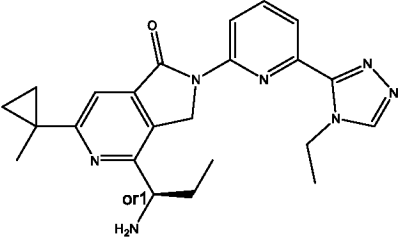
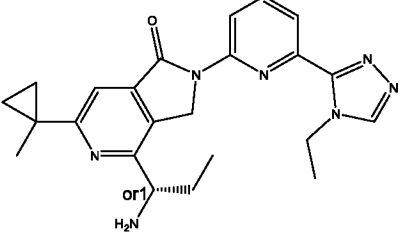
107 (G)*		2-[6-(4-этил-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-4-[(1ξ)-1-(метиламино)этил]-6-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = +2,1^\circ$	461,1	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.74 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8.14 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7.93 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.11 (d, $J = 2,0$ Гц, 2H), 4.61 (q, $J = 7,3$ Гц, 2H), 4.29 (br. t, $J = 6,0$ Гц, 1H), 3.79 (q, $J = 6,6$ Гц, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.45-3.38 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.21-2.00 (m, 3H), 1.55 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1.43 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1.28 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H).
108 (G)*		2-[6-(4-этил-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-4-[(1ξ)-1-(метиламино)этил]-6-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = -80,5^\circ$	461,2	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.73 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8.13 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7.93 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.61 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 4.30-4.22 (m, 1H), 3.76 (q, $J = 6,7$ Гц, 1H), 3.62 (br. t, $J = 7,3$ Гц, 1H), 3.47-3.38 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.20-2.01 (m, 3H), 1.55 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1.44 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1.29 (br. d, $J = 6,3$ Гц, 3H).
109		2-[6-(4-этил-	447,1	^1H ЯМР (400 МГц,

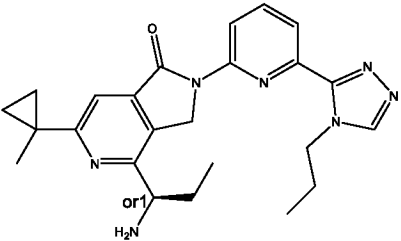
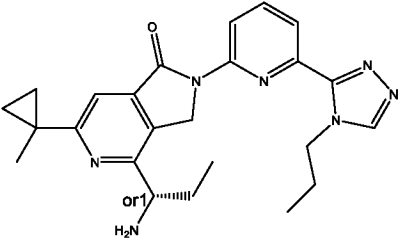
(E)*		4H-1,2,4- триазол-3- ил)пиридин-2- ил]-4-[(1ξ)-1- (метиламино)эт ил]-6-[(2R)-2- метилпирролид ин-1-ил]-2,3- дигидро-1H- пирроло[3,4- с]пиридин-1-он $\alpha = -1,5^\circ$		CDCl₃) δ 8.67 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7.86 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.02 (d, $J = 1,6$ Гц, 2H), 4.63 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4.23-4.16 (m, 1H), 3.71 (q, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.42-3.29 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.07-1.92 (m, 3H), 1.69 (br. d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 1.55-1.50 (m, 3H), 1.35 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1.19 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H).
110 (E)*		2-[6-(4-этил- 4H-1,2,4- триазол-3- ил)пиридин-2- ил]-4-[(1ξ)-1- (метиламино)эт ил]-6-[(2R)-2- метилпирролид ин-1-ил]-2,3- дигидро-1H- пирроло[3,4- с]пиридин-1-он $\alpha = -88,2^\circ$	447,1	¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.66 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7.86 (t, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.05-4.97 (m, 2H), 4.62 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4.22-4.13 (m, 1H), 3.68 (q, $J = 6,5$ Гц, 1H), 3.58-3.47 (m, 1H), 3.38-3.28 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.08-1.92 (m, 3H), 1.74-1.69 (m, 1H), 1.53 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H), 1.35 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 1.20 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H).
111		2-[6-(4-этил-	418,2	1H ЯМР (500 МГц,

(A)*		4H-1,2,4- триазол-3- ил)пиридин-2- ил]-4-[(1<i>R</i>)-1- (метиламино)эт ил]-6-(1- метилциклопро пил)-2,3- дигидро-1H- пирроло[3,4- с]пиридин-1-он $\alpha = +16,2^\circ$		DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.77 (s, 1H), 8.63 (dd, $J = 0,7, 8,3$ Гц, 1H), 8.11 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 8.03 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.71-4.61 (m, 2H), 4.05-3.87 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.53 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1.36 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 1.32-1.23 (m, 2H), 0.92-0.85 (m, 2H).
112 (A)*		2-[6-(4-этил- 4H-1,2,4- триазол-3- ил)пиридин-2- ил]-4-[(1<i>S</i>)-1- (метиламино)эт ил]-6-(1- метилциклопро пил)-2,3- дигидро-1H- пирроло[3,4- с]пиридин-1-он $\alpha = -19,7^\circ$	418,2	¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.77 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8.11 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8.03 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.65 (quind, $J = 6,7, 13,6$ Гц, 2H), 4.14-3.94 (m, 1H), 2.37-2.26 (m, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.52 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1.38 (br. d, $J = 6,7$ Гц, 3H), 1.34-1.25 (m, 2H), 0.89 (d, $J = 2,7$ Гц, 2H).
113 (A)*		4-[(1<i>S</i>)-1- (метиламино)эт ил]-6-(1- метилциклопро пил)-2-[6-(4- пропил-4H-	432,2	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8.10 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 8.02 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.29 (s, 2H),

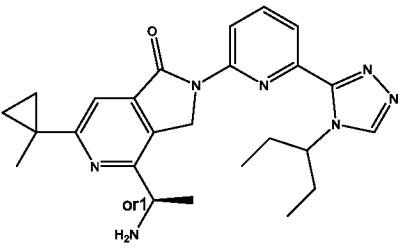
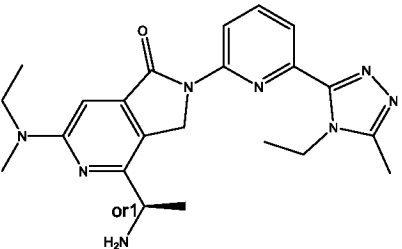
		1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = -18,3^\circ$		4.65-4.54 (m, 2H), 3.87-3.85 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.32 (br. d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1.28-1.22 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H), 0.88 (s, 2H).
114 (C)*		4-(2-аминопропан-2-ил)-2-[6-(4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-(1-метилциклопропил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он	418,2	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 8.71-8.80 (m, 1H), 8.61 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8.07-8.17 (m, 1H), 7.93-8.05 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.64 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.47-1.54 (m, 9H), 1.32 (br. s, 2H), 0.86-0.95 (m, 2H).
115 (A)*		4-[(1R)-1-аминоэтил]-2-[6-(4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-(1-метилциклопропил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = +10,1^\circ$	404,3	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8.05-7.99 (m, 1H), 7.99-7.93 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.36-5.24 (m, 2H), 4.57 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 4.15 (q, $J = 6,6$ Гц, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.45 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1.28 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1.24-1.18 (m, 2H), 0.80 (d, $J = 3,1$ Гц, 2H).

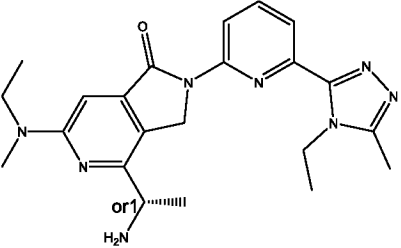
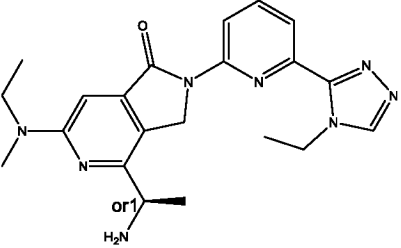
116 (A)*		4-[(1S)-1-аминоэтил]-2-[6-(4-этил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-(1-метилциклопропил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = -10,4^\circ$	404,3	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.76 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8.12-8.05 (m, 1H), 8.05-8.00 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.37 (d, $J = 4,5$ Гц, 2H), 4.64 (q, $J = 7,3$ Гц, 2H), 4.22 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.52 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1.35 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1.28-1.23 (m, 2H), 0.87 (d, $J = 3,0$ Гц, 2H).
117 (A)*		4-[(1ξ)-1-аминоэтил]-6-(1-метилциклопропил)-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = +4,6^\circ$	418,2	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.75 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8.10 (t, $J = 7,4$ Гц, 1H), 8.03 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.58 (br. t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4.21 (d, $J = 6,7$ Гц, 1H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.34 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 1.30-1.25 (m, 2H), 0.94 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H), 0.87 (d, $J = 3,2$ Гц, 2H).
118 (A)*		4-[(1ξ)-1-аминоэтил]-6-(1-метилциклопропил)-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = +4,6^\circ$	418,2	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.75 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 8.10 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 8.02 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.41-5.28

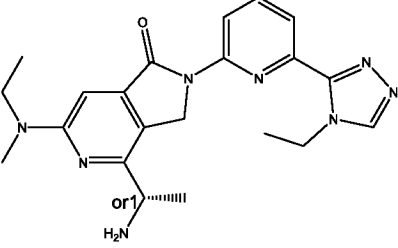
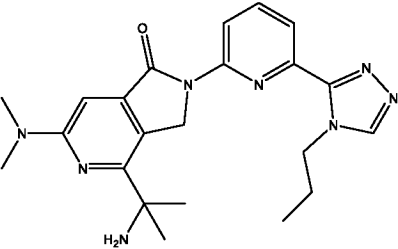
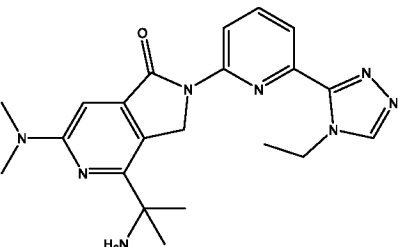
		1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = +3,5^\circ$		(m, 2H), 4.65-4.52 (m, 2H), 4.21 (q, $J = 6,6$ Гц, 1H), 1.99-1.82 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.34 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H), 1.30-1.22 (m, 2H), 0.94 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H), 0.87 (d, $J = 3,1$ Гц, 2H).
119 (A)*		4-[(1ξ)-1-аминопропил]-2-[6-(4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-(1-метилциклопропил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = -1,6^\circ$	418,2	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.76 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8.11 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8.02 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.39-5.28 (m, 2H), 4.64 (dq, $J = 2,6, 7,0$ Гц, 2H), 3.99 (t, $J = 6,5$ Гц, 1H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.66 (td, $J = 7,1, 13,8$ Гц, 1H), 1.31-1.23 (m, 2H), 0.92-0.82 (m, 5H).
120 (A)*		4-[(1ξ)-1-аминопропил]-2-[6-(4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-(1-метилциклопропил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-	418,2	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.76 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 8.10 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8.02 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.39-5.28 (m, 2H), 4.64 (dq, $J = 2,1, 7,0$ Гц, 2H), 3.97 (t, $J = 6,5$ Гц, 1H), 2.31-1.89 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H),

		с]пиридин-1-он $\alpha = -2,4^\circ$		1.56 (s, 3H), 1.52 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1.31-1.23 (m, 2H), 0.90-0.82 (m, 5H).
121 (A)*		4-[(1ξ)-1-аминопропил]-6-(1-метилциклопропил)-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = +7,9^\circ$	432,1	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.75 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8.12-8.06 (m, 1H), 8.06-8.01 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.58 (q, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3.97 (t, $J = 6,7$ Гц, 1H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.83-1.72 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.32-1.21 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H), 0.91-0.83 (m, 5H).
122 (A)*		4-[(1ξ)-1-аминопропил]-6-(1-метилциклопропил)-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = -101,4^\circ$	432,1	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.76 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8.12 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 8.03 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.36-5.25 (m, 2H), 4.64-4.52 (m, 2H), 4.17 (br. t, $J = 6,4$ Гц, 1H), 1.94-1.81 (m, 3H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.41-1.27 (m, 2H), 0.94 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H), 0.90 (br. d, $J = 2,5$ Гц, 2H), 0.89-0.84 (m, 3H).

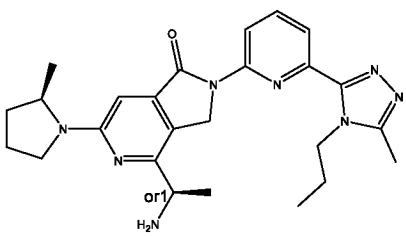
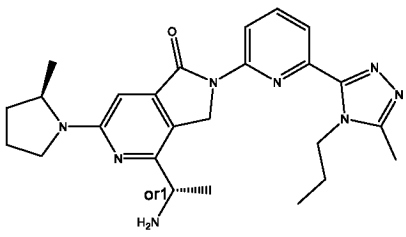
123 (D)*		4-(2-аминопропан-2-ил)-6-[этил(метил)амино]-2-[6-(4-этил-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он	435,3	¹ Н ЯМР (600 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.53 (d, <i>J</i> = 8,25 Гц, 1Н), 7.93-8.04 (m, 1Н), 7.90 (d, <i>J</i> = 7,70 Гц, 1Н), 6.65 (s, 1Н), 5.31 (s, 2Н), 4.48 (q, <i>J</i> = 6,97 Гц, 2Н), 3.54-3.58 (m, 2Н), 2.98 (s, 3Н), 2.42 (s, 3Н), 1.35-1.43 (m, 9Н), 1.03 (t, <i>J</i> = 6,97 Гц, 3Н).
124 (C)*		4-(2-аминопропан-2-ил)-6-[этил(метил)амино]-2-[6-(4-этил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он	421,3	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.74 (s, 1Н), 8.63 (dd, <i>J</i> = 8,19, 0,86 Гц, 1Н), 8.05-8.18 (m, 1Н), 7.98-8.04 (m, 1Н), 6.73 (s, 1Н), 5.41 (s, 2Н), 4.65 (q, <i>J</i> = 7,09 Гц, 2Н), 3.64 (q, <i>J</i> = 6,97 Гц, 2Н), 3.06 (s, 3Н), 1.51 (t, <i>J</i> = 7,15 Гц, 3Н), 1.46 (s, 6Н), 1.11 (t, <i>J</i> = 6,97 Гц, 3Н).
125 (A)*		4-[(1ξ)-1-аминоэтил]-6-(1-метилциклопропил)-2-{6-[4-(пентан-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-	446,3	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.92 (s, 1Н), 8.64 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1Н), 8.11 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1Н), 7.96 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1Н), 7.54 (s, 1Н), 5.50-5.27 (m, 3Н), 4.20 (br. d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1Н), 1.97-1.84

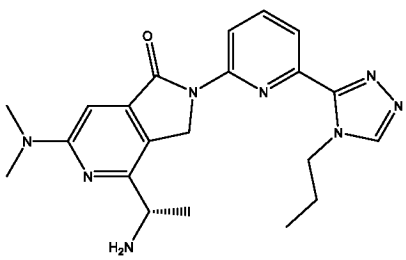
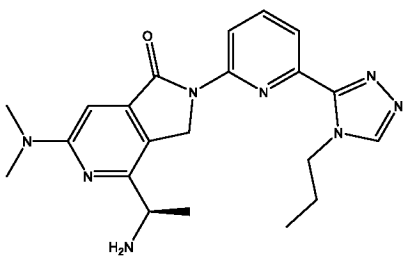
		ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = -7,9^\circ$		(m, 4H), 1.56 (s, 3H), 1.34 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1.31-1.23 (m, 2H), 0.87 (br. d, $J = 2,9$ Гц, 2H), 0.84-0.73 (m, 6H).
126 (A)*		4-[(1ξ)-1-аминоэтил]-6-(1-метилциклопропил)-2-{6-[4-(пентан-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = +0,32^\circ$	446,3	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.93 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8.12 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7.96 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.46-5.28 (m, 3H), 4.23 (q, $J = 6,4$ Гц, 1H), 1.99-1.82 (m, 4H), 1.56 (s, 3H), 1.35 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1.31-1.25 (m, 2H), 0.87 (d, $J = 2,8$ Гц, 2H), 0.82-0.75 (m, 6H).
127 (G)*		4-[(1ξ)-1-аминоэтил]-6-[этил(метил)амино]-2-[6-(4-этил-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он	421,4	^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8.66 (br. d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 8.05-7.89 (m, 2H), 6.84-6.73 (m, 1H), 5.12 (br. s, 2H), 4.65 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 4.14 (q, $J = 6,4$ Гц, 1H), 3.71 (br. d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 3.16-3.07 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.56 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1.49 (d, $J =$

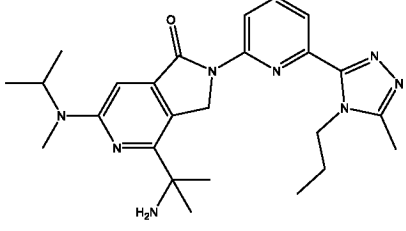
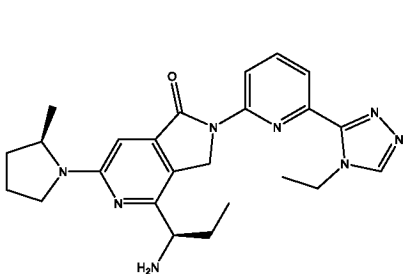
		с]пиридин-1-он $\alpha = -18,6^\circ$		6,6 Гц, 3H), 1.20 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H).
128 (G)*		4-[(1ξ)-1-аминоэтил]-6-[этил(метил)амино]-2-[6-(4-этил-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = +24,1^\circ$	421,2	^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8.73-8.59 (m, 1H), 8.06-7.86 (m, 2H), 6.86-6.69 (m, 1H), 5.12 (br. s, 2H), 4.65 (q, $J = 7,0$ Гц, 2H), 4.13 (br. d, $J = 6,6$ Гц, 1H), 3.71 (br. d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 3.11 (br. d, $J = 1,6$ Гц, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.56 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1.49 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H), 1.20 (t, $J = 6,9$ Гц, 3H).
129 (E)*		4-[(1ξ)-1-аминоэтил]-6-[этил(метил)амино]-2-[6-(4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = +8,4^\circ$	407,3	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.61 (dd, $J = 0,9, 8,3$ Гц, 1H), 8.13-8.05 (m, 1H), 8.03-7.97 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.32-5.17 (m, 2H), 4.63 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 4.10 (q, $J = 6,7$ Гц, 1H), 3.64 (q, $J = 7,0$ Гц, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.11 (br. s, 2H), 1.50 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1.35 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H), 1.10 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H).
130		4-[(1ξ)-1-аминоэтил]-6-	407,2	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.76 (s, 1H),

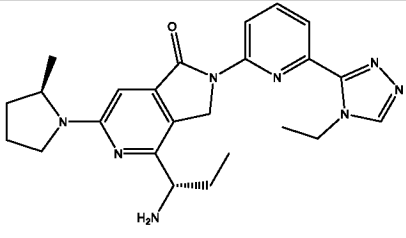
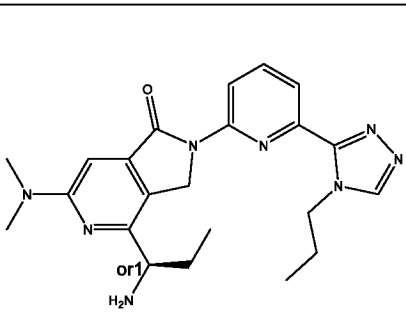
(E)*		[Этил(метил)амино]-2-[6-(4-этил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = -16,0^\circ$		8.62 (dd, $J = 0,7, 8,3$ Гц, 1H), 8.32 (br. s, 2H), 8.15-8.08 (m, 1H), 8.00 (dd, $J = 0,7, 7,6$ Гц, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.26-5.13 (m, 2H), 4.69-4.56 (m, 3H), 3.71 (sxt, $J = 7,3$ Гц, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.55 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1.48 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1.12 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H).
131 (C)*		4-(2-аминопропан-2-ил)-6-(диметиламино)-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он	421,2	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.63 (dd, $J = 0,9, 8,3$ Гц, 1H), 8.15-8.05 (m, 1H), 8.02-7.95 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.59 (t, $J = 7,0$ Гц, 2H), 3.11 (s, 6H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.47 (s, 6H), 0.90 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H).
132 (C)*		4-(2-аминопропан-2-ил)-6-(диметиламино)-2-[6-(4-этил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-	407,3	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 8.04-7.96 (m, 1H), 7.95-7.85 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.57 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3.02 (s, 6H), 1.43 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1.39 (s, 6H).

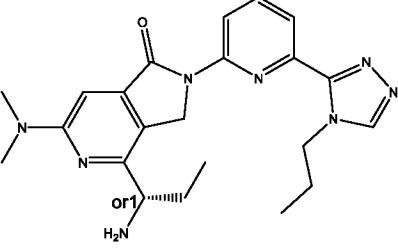
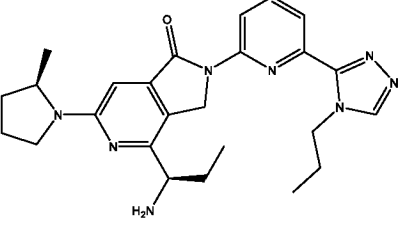
		пирроло[3,4-с]пиридин-1-он		
133		4-(2-аминопропан-2-ил)-2-[6-(5-метил-4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2 <i>R</i>)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он	475,3	¹ Н ЯМР (600 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.60 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1Н), 8.05 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1Н), 7.94 (dd, <i>J</i> = 0,8, 7,6 Гц, 1Н), 6.56 (s, 1Н), 5.51-5.26 (m, 2Н), 4.50 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2Н), 4.22 (t, <i>J</i> = 5,8 Гц, 1Н), 3.30-3.32 (m, 2Н предполагается; частично перекрыт пиком воды) 2.48 (s, 3Н), 2.15-2.02 (m, 2Н), 1.97 (br. s, 1Н), 1.77 (qd, <i>J</i> = 7,4, 14,6 Гц, 2Н), 1.69-1.71 (m, 1Н) 1.47 (s, 3Н), 1.46 (s, 3Н), 1.22 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 3Н), 0.92-0.85 (m, 3Н).
134		4-(2-аминопропан-2-ил)-2-[6-(4-этил-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2 <i>R</i>)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-	461,3	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.55 (dd, <i>J</i> = 0,9, 8,3 Гц, 1Н), 8.09-7.96 (m, 1Н), 7.93-7.80 (m, 1Н), 6.49 (s, 1Н), 5.33 (s, 2Н), 4.49 (q, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2Н), 4.19-4.08 (m, 1Н), 3.58-3.42 (m, 1Н), 3.23-3.25 (m, 1Н, предполагается; частично перекрыт пиком воды), 2.42 (br. s,

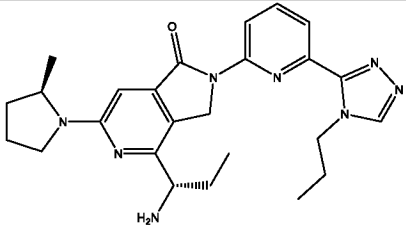
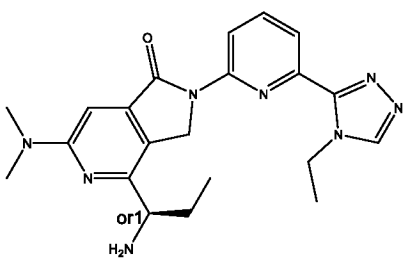
		с]пиридин-1-он		3H), 2.09-1.85 (m, 3H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.44-1.36 (m, 9H), 1.15 (d, $J = 6,2$ Гц, 3H).
135 (I)*	 Пик 2 (отделяли с использованием колонки Phenomenex Lux Cellulose-1, 21 x 250 мм, 5 мкм при 35°C, элюировали 20% MeOH + 10 mM ацетата аммония в CO₂. Давление поддерживали на уровне 120 бар при скорости потока 100 мл/мин.)	4-[(1S)-1-аминоэтил]-2-[6-(5-метил-4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он	461,8	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.63 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8.07 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7.98-7.90 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.53-4.41 (m, 2H), 4.31-4.22 (m, 1H), 4.10-4.06 (m, 2H), 3.59-3.54 (m, 1H), 2.50-2.49 (m, 3H), 2.11-2.03 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.73-1.69 (m, 1H), 1.35 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 1.22 (d, $J = 6,2$ Гц, 3H), 0.96 (t, $J = 7,5$ Гц, 3H).
136 (C)*	 Пик 1 (отделяли с использованием колонки Phenomenex Lux Cellulose-1, 21 x 250 мм, 5 мкм при 35°C, элюировали 20% MeOH + 10 mM ацетата аммония в CO₂.	4-[(1S)-1-аминоэтил]-2-[6-(5-метил-4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он	461,8	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.61 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8.06 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7.96 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.53-4.43 (m, 2H), 4.29-4.18 (m, 1H), 4.13-4.03 (m, 1H), 3.62-3.52 (m, 1H), 2.49 (br. s, 3H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.96 (br. d, $J = 2,9$ Гц, 1H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.70 (br. d, $J = 2,7$

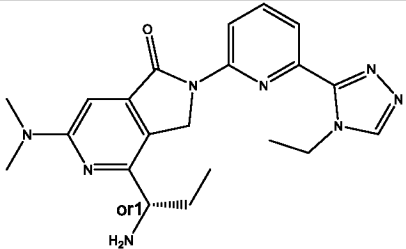
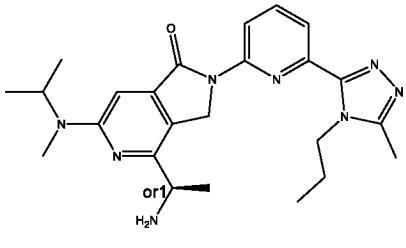
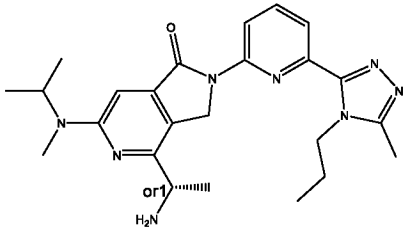
	Давление поддерживали на уровне 120 бар при скорости потока 100 мл/мин.)			Гц, 1H), 1.34 (br. d, $J = 6,1$ Гц, 3H), 1.22 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H), 0.95 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H), 0.90-0.89 (m, 1H).
137 (C)*		4-[(1 <i>S</i>)-1-аминоэтил]-6-(диметиламино)-2-[6-(4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = -4,5^\circ$	406,2	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 8.72 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8.63-8.56 (m, 1H), 8.10-8.02 (m, 1H), 8.01-7.97 (m, 1H), 6.85-6.61 (m, 1H), 5.18 (br. s, 2H), 4.56 (br. t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4.10 (br. s, 1H), 3.09 (d, $J = 3,1$ Гц, 6H), 1.97-1.84 (m, 2H), 1.34 (br. d, $J = 5,9$ Гц, 3H), 1.00-0.85 (m, 3H).
138 (C)*		4-[(1 <i>R</i>)-1-аминоэтил]-6-(диметиламино)-2-[6-(4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = +4,9^\circ$	406,2	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 8.72 (s, 1H), 8.59 (br. d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 8.07-8.01 (m, 1H), 7.98 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.17 (br. d, $J = 2,2$ Гц, 2H), 4.64-4.49 (m, 2H), 4.09 (br. d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 3.08 (s, 6H), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.34 (br. d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 0.94 (br. t, $J = 7,2$ Гц, 3H).
139		4-(2-аминопропан-	463,5	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.72 (d, $J =$

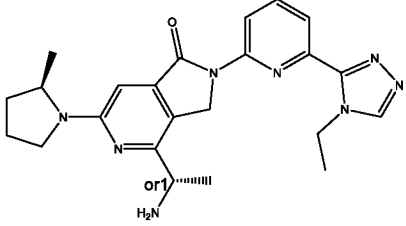
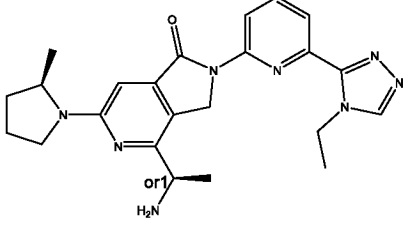
(I)*		2-ил)-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2-[6-(5-метил-4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он		8,3 Гц, 1Н), 8.59 (br. s, 3Н), 8.19 (t, $J = 8,0$ Гц, 1Н), 7.98 (d, $J = 7,5$ Гц, 1Н), 6.93 (s, 1Н), 5.26 (s, 2Н), 4.97 (br. s, 1Н), 4.60 (br. t, $J = 7,3$ Гц, 2Н), 2.94 (s, 3Н), 2.70 (s, 3Н), 1.92-1.78 (m, 2Н), 1.72 (s, 6Н), 1.17 (d, $J = 6,5$ Гц, 6Н), 0.91 (t, $J = 7,3$ Гц, 3Н).
140 (E)*		4-[(1R)-1-аминопропил]-2-[6-(4-этил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он	447,2	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 8.73-8.62 (m, 1Н), 8.55 (d, $J = 8,3$ Гц, 1Н), 8.08-7.98 (m, 1Н), 7.93 (d, $J = 7,6$ Гц, 1Н), 6.50 (s, 1Н), 5.14 (d, $J = 1,7$ Гц, 2Н), 4.57 (dq, $J = 3,4, 7,0$ Гц, 2Н), 4.22-4.08 (m, 1Н), 3.77 (br. t, $J = 6,1$ Гц, 1Н), 3.55-3.41 (m, 1Н), 3.30-3.25 (m, 1Н, предполагается; частично перекрыт пиком воды), 2.00 (d, $J = 5,3$ Гц, 1Н), 1.92-1.87 (m, 1Н), 1.76-1.51 (m, 4Н), 1.44 (t, $J = 7,2$ Гц, 3Н), 1.15 (d, $J = 6,2$ Гц, 3Н), 0.82 (t, $J = 7,4$ Гц, 3Н).
141		4-[(1S)-1-аминопропил]-	447,2	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.67 (s, 1Н),

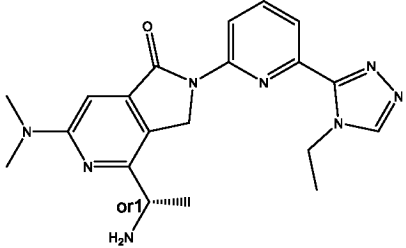
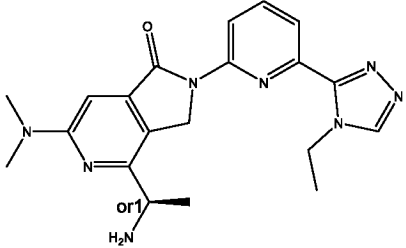
(E)*		2-[6-(4-этил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2 <i>R</i>)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он		8.55 (dd, $J = 0,7, 8,4$ Гц, 1H), 8.11-7.99 (m, 1H), 7.93 (dd, $J = 0,7, 7,6$ Гц, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.66-4.50 (m, 2H), 4.26-4.07 (m, 1H), 3.87-3.71 (m, 1H), 3.56-3.45 (m, 1H), 3.27-3.29 (m, 1H, предполагается; частично перекрыт пиком воды) 2.05-1.95 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.79-1.68 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 2H), 1.44 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1.14 (d, $J = 6,2$ Гц, 3H), 0.82 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H).
142 (E)*		4-[(1ξ)-1-аминопропил]-6-(диметиламино)-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = -3,8^\circ$	421,2	¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8.10 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8.01 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6.92 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 5.24-5.05 (m, 2H), 4.68-4.57 (m, 1H), 4.56-4.46 (m, 1H), 4.34 (br. s, 1H), 3.17 (s, 6H), 2.07-1.81 (m, 4H), 0.92 (td, $J = 7,3, 15,0$ Гц, 6H).
143		4-[(1ξ)-1-аминопропил]-	421,2	¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.65 (s, 1H),

(E)*		6-(диметиламино)-2-[6-(4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = +5,6^\circ$		8.52 (dd, $J = 2,9, 8,3$ Гц, 1H), 7.98 (dt, $J = 2,1, 7,8$ Гц, 1H), 7.92 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6.66 (d, $J = 3,7$ Гц, 1H), 5.08 (br. s, 2H), 4.60-4.41 (m, 2H), 3.87-3.67 (m, 1H), 3.02 (s, 6H), 1.81 (sxt, $J = 7,0$ Гц, 2H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.57 (br. s, 1H), 0.88 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H), 0.82 (t, $J = 6,3$ Гц, 3H).
144 (E)*		4-[(1 <i>R</i>)-1-аминопропил]-6-[(2 <i>R</i>)-2-метилпирролидин-1-ил]-2-[6-(4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он	461,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.56 (dd, $J = 0,7, 8,3$ Гц, 1H), 8.07-7.98 (m, 1H), 7.96-7.84 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.62-4.41 (m, 2H), 4.15 (t, $J = 5,7$ Гц, 1H), 3.77 (br. s, 1H), 3.56-3.42 (m, 1H), 3.30-3.27 (m, 1H, предполагается; частично перекрыт пиком воды), 2.08-1.92 (m, 3H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.75-1.46 (m, 3H), 1.15 (d, $J = 6,2$ Гц, 3H), 0.88 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H), 0.82 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H).
145 (E)*		4-[(1 <i>S</i>)-1-аминопропил]-6-[(2 <i>R</i>)-2-	461,2	¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H),

		метилпирролидин-1-ил]-2-[6-(4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он		8.10-7.98 (m, 1H), 7.96-7.88 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.17-5.00 (m, 2H), 4.62-4.39 (m, 2H), 4.27-4.06 (m, 1H), 3.87-3.71 (m, 1H), 3.56-3.43 (m, 1H), 3.30-3.29 (m, 1H), предполагается; частично перекрыт пиком воды), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.92-1.70 (m, 4H), 1.66-1.51 (m, 2H), 1.14 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H), 0.88 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H), 0.81 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H).
146 (E)*		4-[(1ξ)-1-аминопропил]-6-(диметиламино)-2-[6-(4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = +1,2^\circ$	407,2	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 8.71 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8.50-8.40 (m, 2H), 8.04 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7.93 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.29-4.99 (m, 2H), 4.70-4.49 (m, 2H), 4.39-4.24 (m, 1H), 3.10 (s, 6H), 2.07-1.82 (m, 2H), 1.42 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 0.82 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H).
147 (E)*		4-[(1ξ)-1-аминопропил]-6-(диметиламино	407,2	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8.18 (br. s, 2H), 8.02 (t, J

		)-2-[6-(4-этил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = -0,4^\circ$		= 8,0 Гц, 1Н), 7.95-7.85 (m, 1Н), 6.91-6.76 (m, 1Н), 5.22-4.97 (m, 2Н), 4.70-4.47 (m, 2Н), 4.45-4.27 (m, 1Н), 3.10 (s, 6Н), 2.04-1.75 (m, 2Н), 1.42 (t, $J = 7,1$ Гц, 3Н), 0.84 (t, $J = 7,4$ Гц, 3Н).
148 (G)*		4-[(1ξ)-1-аминоэтил]-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2-[6-(5-метил-4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = +3,8^\circ$	449,3	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.58 (d, $J = 8,3$ Гц, 1Н), 8.02 (t, $J = 7,5$ Гц, 1Н), 7.94 (d, $J = 8,0$ Гц, 1Н), 6.71 (s, 1Н), 5.15 (s, 2Н), 4.96-4.85 (m, 1Н), 4.45 (br. dd, $J = 6,3, 8,8$ Гц, 2Н), 4.07 (d, $J = 6,8$ Гц, 1Н), 2.86 (s, 3Н), 2.48-2.43 (m, 3Н), 1.88-1.76 (m, 2Н), 1.33 (d, $J = 6,5$ Гц, 3Н), 1.15 (d, $J = 6,5$ Гц, 6Н), 0.94 (t, $J = 7,3$ Гц, 3Н).
149 (G)*		4-[(1ξ)-1-аминоэтил]-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2-[6-(5-метил-4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-	449,3	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.62 (d, $J = 8,3$ Гц, 1Н), 8.06 (t, $J = 8,0$ Гц, 1Н), 7.96 (d, $J = 7,5$ Гц, 1Н), 6.75 (s, 1Н), 5.19 (s, 2Н), 4.93 (s, 1Н), 4.47 (br. dd, $J = 6,0, 8,5$ Гц, 2Н), 4.11 (d, $J = 6,5$ Гц, 1Н), 2.89 (s, 3Н),

		дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = -10,6^\circ$		2.50-2.48 (m, 3H), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.35 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1.17 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 0.96 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H).
150 (E)*		4-[(1 ξ)-1-аминоэтил]-2-[6-(4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = -29,3^\circ$	433,1	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8.09-8.04 (m, 1H), 7.99 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.21 (br. s, 2H), 4.63 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4.55 (s, 1H), 4.23 (br. s, 2H), 3.51 (br. s, 3H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.96 (br. d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 1.70 (br. dd, $J = 2,4, 4,8$ Гц, 1H), 1.50 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1.39 (br. d, $J = 6,4$ Гц, 3H), 1.23-1.18 (m, 3H).
151 (E)*		4-[(1 ξ)-1-аминоэтил]-2-[6-(4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он	433,1	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.76 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8.36-8.32 (m, 2H), 8.12-8.05 (m, 1H), 7.98 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.16 (br. d, $J = 2,8$ Гц, 2H), 4.67-4.55 (m, 3H), 4.39-4.31 (m, 1H), 3.68-3.54 (m, 2H), 2.07 (br. s, 2H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.56

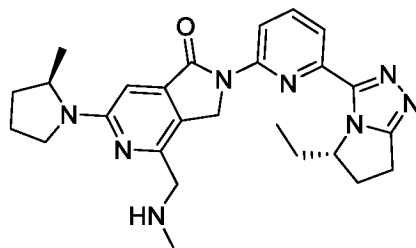
		$\alpha = -49,4^\circ$		(d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 1.48 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1.19 (d, $J = 6,2$ Гц, 3H).
152 (E)*		4-[(1ξ)-1-аминоэтил]-6-(диметиламино)-2-[6-(4-этил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = +13,7^\circ$	393,3	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.62-8.56 (m, 1H), 8.10-8.01 (m, 1H), 7.98 (br. d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.32-5.13 (m, 2H), 4.62 (q, $J = 7,0$ Гц, 2H), 4.27-4.06 (m, 1H), 3.12-3.03 (m, 6H), 1.49 (br. t, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1.41-1.19 (m, 3H).
153 (E)*		4-[(1ξ)-1-аминоэтил]-6-(диметиламино)-2-[6-(4-этил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = -10,9^\circ$	393,3	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 8.76 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8.09 (t, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7.99 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6.90 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 5.24-5.08 (m, 2H), 4.73-4.54 (m, 3H), 3.16 (d, $J = 1,8$ Гц, 6H), 1.54 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1.47 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).
154 (G)*		4-[(1ξ)-1-аминоэтил]-2-[6-(4-этил-5-метил-4Н-1,2,4-	447,2	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.62-8.57 (m, 1H), 8.31 (br. s, 2H), 8.08 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H),

		триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2 <i>R</i>)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -пирроло[3,4- <i>c</i>]пиридин-1-он $\alpha = -48,5^\circ$		7.95 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6.73-6.70 (m, 1H), 5.18 (br. s, 2H), 4.60-4.47 (m, 3H), 4.39-4.31 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 1H), 3.36-3.35 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.11-2.03 (m, 2H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.76-1.71 (m, 1H), 1.56 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1.43 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1.19 (d, $J = 6,2$ Гц, 3H).
155 (G)*		4-[(1 ξ)-1-аминоэтил]-2-[6-(4-этил-5-метил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2 <i>R</i>)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -пирроло[3,4- <i>c</i>]пиридин-1-он $\alpha = -35,6^\circ$	447,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.58 (br. d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8.04 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7.95 (br. d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.22 (br. d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 4.60-4.48 (m, 3H), 4.21 (br. s, 1H), 3.58-3.50 (m, 3H), 3.17 (br. s, 1H), 2.49-2.47 (m, 3H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.95 (br. s, 1H), 1.69 (br. d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 1.45 (br. t, $J = 6,5$ Гц, 3H), 1.43-1.29 (m, 3H), 1.20 (br. d, $J = 5,5$ Гц, 3H).

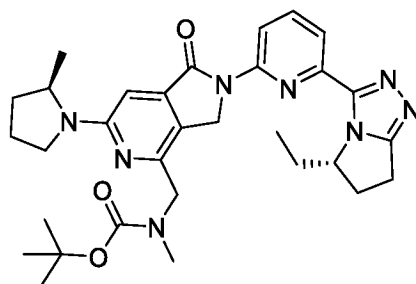
* Буква в круглых скобках означает способ, которым был получен пример.

^ [M+H]⁺, если не указано иное.

Пример 200: 2-{6-[(5*S*)-5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-4-[(метиламино)метил]-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1-он



Стадия 1: *трет*-бутил-[(2-{6-[(5*S*)-5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-ил)метил]метилкарбамат



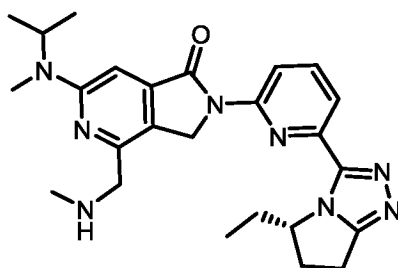
Смесь *трет*-бутил-метил({6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-ил}метил)карбамата (**Промежуточное соединение 8**) (752 мг, 2,09 ммоль), (5*S*)-3-(6-бромпиридин-2-ил)-5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазола (**Промежуточное соединение 3**) (612 мг, 2,09 ммоль), K_3PO_4 (1,33 г, 6,26 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (120 мг, 0,209 ммоль) и XantPhos (241 мг, 0,417 ммоль) в 1,4-диоксане (20,9 мл, $c=0,1$ М) нагревали при 100°C в колбе 100 мл с конденсатором в атмосфере N_2 в течение 18 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали DCM (20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (24 г, SiO_2 , 0-10% MeOH/DCM), в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества светло-желтого цвета (1,13 г, 85%). m/z (APCI+) для ($C_{31}H_{40}N_8O_3$), 573,30 ($M+H$)⁺.

Стадия 2: Пример 200

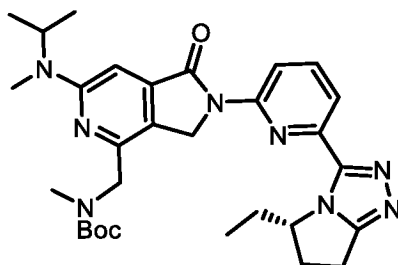
4 н. раствор HCl в 1,4-диоксане (4,42 мл, 17,7 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-[(2-{6-[(5*S*)-5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-ил)метил]метилкарбамата (1,01 г, 1,77 ммоль) в DCM (22,1 мл, $c=0,08$ М). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучий материал удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью SFC (колонка ZymorSPHER HADP с метанолом и 10 mM NH_3), в результате

чего получали **Пример 200** в виде твердого вещества светло-желтого цвета (640 мг, 77%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.97 (br. s, 1H), 8.60 (dd, $J = 0,9, 8,3$ Гц, 1H), 8.17-8.06 (m, 1H), 8.04-7.95 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.28 (d, $J = 16,6$ Гц, 1H), 5.09-4.91 (m, 2H), 4.45-4.19 (m, 3H), 3.73-3.61 (m, 1H), 3.49-3.37 (m, 1H), 3.09-2.87 (m, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.15-1.96 (m, 4H), 1.80-1.64 (m, 2H), 1.21 (d, $J = 6,2$ Гц, 3H), 0.93 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H). m/z (APCI+) для ($\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{O}$), 473,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. $[\alpha]_{\text{D}_{22}} = +76.0^\circ$ ($c=0,1$ М, MeOH).

Пример 201: 2-{6-[(5*S*)-5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-4-[(метиламино)метил]-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1-он



Стадия 1: *трет*-бутил-[(2-{6-[(5*S*)-5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-ил)метил]метилкарбамат



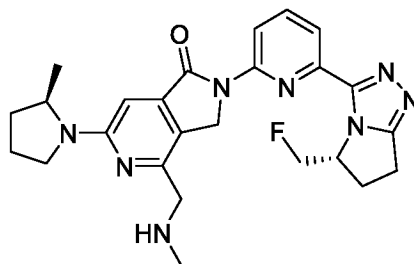
В колбу с завинчивающейся крышкой, снабженную магнитным перемешивающим устройством, добавляли *трет*-бутил-метил({6-[метил(пропан-2-ил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-ил}метил)карбамат (**Промежуточное соединение 9**) (294 мг, 0,84 ммоль), (5*S*)-3-(6-бромпиридин-2-ил)-5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол (**Промежуточное соединение 3**) (260 мг, 0,88 ммоль), K_3PO_4 (537 мг, 2,53 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (78,0 мг, 0,084 ммоль), XantPhos (97,6 мг, 0,17 ммоль) и 1,4-диоксан (16,9 мл, 0,05 М). Через смесь барботировали N_2 в течение 5 минут перед закрытием колбы и нагреванием до 85°C в течение 22 ч. Анализ LCMS показал расход исходного материала. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO_2 , от 100% гептана до 1:10

MeOH/EtOAc), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (344 мг, выход 73%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8.72-8.65 (m, 1H), 8.13 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7.91 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.13-4.85 (m, 4H), 4.25-4.08 (m, 1H), 3.10-2.96 (m, 6H), 2.96-2.93 (m, 3H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.07-1.94 (m, 1H), 1.87-1.74 (m, 1H), 1.53 (s, 1H), 1.50-1.35 (m, 9H), 1.23 (dd, J = 2,8, 6,6 Гц, 6H), 1.00-0.87 (m, 3H); LCMS m/z (APCI) для ($\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_8\text{O}_3$), 561,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

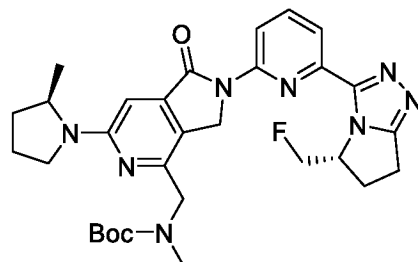
Стадия 2: **Пример 201**

В колбу, снабженную магнитным перемешивающим устройством и содержащую *трет*-бутил-[(2-{6-[(5*S*)-5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-ил)метил]метилкарбамат (344 мг, 0,62 ммоль) и CH_2Cl_2 (12,3 мл, 0,05 М), добавляли HCl (4 М в 1,4-диоксане, 1,53 мл, 6,2 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 ч, анализ LCMS показал расход исходного материала. В реакционную колбу добавляли толуол (5 мл) и реакционную смесь концентрировали. Неочищенный остаток пропускали через сильную ионообменную (SCX) колонку для удаления остаточного количества HCl и концентрировали, в результате чего получали **Пример 201** (278 мг, выход 98%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8.59 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8.11-8.03 (m, 1H), 8.00-7.96 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.08 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.01-2.88 (m, 6H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6,7 Гц, 6H), 0.92 (t, J = 7,4 Гц, 3H); LCMS m/z (APCI) для ($\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{O}$), 461,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 202: 2-{6-[(5*R*)-5-(фторметил)-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-4-[(метиламино)метил]-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1-он



Стадия 1: *трет*-бутил[(2-{6-[(5*R*)-5-(фторметил)-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-ил)метил]метилкарбамат



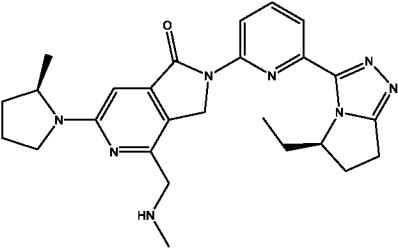
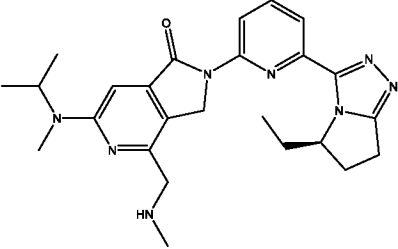
К смеси *трет*-бутилметил(6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-ил)метил)карбамата (**Промежуточное соединение 8**) (90 мг, 0,25 ммоль), (5*S*)-3-(6-бромпиридин-2-ил)-5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазола (**Промежуточное соединение 7**) (74,2 мг, 0,250 ммоль) и K_3PO_4 (159 мг, 0,749 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли $Pd_2(dba)_3$ (22,9 мг, 0,025 ммоль) и XantPhos (28,9 мг, 0,0499 ммоль) в атмосфере N_2 . После добавления через смесь барботировали N_2 в течение 2 мин. Полученную смесь герметично закрывали и перемешивали при 85°C в течение 18 ч. К реакционной смеси добавляли рассол (30 мл). Смесь подвергали экстракции EtOAc (20 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали коричневое твердое вещество (250 мг). Материал очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO_2 , DCM/EtOAc = 1:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (120 мг, 83%) в виде твердого вещества желтого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.69 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8.16 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7.96-7.86 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.40 (d, J = 30,1 Гц, 1H), 5.01 (dd, J = 48,3, 16,6 Гц, 4H), 4.71 (d, J = 14,5 Гц, 1H), 4.26-4.05 (m, 1H), 3.59 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 3.39 (q, J = 9,0, 8,4 Гц, 1H), 3.22-3.05 (m, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.19-1.96 (m, 4H), 1.77-1.71 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.26 (d, J = 6,3 Гц, 3H). LCMS m/z (ESI) для ($C_{30}H_{37}FN_8O_3$), 577,2 ($M+H$)⁺.

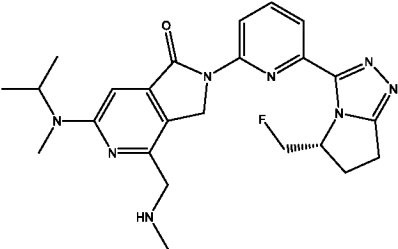
Стадия 2: Пример 202

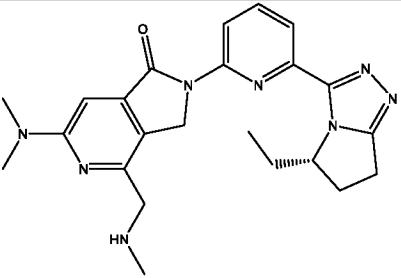
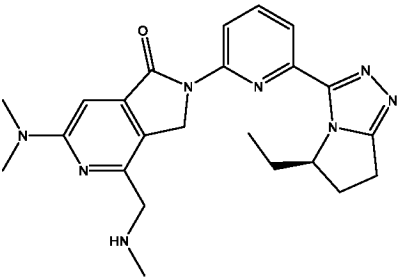
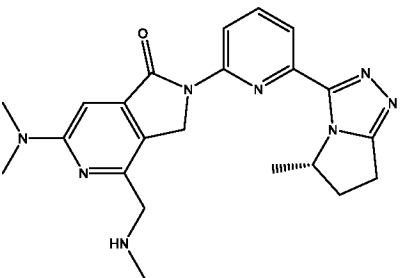
К суспензии *трет*-бутил[(2-{6-[(5*R*)-5-(фторметил)-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-ил)метил]метилкарбамата (120 мг, 0,208 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли по каплям HCl в EtOAc (4 мл, 4 М) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и осуществляли наблюдение с помощью LCMS. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C и добавляли HCl в EtOAc (5,0 мл, 4 М). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали твердое вещество желтого цвета (100 мг). К остатку добавляли воду (10 мл) и промывали EtOAc (10 мл).

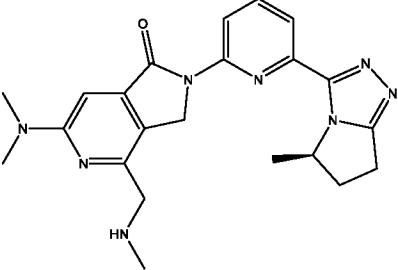
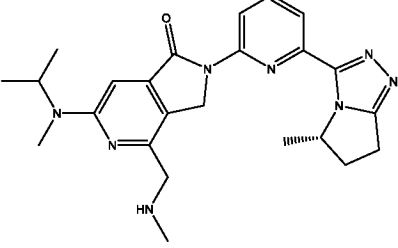
Водный слой лиофилизировали в течение 16 ч, в результате чего получали **Пример 202** (94 мг, 88%, соль HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9.21-9.00 (m, 2H), 8.61 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8.14-8.08 (m, 1H), 8.06-8.02 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.43-5.29 (m, 1H), 5.23 (d, $J = 16,6$ Гц, 1H), 5.09-4.91 (m, 3H), 4.40-4.29 (m, 3H), 3.70-3.59 (m, 1H), 3.13-2.92 (m, 3H), 2.79-2.71 (m, 4H), 2.15-1.96 (m, 3H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.21 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H). LCMS m/z (ESI) для ($\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{FN}_8\text{O}$), 477,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

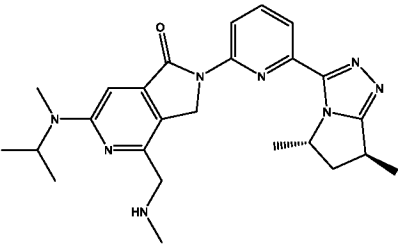
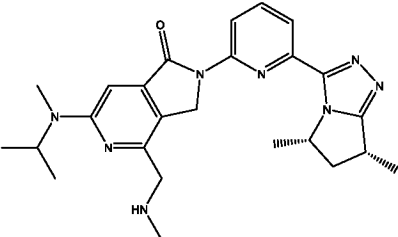
Таблица 7

Пр. №	Структура	Название по IUPAC, вращение	LRMS (m/z) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$	^1H ЯМР
203 (B)*		2-{6-[(5R)-5-этил-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-4-[(метиламино)метил]-6-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = -155,8^\circ$	473,3	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.59 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8.11-8.03 (m, 1H), 8.00-7.96 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.08 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.01-2.88 (m, 6H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 1H), 1.16 (d, $J = 6,7$ Гц, 6H), 0.92 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H).
204 (B)*		2-{6-[(5R)-5-этил-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-	461,1	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.70 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8.15 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7.91 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.14-5.03 (m, 2H), 4.98-

		2-ил}-4- [(метиламино)м етил]-6- [метил(пропан- 2-ил)амино]- 2,3-дигидро- 1H- пирроло[3,4- с]пиридин-1-он $\alpha = +210,0^\circ$		4.91 (m, 2H), 3.94-3.85 (m, 2H), 3.09-2.98 (m, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.64- 2.58 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.10 (ddd, $J = 3,4$, 7,5, 13,7 Гц, 1H), 1.78- 1.74 (m, 1H), 1.23 (d, $J =$ 6,7 Гц, 6H), 1.01 (t, $J =$ 7,5 Гц, 3H).
205 (K)*		2-{6-[(5R)-5- (фторметил)- 6,7-дигидро- 5H- пирроло[2,1- с][1,2,4]триазол -3-ил]пиридин- 2-ил}-4- [(метиламино)м етил]-6- [метил(пропан- 2-ил)амино]- 2,3-дигидро- 1H- пирроло[3,4- с]пиридин-1-он	465,4	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9.26 (br. s, 2H), 8.59 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8.10 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 8.03 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.42 (br. d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5.25 (d, $J = 16,6$ Гц, 1H), 5.09-4.93 (m, 4H), 4.40- 4.27 (m, 2H), 3.12-2.95 (m, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.77-2.70 (m, 4H), 1.17 (d, $J = 6,5$ Гц, 6H).
206 (B)*		6- (диметиламино)-2-{6-[(5S)-5- этил-6,7- дигидро-5H- пирроло[2,1-	433,2	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.58 (d, $J =$ 8,3 Гц, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 7.99 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.27 (d, $J = 17,1$ Гц, 1H),

		с)[1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-4-[(метиламино)метил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = +70,7^\circ$		5.08-4.94 (m, 2H), 4.06-3.94 (m, 2H), 3.15 (br. s, 6H), 3.05-2.87 (m, 4H), 2.81 (s, 1H), 2.49-2.47 (m, 3H), 2.04-1.89 (m, 1H), 1.79-1.67 (m, 1H), 0.91 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H).
207 (B)*		6-(диметиламино)-2-{6-[(5R)-5-этил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-4-[(метиламино)метил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он $\alpha = -71,8^\circ$	433,2	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.58 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 8.09-8.01 (m, 1H), 8.00-7.95 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.27 (d, $J = 17,1$ Гц, 1H), 5.10-4.95 (m, 2H), 3.85 (br. s, 2H), 3.11 (s, 6H), 3.03-2.87 (m, 4H), 2.81 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.06-1.92 (m, 1H), 1.74 (br. d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 0.91 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H).
208 (B)*		6-(диметиламино)-4-[(метиламино)метил]-2-{6-[(5S)-5-метил-6,7-дигидро-	419,2	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.58 (dd, $J = 3,2, 8,1$ Гц, 1H), 8.09-8.03 (m, 1H), 7.97 (dd, $J = 5,3, 7,0$ Гц, 1H), 6.81 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 5.34-5.23 (m, 1H), 5.19-4.96

		5H- пирроло[2,1- с][1,2,4]триазол -3-ил]пиридин- 2-ил}-2,3- дигидро-1H- пирроло[3,4- с]пиридин-1-он $\alpha = +58,5^\circ$		(m, 2H), 3.90 (br. d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 3.28-3.26 (m, 3H), 3.14-3.08 (m, 6H), 3.08-2.86 (m, 4H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.45-2.36 (m, 3H).
209 (B)*		6- (диметиламино))-4- [(метиламино)м етил]-2-{6- [(5R)-5-метил- 6,7-дигидро- 5H- пирроло[2,1- с][1,2,4]триазол -3-ил]пиридин- 2-ил}-2,3- дигидро-1H- пирроло[3,4- с]пиридин-1-он $\alpha = -91,8^\circ$	419,2	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.58 (ddd, $J = 0,7, 3,2, 8,3$ Гц, 1H), 8.11-8.00 (m, 1H), 8.01-7.93 (m, 1H), 6.79 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 5.34-5.24 (m, 1H), 5.20-4.95 (m, 2H), 3.93-3.73 (m, 2H), 3.28-3.25 (m, 3H), 3.13-3.08 (m, 6H), 3.06-2.77 (m, 4H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.41-2.35 (m, 3H).
210 (B)*		4- [(метиламино)м етил]-2-{6- [(5S)-5-метил- 6,7-дигидро- 5H-	447,4	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.57 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 8.05 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7.96 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.31-5.21 (m, 1H), 5.20-

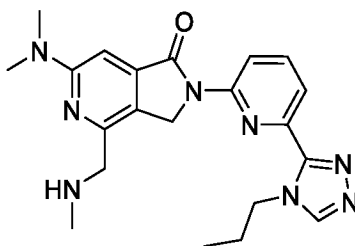
		пирроло[2,1- с][1,2,4]триазол -3-ил]пиридин- 2-ил}-6- [метил(пропан- 2-ил)амино]- 2,3-дигидро- 1Н- пирроло[3,4- с]пиридин-1-он		5.07 (m, 2H), 4.95 (td, $J = 6,8$, 13,4 Гц, 1H), 3.92-3.79 (m, 2H), 3.17-2.89 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.41-2.39 (m, 3H), 1.52 (br. d, $J = 6,4$ Гц, 3H), 1.15 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H).
211 (L)*		2-{6-[(5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)- 5,7-диметил- 6,7-дигидро- 5Н- пирроло[2,1- с][1,2,4]триазол -3-ил]пиридин- 2-ил}-4- [(метиламино)м етил]-6- [метил(пропан- 2-ил)амино]- 2,3-дигидро- 1Н- пирроло[3,4- с]пиридин-1-он	461,3	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.58 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 8.10-8.05 (m, 1H), 8.01-7.97 (m, 1H), 7.48 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7.11 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.30-5.22 (m, 1H), 5.15-5.04 (m, 2H), 5.02-4.95 (m, 1H), 4.11 (br. s, 2H), 3.50 (s, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.64-2.56 (m, 4H), 2.29 (s, 1H), 1.53 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H), 1.38 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1.16 (d, $J = 6,7$ Гц, 6H).
212 (L)*		2-{6-[(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)- 5,7-диметил- 6,7-дигидро- 5Н- пирроло[2,1- с][1,2,4]триазол -3-ил]пиридин-	461,2	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.57 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8.07 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7.96 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.10 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6.84 (s, 1H),

	2-ил}-4- [(метиламино)м етил]-6- [метил(пропан- 2-ил)амино]- 2,3-дигидро- 1H- пирроло[3,4- с]пиридин-1-он	5.21 (s, 1H), 5.11-4.93 (m, 3H), 4.11 (br. s, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.57 (br. s, 2H), 2.29 (s, 1H), 2.10- 2.03 (m, 1H), 1.55 (d, $J =$ 6,4 Гц, 3H), 1.43 (d, $J =$ 6,8 Гц, 3H), 1.16 (d, $J =$ 6,6 Гц, 6H). Не хватает 4 протонов, все они предположительно находятся под пиками воды или DMSO.
--	---	---

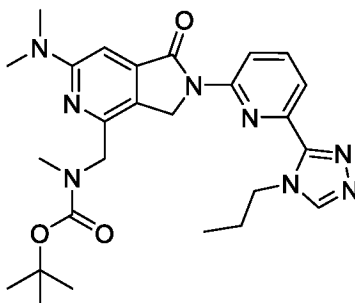
* Буква в круглых скобках означает способ, которым был получен пример.

^ $[M+H]^+$, если не указано иное.

Пример 300: 6-(диметиламино)-4-[(метиламино)метил]-2-[6-(4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



Стадия 1: *трет*-бутил({6-(диметиламино)-1-оксо-2-[6-(4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)метилкарбамат



Смесь *трет*-бутил-{[6-(диметиламино)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил]метил}метилкарбамата (**Промежуточное соединение 11**) (1,33 г, 4,15 ммоль), 2-бром-6-(4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридина (**Промежуточное**

соединение 12) (1,16 г, 4,36 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (380 мг, 0,415 ммоль), XantPhos (480 г, 0,830 ммоль) и K_3PO_4 (2,64 г, 12,5 ммоль) в 1,4-диоксане (46 мл) дегазировали в атмосфере N_2 в течение 5 мин и затем перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакцию анализировали с помощью LCMS, и анализ показал расход исходного материала. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой Celite® и концентрировали под вакуумом. Остаток суспендировали с помощью EtOAc (15 мл) в течение 10 мин и твердые вещества собирали путем фильтрования. Остаток на фильтре промывали EtOAc (4х) и затем сушили под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (40 г SiO_2 , 0-100% EtOAc/гептан, затем 10% MeOH/EtOAc), в результате чего получали твердое вещество светло-желтого цвета. Материал растворяли в 1:9 EtOH/DCM и обрабатывали Ultra-pure Si-Thio SiO_2 (1,59 г). Смесь перемешивали в течение 2 ч и фильтровали. Остаток на фильтре промывали 1:9 EtOH/DCM и объединенный фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в 1:9 EtOH/DCM и обрабатывали Ultra-pure Si-Thio SiO_2 (1,32 г). Смесь перемешивали в течение 3 ч и затем фильтровали. Остаток на фильтре промывали 1:9 EtOH/DCM и объединенный фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в 1:9 EtOH и обрабатывали Ultra-pure Si-Thio SiO_2 (1,22 г). Смесь перемешивали в течение 16 ч и затем фильтровали. Остаток на фильтре промывали 1:9 EtOH/DCM. Объединенный фильтрат концентрировали до сухого состояния, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,08 г, выход 95%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.74 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8.09 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7.97 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.05 (d, $J = 11,7$ Гц, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.52-4.46 (m, 2H), 3.09 (s, 6H), 2.92 (s, 3H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.40-1.19 (m, 9H), 0.87 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H); LCMS m/z (ESI+) для ($\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_3$), 507,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 2: Пример 300

К суспензии *трет*-бутил-({6-(диметиламино)-1-оксо-2-[6-(4-пропил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-ил}метил)метилкарбамата (1,96 г, 3,87 ммоль) в MeOH (20 мл) медленно добавляли раствор HCl (4,0 М в 1,4-диоксане, 19,3 мл, 77,4 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивали в течение 3 ч при 0°C и затем оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Твердые вещества растворяли в 1:9 MeOH/DCM (80 мл), охлаждали до 0°C и затем перемешивали с

насыщенным раствором Na_2CO_3 (25 мл) в течение 20 мин. Смесь разделяли. Водный слой подвергали экстракции 1:19 MeOH/DCM (3x50 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (2x30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Твердые вещества суспендировали в EtOAc при 40°C в течение 40 мин. Твердые вещества собирали путем фильтрования. Остаток на фильтре промывали EtOAc и затем сушили в течение 16 ч в вакуумной печи при 30°C, в результате чего получали **Пример 300** (1,42 г, выход 90%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.73 (s, 1H), 8.62 (dd, $J = 8,4, 1,0$ Гц, 1H), 8.11-8.04 (m, 1H), 8.00 (dd, $J = 7,7, 1,0$ Гц, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.57 (dd, $J = 7,9, 6,5$ Гц, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.09 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 1.88 (h, $J = 7,4$ Гц, 2H), 0.93 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H); LCMS m/z (ESI+) для $(\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O})$, 407,3 (M+H)⁺.

Биологические исследования и результаты

Биохимический анализ ферментативной активности НРК1

Ингибирование фермента НРК1 определяли с помощью флуоресцентного метода усиления флуоресценции при образовании хелатов (CHEF) (1) с применением собственного флуоресцентного пептидного субстрата, в котором остаток цистеина алкилирован производным на основе сульфонамидоксина с получением аминокислоты, называемой C-Sox (CSx). Реакции проводили в объеме 50 мкл в 96-луночных планшетах, и реакционная смесь содержала 0,5 нМ полноразмерной аутофосфорилированной рекомбинантной НРК1 человека (см. способ получения, описанный ниже), 3 мкМ фосфоакцепторного пептидного субстрата (Ac-[CSx]HSLPRFNR-амидный пептидный субстрат, также известный как AQT0178, AssayQuant Technologies Inc., Хопкинтон, Массачусетс), исследуемое соединение (включающие 11 доз 3-кратные серийные разведения, конечная концентрация DMSO 2%) или только DMSO, 0,002% Tween-20, 1 mM DTT и 2,5 mM MgCl_2 в 50 mM MOPS-буфере (3-(N-морфолино)-пропансульфоная кислота), pH 7,8, реакции инициировали путем добавления 45 мкМ АТФ после 20-минутного предварительного инкубирования. Начальные скорости реакции определяли путем регистрации флуоресценции пептида ($\lambda_{\text{ex}} = 360$ нм, $\lambda_{\text{em}} = 500$ нм) при 30 °C в течение 15 минут с помощью планшетного ридера Tecan M1000 (Tecan Group Ltd., Меннедорф, Цюрих, Швейцария). Значения констант ингибирования (K_i) рассчитывали путем подстановки начальных скоростей реакции в уравнение Моррисона (2) для конкурентного ингибирования при прочном связывании с применением метода нелинейной регрессии и экспериментально

определенной кажущейся K_m для АТФ (19 мкМ). Исследования кинетики и кристаллографические исследования показали, что ингибиторы являются конкурентными по отношению к АТФ.

Получение аутофосфорилированной полноразмерной рекомбинантной НРК1

Последовательность ДНК, кодирующая полноразмерную НРК1 человека (Genbank NM_001042600.2), была синтезирована с помощью GenScript и содержала ограниченное количество молчащих замен оснований для устранения определенных сайтов узнавания эндонуклеазами рестрикции, ее подвергали гибридизации с последовательностью ДНК, кодирующей расщепляемую вирусом гравировки табака (ВГТ) N-концевую полигистидиновую метку очистки. Рекомбинантный бакуловирус получали с помощью метода Bac-to-Bac (InVitrogen) и применяли для заражения 9 л клеток насекомых *Sf21*. Все стадии очистки проводили при 4°C. Клетки, содержащие рекомбинантную НРК1, подвергали лизису в буфере, содержащем 50 мМ HEPES-NaOH, pH 7,5, 250 мМ NaCl, 1 мМ трис(2-карбоксиэтил)фосфина (ТСЕР), 10 мкМ лейпептина (Sigma), 10 мкМ E-64 (Sigma) и одну таблетку «не содержащего ЭДТА» ингибитора протеаз ('EDTA-free' protease inhibitor, Roche) на 75 мл, центрифугировали при 15000xg в течение 1 ч, и полученный супернатант пропускали через 5 мл ProBond IMAC (InVitrogen) смолы. После промывки НРК1 элюировали 12,5 мл буфера, содержащего 50 мМ HEPES-NaOH, pH 7,5, 400 мМ NaCl, 250 мМ имидазол-HCl, pH 7,5, 1 мМ ТСЕР, 2 мкМ лейпептина и 2 мкМ E-64. Элюированную НРК1 диализовали в течение ночи против 0,8 л буфера, содержащего 50 мМ HEPES-NaOH, pH 7,5, 400 мМ NaCl, 20 мМ имидазол-HCl, pH 7,5, 1 мМ ТСЕР, 2 мкМ лейпептина, 2 мкМ E-64, 2 мМ АТФ-NaOH, pH 7,3, 5 мМ MgCl₂ и 1 мг ВГТ (эта стадия обеспечивает возможность одновременного снижения концентрации имидазола в препарате для последующей стадии обращенной IMAC-хроматографии, удаления полигистидиновой метки очистки с помощью протеазы ВГТ и аутофосфорилирования НРК1 в присутствии MgАТФ). Лишенную метки и аутофосфорилированную НРК1 доводили до содержания 40 мМ имидазол-HCl, pH 7,5, и пропускали через колонку со смолой ProBond объемом 10 мл, уравновешенную таким же образом. Лишенную метки НРК1, прошедшую через колонку, концентрировали до объема примерно 7 мл и подвергали дальнейшей очистке путем гель-фильтрации на колонке для эксклюзионной хроматографии с Superdex 26/60 (GE Healthcare), уравновешенной и эксплуатируемой в 41,7 мМ буфере HEPES-NaOH,

pH 7,5, содержащем 417 mM NaCl и 0,417 mM ТСЕР. Соответствующие пику фракции, содержащие НРК1, объединяли и концентрировали до объема примерно 2,5 мл с помощью центрифужного концентратора (Millipore). Концентрированную НРК1 доводили до содержания 20% глицерина (об./об.) путем добавления 50% (об./об.) глицерина с получением конечного состава, содержащего 25 mM HEPES-NaOH, pH 7,5, 250 mM NaCl, 0,25 mM ТСЕР и 20% (об./об.) глицерина. Конечная концентрация белка составляла примерно 1 мг/мл, что определяли с помощью анализа Бредфорда (реактив Пирса) с применением бычьего сывороточного альбумина (стандарт Пирса, 2 мг/мл) в качестве белкового стандарта. Анализ масс-спектрограммы показал, что аутофосфорилированная НРК1 содержит в среднем 15 фосфатов на мономер. Аликвоты фермента подвергали мгновенной заморозке в жидком азоте и хранили при -80 °C. Конечный продукт содержит дополнительный фрагмент глицин-серин на N-конце полноразмерного белка, что является результатом стратегии клонирования.

Конечная последовательность ДНК содержащей метку на N-конце полноразмерной НРК1 (SEQ ID NO. 1) содержала последовательность, представленную после наклонной черты, после удаления метки очистки (подчеркнута), указанная последовательность кодирует полноразмерную НРК1 с дополнительной последовательностью сайта клонирования 5'-GGATCC *Bam*H I (SEQ ID NO. 3):

ATGGCGTCGCATCACCATCACCATCACGATTACGATGGTGCTACGACCGA
AAACCTGTATTTTCAG/

Это обеспечивает (SEQ ID NO. 1):

GGATCCATGGACGTCGTGGACCCTGACATTTTCAATAGAGACCCCCGGGA
CCACTATGACCTGCTACAGCGGCTGGGTGGCGGCACGTATGGGGAAGTCTTTAAG
GCTCGCGACAAGGTGTCAGGGGACCTGGTGGCACTGAAGATGGTGAAGATGGAG
CCTGATGATGATGTCTCCACCCTTCAGAAGGAAATCCTCATATTGAAAACCTGCC
GGCACGCCAACATCGTGGCCTACCACGGGAGTTATCTCTGGTTGCAGAACTCTG
GATCTGCATGGAGTTCTGTGGGGCTGGTTCTCTCCAGGACATCTACCAAGTGACA
GGCTCCCTGTCAGAGCTCCAGATTAGCTATGTCTGCCGGGAAGTGCTCCAGGGAC
TGGCCTATTTGCACTCACAGAAGAAGATACACAGGGACATCAAGGGAGCTAACA
TCCTCATCAATGATGCTGGGGAGGTCAGATTGGCTGACTTTGGCATCTCGGCCCA
GATTGGGGCTACACTGGCCAGACGCCTCTCTTTCATTGGGACACCCTACTGGATG
GCTCCGGAAGTGGCAGCTGTGGCCCTGAAGGGAGGATACAATGAGCTGTGTGAC
ATCTGGTCCCTGGGCATCACGGCCATCGAACTGGCCGAGCTACAGCCACCGCTCT

TTGATGTGCACCCTCTCAGAGTTCTCTTCCTCATGACCAAGAGTGGCTACCAGCCT
CCCCGACTGAAGGAAAAAGGCAAATGGTCGGCTGCCTTCCACAACCTTCATCAA
GTCACCTCTGACTAAGAGTCCCAAGAAACGACCCAGCGCCACCAAGATGCTCAGTC
ATCAACTGGTATCCCAGCCTGGGCTGAATCGAGGCCTGATCCTGGATCTTCTTGA
CAAACCTGAAGAATCCCGGGAAAGGACCCTCCATTGGGGACATTGAGGATGAGGA
GCCCCGAGCTACCCCCCTGCTATCCCTCGGCGGATCAGATCCACCCACCGCTCCAGC
TCTCTGGGCATCCCAGATGCAGACTGCTGTGCGGCGGCACATGGAGTTCAGGAAGC
TCCGAGGAATGGAGACCAGACCCCCAGCCAACACCGCTCGCCTACAGCCTCCCCG
AGACCTCAGGAGCAGCAGCCCCAGGAAGCAACTGTCAGAGTCGTCTGACGATGA
CTATGACGACGTGGACATCCCCACCCCTGCAGAGGACACACCTCCTCCACTTCCC
CCCAAGCCCAAGTTCCGTTCTCCATCAGACGAGGGTCCTGGGAGCATGGGGGATG
ATGGGCAGCTGAGCCCGGGGGTGCTGGTCCGGTGTGCCAGTGGGCCCCCACCAA
ACAGCCCCCGTCCTGGGCCTCCCCATCCACCAGCAGCCCCACCTCACCGCCCA
TTCAGAACCCTCACTCTGGAACCCACCCTCCCGGGAGCTTGACAAGCCCCCACTT
CTGCCCCCAAGAAGGAAAAGATGAAGAGAAAGGGATGTGCCCTTCTCGTAAAG
TTGTTCAATGGCTGCCCCCTCCGCATCCACAGCACGGCCGCCTGGACACATCCCT
CCACCAAGGACCAGCACCTGCTCCTGGGGGCAGAGGAAGGCATCTTCATCCTGA
ACCGGAATGACCAGGAGGCCACGCTGGAAATGCTCTTTCTAGCCGGACTACGTG
GGTGTACTCCATCAACAACGTTCTCATGTCTCTCTCAGGAAAGACCCCCCACCTGT
ATTCTCATAGCATCCTTGGCCTGCTGGAACGGAAAGAGACCAGAGCAGGAAACC
CCATCGCTCACATTAGCCCCCACC GCCTACTGGCAAGGAAGAACATGGTTTCCAC
CAAGATCCAGGACACCAAAGGCTGCCGGGCGTGCTGTGTGGCGGAGGGTGCGAG
CTCTGGGGGCCCCGTTCTGTGCGGTGCATTGGAGACGTCCGTTGTCCTGCTTCAGT
GGTACCAGCCCATGAACAAATTCCTGCTTGTCCGGCAGGTGCTGTTCCCACTGCC
GACGCCTCTGTCCGTGTTGCGCTGCTGACCGGGCCAGGCTCTGAGCTGCCCCGCT
GTGTGCATCGGCGTGAGCCCCGGGCGGCCGGGGAAGTCGGTGCTCTTCCACACGG
TGCGCTTTGGCGCGCTCTCTTGCTGGCTGGGCGAGATGAGCACCGAGCACAGGGG
ACCCGTGCAGGTGACCCAGGTAGAGGAAGATATGGTGATGGTGTTGATGGATGG
CTCTGTGAAGCTGGTGACCCCGGAGGGGTCCCCAGTCCGGGGACTTCGCACACCT
GAGATCCCCATGACCGAAGCGGTGGAGGCCGTGGCTATGGTTGGAGGTCAGCTTC
AGGCCTTCTGGAAGCATGGAGTGCAGGTGTGGGCTCTAGGCTCGGATCAGCTGCT
ACAGGAGCTGAGAGACCCTACCCTCACTTTCCGTCTGCTTGGCTCCCCCAGGCCT
GTAGTGGTGGAGACACGCCCAGTGGATGATCCTACTGCTCCCAGCAACCTCTACA

TCCAGGAATGA

Конечная последовательность белка содержащей метку на N-конце полноразмерной HPK1 (SEQ ID NO. 2) содержала последовательность, представленную после наклонной черты, после удаления метки очистки (подчеркнута), а также дополнительную N-концевую последовательность GlySer, кодируемую сайтом клонирования *Bam*H I (SEQ ID NO. 4):

MASHHHHHHDYDGATTENLYFQ/

Это обеспечивает (SEQ ID NO. 2):

GSMDVVDPDIFNRDPRDHYDLLQRLGGGTGTYGEVFKARDKVSGDLVALKMMVK
MEPDDDDVSTLQKEILILKTCRHANIVAYHGSYLWLQKLWICMEFCGAGSLQDIYQVT
GSLSELQISYVCREVLQGLAYLHSQKKIHRDIKANILINDAGEVRLADFGISAQIGAT
LARRLSFIGTPYWMAPEVA AVALKGGYNELCDIWSLGITAIELAEQPPFLDVHPLRV
LFLMTKSGYQPPRLKEKGKWSAAFHNFIKVTLTSPKKRPSATKMLSHQLVSQPGLN
RGLILDLLDKLKNPGKGPSIGDIEDEEPELPPAIPRRIRSTHRSSSLGIPDADCCRRHMEF
RKLRGMETRPPANTARLQPPRDLRSSSPRKQLSESSDDDYDDVDIPTPAEDTPPPLPPK
PKFRSPSDEGPGSMGDDGQLSPGVLVRCASGPPPNSPRPGPPSTSSPHLTAHSEPSLW
NPPSRELDKPPLLPPKKEKMKRKGCALLVKLFNGCPLRIHSTA AAWTHPSTKDQHLLL
GAEEGIFILNRNDQEATLEMLFPSRTTWVYSINNVLMSSLSGKTPHLYSHSILGLLERKE
TRAGNPIAHISPHRLLARKNMVSTKIQDTKGCRACCVAEGASSGGPFLCGALETSSVVL
LQWYQPMNKFLLVRQVLFPLPTPLSVFALLTGPGSELPVCIGVSPGRPGKSVLFHTV
RFGALSCWLGMSTEHRGPVQVTQVEEDMVMVLMDSVSKLVTPEGSPVRGLRTPEI
PMTEAVEAVAMVGGQLQAFWKHGVQVWALGSDQLLQELRDPTLTFRLLGSPRPVV
VETRPVDDPTAPSNLYIQE

Клеточные методы анализа

Анализ гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF)

Phospho-SLP-76 (Ser376)

Клетки Jurkat высевали а концентрации 90000 клеток/лунку в 90 мкл питательной среды RPMI1640, содержащей 10% FBS, и инкубировали при 37°C и 5% CO₂ в течение ночи. На следующий день готовили серийные разведения соединений от максимальной дозы 10 мМ с получением содержащей 11 точек кривой 3-кратных разведений в DMSO. Готовили промежуточные разведения соединений 1:100 в питательной среде, после чего готовили разведения 1:10 в присутствии клеток с

получением конечной концентрации от 10 мкМ до 0,1 нМ в 0,1% DMSO. После 30-минутной предварительной обработки соединениями клетки подвергали стимуляции с применением 200 мкг/мл антитела к CD3 (клон UCH1) в комплексе с F(ab)2 в течение 15 минут при 37°C и 5% CO₂. Стимуляцию останавливали с помощью охлажденного до температуры льда PBS и собирали клетки путем центрифугирования, после чего проводили лизис в буфере для лизиса Cisbio lysis buffer (Cisbio, Бедфорд, Массачусетс). Лизаты переносили в белые планшеты с лунками малого объема, содержащими антитела к phospho-SLP-76-Cryptate и phospho-SLP-76-d2 для HTRF, и инкубировали в течение ночи при комнатной температуре в защищенном от света месте в соответствии с протоколом производителя (Cisbio, Бедфорд, Массачусетс). Проводили определение HTRF с помощью прибора Perkin Elmer Envision и рассчитывали значения IC₅₀ путем аппроксимации кривой зависимости ответа от концентрации с помощью четырехпараметрического нелинейного регрессионного анализа.

Данные о биологической активности соединений приведены в таблице 8. Данные для CHEF HPK1 приведены в таблице 8 в столбце, озаглавленном HPK1 Ki (мкМ). Данные для клеточного анализа гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF) Phospho-SLP-76 (Ser376) приведены в таблице 8 в столбце, озаглавленном pSLP76 IC₅₀ (мкМ). Для каждого из этих двух анализов в соответствующем расположенном рядом столбце указано, сколько раз соединение было исследовано в анализе.

Биохимический анализ избирательности в отношении киназ.

Анализ киназной активности PRKD2 (PKD2) и RPS6KA2 (RSK3) был выполнен с соответствующей K_m концентрацией АТФ в компании Thermo Fisher Scientific, Inc. (Мэдисон, Висконсин) с применением технологии резонансного переноса энергии флуоресценции (FRET) Z'-LYTE™, Invitrogen™SelectScreen™, основанной на различной чувствительности фосфорилированных и нефосфорилированных пептидов к протеолитическому расщеплению. Рекомбинантные полноразмерные меченые GST PRKD2 (PKD2) и RPS6KA2 (RSK3) человека были получены компанией Thermo Fisher Scientific, Inc. (Мэдисон, Висконсин). Анализ киназной активности проводили в 10 мкл реакционной смеси. Реакционная смесь для PRKD2 (PKD2) содержала 0,64-5,84 нг фермента, 25 мкМ АТФ (~K_m), 2 мкМ Ser/Thr 17 (пептидный субстрат Z'-LYTE™), 10 мМ MgCl₂, 0,01% BRIJ-35, 1 мМ EGTA в 50 мМ HEPES, pH 7,5. Реакции для RPS6KA2 (RSK3) проводили схожим образом, и реакционная смесь содержала 0,5-9 нг фермента,

или 10 мкМ АТФ (~Km) и 2 мкМ пептида Ser/Thr 06. После 1-часового инкубирования киназной реакции в реакционные смеси для PRKD2 (PKD2) и RPS6KA2 (RSK3) добавляли 5 мкл реагента Z'-LYTE™ Development Reagent A в разведении 1:256 и 1:4096, соответственно. Определяли степень протекания киназных реакций, приводящих к изменению сигнала FRET пептидного субстрата, и определяли ингибирование каждой киназы по отношению к контролю DMSO и представляли в виде среднего значения повторных определений. Каждое определение обеспечивающей 50% ингибирование концентрации (IC₅₀) было выполнено в виде повторных определений для 10 доз, приведенных к четырехпараметрическому уравнению IC₅₀ с помощью программного обеспечения XLfit от IDBS (Гилфорд, Великобритания). Кривую зависимости эффекта от дозы аппроксимировали к модели номер 205 (сигмоидальная модель зависимости ответа от дозы). Отношение IC₅₀ PRKD2 к Ki HPK1 и отношение IC₅₀ RSK3 к Ki HPK1 приведены в соответствующих столбцах, расположенных рядом со столбцами для IC₅₀ PRKD2 и IC₅₀ RSK3.

Альфа-разветвленные аминные аналоги, где по меньшей мере один из R^{3a} и R^{3b} отличается от водорода, значительно повышают избирательность в отношении HPK1 по сравнению с другими киназами (включая PRKD2 и RSK3) по сравнению с аминными соединениями, не являющимися альфа-разветвленными, например соединением Примера 300. Циклические конденсированные триазолы, например, соединения формулы I-B, где R⁴ представляет собой (R⁴-ii), обеспечивают повышение биохимической и клеточной эффективности по сравнению с нециклическими соединениями, например соединением Примера 300.

Таблица 8

№ пр.	HPK1 Ki (мкМ)	Кол-во опытов-HPK1 Ki	pSLP76 IC ₅₀ (мкМ)	Кол-во опытов - pSLP76	PRKD2 IC ₅₀ (нМ)	PRKD2 IC ₅₀ / HPK1 Ki	RSK3 IC ₅₀ (нМ)	RSK3 IC ₅₀ / HPK1 Ki
1	<0,00005	8	0,017	6	155	>3100	47,0	>940
2	<0,00005	3	0,03	3	116	>2320	21,3	>420
3	<0,00005	2	0,034	1	6,54	>130	3,33	>66
4	<0,00005	2	0,036	1	217	>4304	25,8	>520
5	<0,00005	2	0,031	1	251	>5020	53,5	>1080
6a	0,00019	1	0,069	2	942	4958	48,6	256
6b	0,0061	1	0,641	1				

7	0,0028	1						
8	0,0056	2						
9	0,00049	2	0,115	1				
10	0,00013	1	0,147	1				
11	0,00972	1						
12	0,00198	1						
13	<0,00007	3	0,036	2				
14	0,00093	3	0,34	1				
15	0,00847	1						
16	0,000093	1	0,487	1				
17	<0,00005	1	0,023	2				
18	<0,00005	2	0,042	3				
19	0,00015	1						
20	<0,00005	2	0,023	2				
21	0,000064	1	0,046	1				
22	0,00008	2	0,133	2				
23	0,005	3	0,329	2				
24	0,00176	1						
25	<0,00005	2	0,053	5				
26	0,00072	1	0,133	1				
27	<0,00005	2	0,056	2				
28	<0,000045	2	0,064	1				
29	0,0002	3	0,072	2				
30	<0,00005	1	0,062	2				
31	<0,00005	1	0,042	1				
32	0,00006	1	0,046	1				
33	0,00021	1	0,179	1				
34	0,00015	1	0,026	2				
35	0,0003	1	0,181	2				
36	0,000074	1	0,110	2				
37	<0,00005	1	0,049	1				
38	0,00018	1	0,197	2				

100	<0,00005	4	0,039	4	51,2	>1020	15,5	>320
101	0,00017	3	0,118	1				
102	0,00011	3	0,107	1				
103	0,00138	2						
104	0,00236	2						
105	0,00201	2						
106	0,0105	1						
107	0,00102	2	0,140	1				
108	0,00061	2	0,084	1				
109	0,00031	1	0,061	1				
110	0,00009	2	0,042	2				
111	0,00342	1	0,470	1				
112	0,00077	1	0,421	1				
113	0,00067	1	0,133	2				
114	0,00041	2	0,148	3				
115	0,00056	2	0,216	4				
116	0,00064	1	0,214	1				
117	0,00102	1	0,270	1				
118	0,00150	1	0,324	1				
119	0,00090	1	0,165	2				
120	0,00297	1	0,531	1				
121	0,00412	2	0,553	2				
122	0,00078	1	0,354	1				
123	0,00097	1	0,243	1				
124	0,00037	2	0,098	2				
125	0,00142	1						
126	0,00178	1						
127	0,00141	1						
128	0,00103	1	0,194	1				
129	0,00028	1	0,097	2				
130	0,0004	1	0,077	2				
131	0,00102	3	0,094	1				

132	0,00038	1	0,148	1				
133	0,00012	1	0,095	2				
134	0,00022	2	0,106	2				
135	0,00037	1	0,143	2				
136	0,00022	1	0,09	2				
137	0,00075	1	0,189	2				
138	0,00096	1	0,332	1				
139	0,00027	1	0,104	2				
140	<0,00007	3	0,053	3				
141	0,00044	1						
142	0,00154	1						
143	0,00373	1						
144	0,00011	1	0,090	3				
145	0,00046	1						
146	0,00314	1						
147	0,001	1						
148	0,0004	1	0,096	2				
149	0,0006	1	0,171	2				
150	0,00011	1	0,059	1				
151	0,00012	1	0,033	1				
152	0,00153	1	0,191	1				
153	0,00125	1						
154	0,00025	1	0,120	1				
155	0,00024	1	0,113	2				
200	<0,00005	2	0,016	4	7,97	>160	10,1	>200
201	<0,00005	1	0,037	1	5,43	>108	6,73	>134
202	0,00006	1	0,025	2	6,54	108	40,1	667
203	0,00104	1	0,182	3				
204	0,00129	1						
205	<0,00005	2	0,052	2				
206	0,00012	1	0,078	2				
207	0,00268	1						

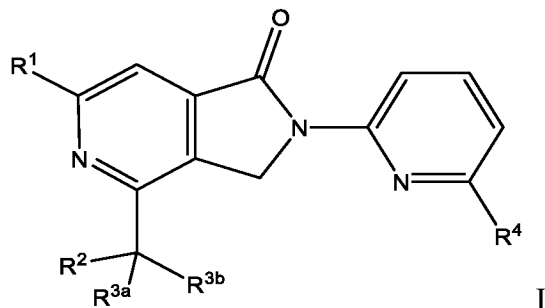
208	0,0006	2	0,085	2				
209	0,00211	1						
210	<0,00005	2	0,047	3				
211	<0,00005	1	0,078	2				
212	0,00032	1	0,159	1				
300	0,00014	1	0,094	4	1,93	14	6,26	23

Пустая графа в таблице 8 означает, что данные не были получены.

Все публикации и патентные заявки, упомянутые в настоящем описании, включены в него посредством ссылки во всей своей полноте. Среднему специалисту в данной области техники очевидно, что в настоящее описание можно вносить определенные изменения и модификации без отклонения от сущности или объема прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, галоген (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, галоген (C_1-C_6) алкокси, $-N(R^5)(R^6)$ или (C_3-C_6) циклоалкил, где указанные (C_1-C_6) алкил, галоген (C_1-C_6) алкил и (C_3-C_6) циклоалкил замещены 0 или 1 заместителем, который представляет собой гидроксигруппу, циано, (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_6) алкокси, где:

R^5 и R^6 каждый независимо представляют собой водород или (C_1-C_6) алкил, который замещен 0, 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_6) алкокси, циано и гидроксигруппы, или

R^5 и R^6 совместно с азотом, к которому они присоединены, образуют (4-8-членный)гетероциклоалкил, который замещен 0, 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_6) алкила, галоген (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси и галоген (C_1-C_6) алкокси;

R^2 представляет собой $N(R^7)(R^8)$, где:

R^7 и R^8 каждый независимо представляют собой водород или (C_1-C_6) алкил, который замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой галоген, (C_1-C_6) алкокси, циано или гидроксигруппу; или

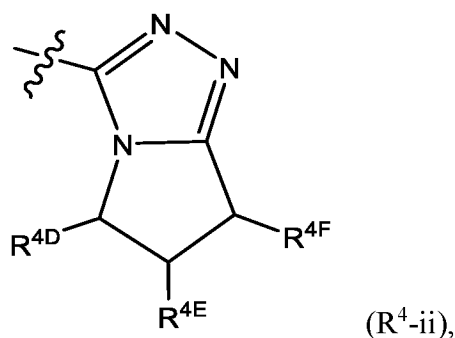
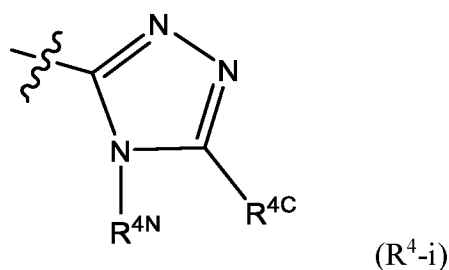
R^7 представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, который замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой галоген, (C_1-C_6) алкокси, циано или гидроксигруппу; и R^8 совместно с азотом, к которому он присоединен, и совместно с R^{3a} и углеродом, к которому он присоединен, образуют (4-6-членный)гетероциклоалкил, который замещен 0, 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксигруппы, (C_1-C_3) алкила, галоген (C_1-C_3) алкила, (C_1-C_3) алкокси и галоген (C_1-C_6) алкокси; или

R^7 и R^8 совместно с азотом, к которому они присоединены, образуют (4-6-членный)гетероциклоалкил, который замещен 0, 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксид, (C₁-C₆)алкила, галоген(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси и галоген(C₁-C₆)алкокси;

R^{3a} представляет собой водород или (C₁-C₃)алкил, который замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой гидроксид или (C₁-C₃)алкокси;

R^{3b} представляет собой водород или (C₁-C₃)алкил, при условии, что R^{3a} и R^{3b} не представляют собой оба H, когда R^4 представляет собой (R⁴-i);

R^4 представляет собой (R⁴-i) или (R⁴-ii):



где:

R^{4N} представляет собой (C₁-C₆)алкил, галоген(C₁-C₆)алкил или (C₃-C₆)циклоалкил, где указанный (C₁-C₆)алкил замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой гидроксид;

R^{4C} представляет собой водород, (C₁-C₆)алкил, галоген(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкокси или (C₃-C₆)циклоалкил, где указанные (C₁-C₆)алкил и галоген(C₁-C₆)алкил замещены 0 или 1 заместителем, который представляет собой гидроксид, циано или (C₁-C₆)алкокси;

R^{4D} представляет собой водород, (C₁-C₆)алкил, галоген(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкокси или (C₃-C₆)циклоалкил, где указанные (C₁-C₆)алкил и галоген(C₁-C₆)алкил замещены 0 или 1 заместителем, который представляет собой гидроксид, циано или (C₁-C₆)алкокси;

R^{4E} представляет собой водород, галоген, циано, гидроксид или (C₁-C₆)алкил; и

R^{4F} представляет собой водород, галоген, циано, гидроксид, (C_1-C_6) алкил, галоген (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, галоген (C_1-C_6) алкокси или (C_3-C_6) циклоалкил, где указанные (C_1-C_6) алкил и галоген (C_1-C_6) алкил замещены 0 или 1 заместителем, который представляет собой гидроксид, циано или (C_1-C_6) алкокси.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой (R^4-i) ;

R^{4N} представляет собой (C_1-C_6) алкил или (C_3-C_6) циклоалкил; и

R^{4C} представляет собой водород или (C_1-C_3) алкил.

3. Соединение по пп. 1 или 2, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой $-N(R^5)(R^6)$ или (C_3-C_6) циклоалкил, где указанный (C_3-C_6) циклоалкил представляет собой циклопропил и замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой (C_1-C_6) алкил, где указанный (C_1-C_6) алкил представляет собой метил;

R^5 и R^6 каждый независимо представляют собой водород или (C_1-C_3) алкил, или

R^5 и R^6 совместно с азотом, к которому они присоединены, образуют (5-членный)гетероциклоалкил, который замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой (C_1-C_6) алкил;

R^2 представляет собой $N(R^7)(R^8)$, где R^7 и R^8 каждый независимо представляют собой водород или (C_1-C_6) алкил, который представляет собой метил;

R^{3a} представляет собой (C_1-C_3) алкил, который замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой (C_1-C_3) алкокси; и

R^{3b} представляет собой водород или (C_1-C_3) алкил.

4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой (R^4-ii) ;

R^{4D} представляет собой водород, (C_1-C_6) алкил или галоген (C_1-C_6) алкил, где указанный (C_1-C_6) алкил замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой гидроксид;

R^{4E} представляет собой водород; и

R^{4F} представляет собой водород, (C_1-C_6) алкил или галоген (C_1-C_6) алкил, где указанный (C_1-C_6) алкил замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой гидроксид.

5. Соединение по п. 1 или п. 4, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой $-N(R^5)(R^6)$ или (C_3-C_6) циклоалкил, где указанный $(C_3-$

C₆)циклоалкил представляет собой циклопропил и замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой (C₁-C₆)алкил, где указанный (C₁-C₆)алкил представляет собой метил;

R⁵ и R⁶ каждый независимо представляют собой водород или (C₁-C₃)алкил, или

R⁵ и R⁶ совместно с азотом, к которому они присоединены, образуют (5-членный)гетероциклоалкил, который замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой (C₁-C₆)алкил;

R² представляет собой N(R⁷)(R⁸), где R⁷ и R⁸ каждый независимо представляют собой водород или (C₁-C₆)алкил, который представляет собой метил;

R^{3a} представляет собой водород или (C₁-C₃)алкил, который замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой (C₁-C₃)алкокси; и

R^{3b} представляет собой водород или (C₁-C₃)алкил.

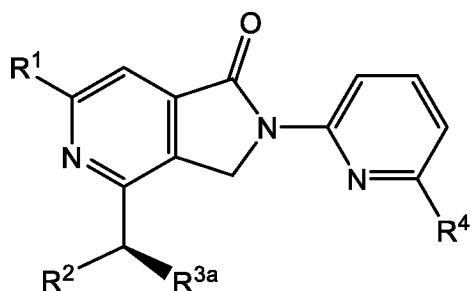
6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой 2-метилпирролидин-1-ил или 2(*R*)-метилпирролидин-1-ил.

7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R⁷ и R⁸ представляет собой водород.

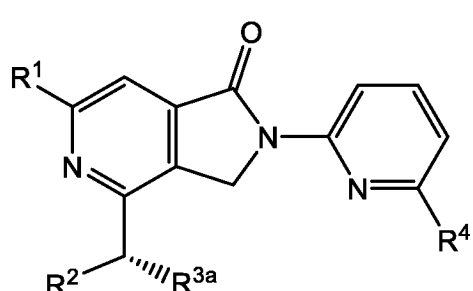
8. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁷ представляет собой водород; и R⁸ представляет собой (C₁-C₃)алкил.

9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{3b} представляет собой водород, и где ориентация R², R^{3a} и R^{3b} обеспечивает соединение формулы I(*R*) или формулы I(*S*):

формула I(*R*)



формула I(*S*)



10. Соединение по любому из пп. 1 и 4-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой 5-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил, (5*R*)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил, (5*S*)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил, 5-этил-6,7-дигидро-5Н-

пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил, (5*S*)-5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил или (5*R*)-5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил, где указанный метил замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой F или OH.

11. Соединение по п. 10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой (5*S*)-5-метил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил или (5*S*)-5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил, где указанный метил замещен 0 или 1 заместителем, который представляет собой F или OH.

12. Соединение, которое представляет собой 4-[1-аминопропил]-2-{6-[5-метил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он;

4-[1-аминоэтил]-2-{6-[5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он;

4-[1-аминоэтил]-2-{6-[5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-с][1*s*,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он;

4-[1-аминоэтил]-2-{6-[5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он;

4-[1-аминопропил]-2-{3-[5-метил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]фенил}-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он или

4-[1-амино-2-метоксиэтил]-6-(1-метилциклопропил)-2-{6-[5-метил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он; или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п. 12, где указанное соединение представляет собой 4-[(1*R*)-1-аминопропил]-2-{6-[(5*S*)-5-метил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он;

4-[(1*R*)-1-аминоэтил]-2-{6-[(5*S*)-5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он;

4-[(1*S*)-1-аминоэтил]-2-{6-[(5*S*)-5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1-он;

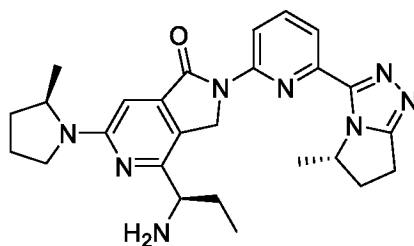
4-[(1*R*)-1-аминоэтил]-2-{6-[(5*S*)-5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1-он;

4-[(1*R*)-1-аминопропил]-2-{3-[(5*S*)-5-метил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-3-ил]фенил}-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1-он;

4-[(1*R*)-1-амино-2-метоксиэтил]-6-(1-метилциклопропил)-2-{6-[(5*S*)-5-метил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1-он или

4-[(1*S*)-1-амино-2-метоксиэтил]-6-(1-метилциклопропил)-2-{6-[(5*S*)-5-метил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1-он; или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение, имеющее структуру:



15. Соединение, которое представляет собой 4-[(1*R*)-1-аминопропил]-2-{6-[(5*S*)-5-метил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1-он, или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение, которое представляет собой 4-[(1*R*)-1-аминоэтил]-2-{6-[(5*S*)-5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1-он, или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение, которое представляет собой 4-[(1*S*)-1-аминоэтил]-2-{6-[(5*S*)-5-этил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2*R*)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1-он, или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

19. Способ лечения аномального роста клеток у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемой соли.

20. Способ по п. 19, где указанный аномальный рост клеток представляет собой рак.

21. Способ лечения аномального роста клеток у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительно включающий введение количества дополнительного противоракового терапевтического агента, причем эти количества совместно эффективны при лечении указанного рака.

22. Способ по п. 20, где указанный рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака яичников, рака мочевого пузыря, рака матки, рака предстательной железы, рака легких, рака пищевода, рака головы и шеи, колоректального рака, рака почки, рака печени, рака поджелудочной железы, рака желудка и рака щитовидной железы.