(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202292685 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.16

(22) Дата подачи заявки
2021.04.02

(51) Int. Cl. ***A61K 31/519*** (2006.01)
C07D 207/02 (2006.01)
C07D 265/28 (2006.01)

(54) ПИРРОЛОПИРИМИДИНАМИНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КОМПЛЕМЕНТА

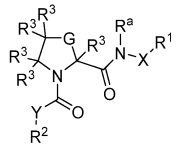
(31) **63/004,799**
(32) **2020.04.03**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/025547**
(87) **WO 2021/202977 2021.10.07**

(71) Заявитель:
БИОКРИСТ ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Котиан Правин Л., Бабу Ярлагадда С., Ву Минван, Дан Чжао, Нгуен Трун Сюань, Раман Кришнан (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Раскрыты соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, которые являются ингибиторами системы комплемента. Предложены также фармацевтические композиции, содержащие такое соединение, и способы применения таких соединений и композиций для лечения или профилактики заболевания или состояния, характеризующегося аберрантной активностью системы комплемента.



202292685 A1

202292685 A1

ПИРРОЛОПИРИМИДИНАМИНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КОМПЛЕМЕНТА

РОДСТВЕННАЯ ЗАЯВКА

Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета предварительной заявки на патент США с серийным номером 63/004799, поданной 3 апреля 2020 г.

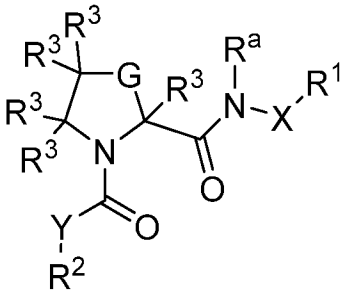
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Система комплемента является ответвлением иммунной системы организма, которое повышает способность антител и фагоцитарных клеток уничтожать и удалять из организма чужеродные частицы (например, патогены). Система комплемента включает набор белков плазмы, которые действуют сообща, атакуя внеклеточные формы патогенов и индуцируя ряд воспалительных реакций, помогающих бороться с инфекцией. Активация комплемента может происходить несколькими путями. Например, активация комплемента может происходить спонтанно в ответ на определенные патогены или путем связывания антител с патогеном. При активации белков комплемента запускается каскад, в результате которого один белок комплемента индуцирует активацию следующего белка в последовательности. Активация небольшого количества белков комплемента в начале пути сильно усиливается каждой последующей ферментативной реакцией, что приводит к быстрой генерации непропорционально большого ответа комплемента. (Marrides, S. *Pharmacological Reviews* 1998, Vol. 50, pages 59-88). У здоровых организмов существуют регуляторные механизмы для предотвращения неконтролируемой активации комплемента.

При активации белки комплемента могут связываться с патогеном, опсонизируя его для поглощения фагоцитами, несущими рецепторы комплемента. Затем небольшие фрагменты некоторых белков комплемента действуют как хемоаттрактанты для рекрутирования большего количества фагоцитов к месту активации комплемента, а также для активации этих фагоцитов. Далее белки комплемента создают у внедряющихся микроорганизмов отверстия или поры, приводящие к их разрушению. Хотя комплемент играет важную роль в защите организма от чужеродных микроорганизмов, он также может разрушать здоровые клетки и ткани. Несоразмерная активация комплемента предполагается при длинном перечне болезненных патологий (Morgan, B. *Eur J Clin Invest* 1994, Vol. 24, pages 219-228), поражающих иммунную, почечную, сердечно-сосудистую и неврологическую системы. Соответственно, существует необходимость в разработке дополнительных ингибиторов системы комплемента, которые обладают терапевтическим потенциалом при лечении многочисленных нарушений.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В некоторых аспектах данное изобретение относится к соединениям, имеющим структуру формулы (I), и их фармацевтически приемлемым солям:



(I);

где, независимо для каждого случая

X представляет собой связь или $C(R^X)_2$;

Y представляет собой связь, $C(R^Y)_2$ или $–N(R^b)–$;

G представляет собой S или $C(R^3)_2$;

каждый из R^a и R^b независимо представляет собой H или $(C_1\text{-}C_6)$алкил;

R^1 представляет собой необязательно замещенный арил, гетероарил, алкил, циклоалкил, алкенил или циклоалкенил;

R^2 представляет собой необязательно замещенный бициклический или трициклический гетероарил;

R^3 независимо в каждом случае представляет собой H, галоген, $–CN$, $–NH_2$, $–CH_2NH_2$, $(C_1\text{-}C_6)$алкокси или $(C_1\text{-}C_6)$алкил; или в двух случаях присоединения к соседнему атому R^3, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный конденсированный $(C_3\text{-}C_7)$циклоалкил или (C_6)арил; или в двух случаях присоединения к одному и тому же атому R^3, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный спиро-$(C_3\text{-}C_7)$циклоалкил; или в двух гоминальных случаях R^3, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный мостиковый $(C_3\text{-}C_7)$циклоалкил;

R^X независимо в каждом случае представляет собой H, $(C_1\text{-}C_6)$алкил или $(C_3\text{-}C_7)$циклоалкил;

R^Y независимо в каждом случае представляет собой H, $(C_1\text{-}C_6)$алкил или $(C_3\text{-}C_7)$циклоалкил;

или в каждом случае R^Y и заместитель на R^2, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют кольцо;

каждый из необязательных заместителей на R^1 или R^2 независимо представляет собой галоген, $–CN$, $–NO_2$, $–OR^{13}$, $–NR^{13}R^{14}$, $–C(O)R^{13}$, $–C(O)OR^{13}$, $–C(O)NR^{13}R^{14}$, $–OC(O)R^{13}$, $–NR^{13}C(O)R^{14}$, $–OC(O)NR^{13}R^{14}$, $–OC(O)OR^{13}$, $–NR^{13}C(O)OR^{14}$, $–NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $–OS(O)_p(R^{13})$, $-SR^{13}$, $–NR^{13}S(O)_p(R^{14})$ или необязательно замещенный алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, циклоалкоксиалкил, арилоксиалкил, аралкил, гетероаралкил, гетероарил, арил, арилокси, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклоалкил или (гетероциклоалкил)алкил;

или при этом два заместителя на R^1 или два заместителя на R^2, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют кольцо;

R^{13} и R^{14} независимо в каждом случае представляют собой H или необязательно замещенный алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил или гетероарил; и

p представляет собой 0, 1 или 2;

В некоторых аспектах данное изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых аспектах данное изобретение обеспечивает способы лечения заболевания или состояния, характеризующегося аберрантной активностью системы комплемента, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой иммунологическое нарушение. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой заболевание центральной нервной системы. В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой нейродегенеративное заболевание или неврологическое заболевание. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой заболевание почек. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой сердечно-сосудистое заболевание. В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой кардиометаболическое заболевание. В определенных вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из пароксизмальной ночной гемоглобинурии, атипичного гемолитического уремического синдрома, отторжения трансплантата органа, тяжелой миастении, оптиконейромиелита, мембранно-пролиферативного гломерулонефрита, болезни плотного осадка, болезни холодовых агглютининов и катастрофического антифосфолипидного синдрома. В определенных других аспектах заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из респираторного дистресс-синдрома взрослых, инфаркта миокарда, воспаления легких, сепсиса, искусственного кровообращения, ожогов, астмы, рестеноза, полиорганной дисфункции, синдрома Гийена-Барре, геморрагического шока, гломерулонефрита, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, бесплодия, болезни Альцгеймера, рассеянного склероза, накопления тромбоцитов и гемодиализа. В некоторых других аспектах заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA) (AAV), тепловой аутоиммунной гемолитической анемии, IgA-нефропатии, C3-гломерулонефрита и фокально-сегментарного гломерулосклероза. В дополнительных аспектах заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой гематологическое нарушение. В дополнительных аспектах заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой офтальмологическое заболевание или нарушение со стороны органа зрения. В еще

дополнительных аспектах заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой дегенерацию желтого пятна, возрастную дегенерацию желтого пятна (AMD), влажную форму AMD, географическую атрофию, отек желтого пятна, диабетический отек желтого пятна, хориоидальную неоваскуляризацию (CNV), увеит, увеит Бехчета, пролиферативную диабетическую ретинопатию, непролиферативную диабетическую ретинопатию, глаукому, гипертоническую ретинопатию, болезнь неоваскуляризации роговицы, отторжение посттрансплантата роговицы, дистрофию роговицы, аутоиммунную болезнь сухого глаза, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Шегрена, обусловленное окружающими условиями заболевание сухого глаза, эндотелиальную дистрофию Фукса, окклюзию вен сетчатки или послеоперационное воспаление. В определенных других аспектах заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из ожирения, резистентности к инсулину, диабета, дислипидемии, нефропатии, нейропатии, ангионевротического отека, например, наследственного ангионевротического отека или приобретенного ангионевротического отека, тромботической микроангиопатии, болезни Паркинсона, шизофрении, периодонтита, болезни Крона, гломерулопатии C3, мембранозной нефропатии, остеоартрита, буллезного пемфигоида, псориаза, гнойного гидраденита, ишемии/реперфузионного повреждения, острого повреждения почек и трансплантации органов, например, трансплантации почки, синдрома системного воспалительного ответа, септического шока, травмы, рака, антитело-опосредованного отторжения, болезни Бергера, отсроченной функции трансплантата, гранулематоза с полиангиитом, реакции «трансплантат против хозяина», тромботической микроангиопатии, связанной с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, опосредованного иммунными комплексами мембранопролиферативного гломерулонефрита, иммуноопосредованной некротизирующей миопатии, идиопатической полипоидной хориоидальной васкулопатии, микроскопического полиангиита, гангренозной пиодермии и болезни Штаргардта 1.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Ингибиторы системы комплемента полезны в терапевтических способах и композициях, подходящих для лечения нарушений иммунной, почечной, сердечно-сосудистой и неврологической систем. В настоящем документе представлены соединения формул (I) и их фармацевтически приемлемые соли, которые применимы для лечения или профилактики заболевания или состояния, характеризующегося аберрантной активностью системы комплемента.

Определения

В контексте данного документа форма единственного числа используется для обозначения одного или более чем одного (т. е. для по меньшей мере одного) грамматического объекта описания. В качестве примера, «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

Термин «гетероатом» признан в данной области техники и означает атом любого элемента, кроме углерода или водорода. К иллюстративным гетероатомам относятся бор, азот, кислород, фосфор, сера и селен, а также, в качестве альтернативы, кислород, азот или сера.

Термин «алкил», используемый в данном документе, относится к насыщенным алифатическим группам, включая алкильные группы с неразветвленной цепью, алкильные группы с разветвленной цепью, циклоалкильные (алициклические) группы, алкилзамещенные циклоалкильные группы и циклоалкилзамещенные алкильные группы. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкил с неразветвленной или разветвленной цепью имеет 30 или менее атомов углерода в своей основной цепи

(например, C_1-C_{30} для неразветвленной цепи, C_3-C_{30} для разветвленной цепи) и, альтернативно, около 20 или менее, или 10 или менее. В некоторых вариантах осуществления изобретения термин «алкил» относится к C_1-C_{10} алкильной группе. В некоторых вариантах осуществления изобретения термин «алкил» относится к C_1-C_6 алкильной группе, например C_1-C_6 алкильной группе с неразветвленной цепью. В некоторых вариантах осуществления изобретения термин «алкил» относится к C_3-C_{12} алкильной группе с разветвленной цепью. В некоторых вариантах осуществления изобретения термин «алкил» относится к C_3-C_8 алкильной группе с разветвленной цепью. Типичные примеры алкила включают в себя, но не ограничиваются этим, метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, втор-бутил, изо-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил и н-гексил.

Термин «циклоалкил» означает моно- или бициклические или мостиковые насыщенные карбоциклические кольца, каждое содержит от 3 до 12 атомов углерода. Некоторые циклоалкилы имеют от 5 до 12 атомов углерода в своей кольцевой структуре и более предпочтительно — от 6 до 10 атомов углерода в кольцевой структуре. Предпочтительно циклоалкил представляет собой (C_3-C_7)циклоалкил, который представляет моноциклическое насыщенное карбоциклическое кольцо, содержащее от 3 до 7 атомов углерода. Примерами моноциклических циклоалкилов являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, циклогексенил, циклогептил и циклооктил. Бициклические циклоалкильные кольцевые системы включают в себя мостиковые моноциклические кольца и конденсированные бициклические кольца. Мостиковые моноциклические кольца содержат моноциклическое циклоалкильное кольцо, в котором два несмежных атома углерода моноциклического кольца соединены алкиленовым мостиком между одним и тремя дополнительными атомами углерода (т.е. мостиковая группа формы $(CH_2)_w$-, где w равно 1, 2 или 3). Репрезентативные примеры бициклических кольцевых систем включают бицикло[3.1.1]гептан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан, бицикло[3.2.2]нонан, бицикло[3.3.1]нонан и бицикло[4.2.1]нонан, но не ограничиваются ими. Конденсированные бициклические циклоалкильные кольцевые системы содержат моноциклическое циклоалкильное кольцо, конденсированное с или фенилом, моноциклическим циклоалкилом, моноциклическим циклоалкенилом, моноциклическим гетероциклилом или моноциклическим гетероарилом. Мостиковый или конденсированный бициклический циклоалкил соединен с исходным молекулярным фрагментом посредством любого атома углерода внутри моноциклического циклоалкильного кольца. Циклоалкильные группы необязательно являются замещенными. В некоторых вариантах осуществления конденсированный бициклический циклоалкил представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое циклоалкильное кольцо, сконденсированное с или фенильным кольцом, 5- или 6-членным моноциклическим циклоалкилом, 5- или 6-членным моноциклическим циклоалкенилом, 5- или 6-членным моноциклическим гетероциклом, или 5- или 6-членным моноциклическим гетероарилом, причем конденсированный бициклический циклоалкил необязательно замещен.

Термин «(циклоалкил)алкил», используемый в данном документе, относится к алкильной группе, замещенной одной или более циклоалкильными группами. Примером циклоалкила является циклогексилметильная группа.

Термин «гетероциклоалкил», используемый в данном документе, относится к радикалу неароматической кольцевой системы, включающей, но не ограничивающейся моноциклическими, бициклическими и трициклическими кольцами, которые могут быть полностью насыщенными или которые могут содержать одну или более единиц ненасыщенности, во избежание неопределенности степень ненасыщенности не приводит к получению ароматической кольцевой системе и содержит от 3 до 12 атомов,

включающих по меньшей мере один гетероатом, такой как азот, кислород или серу. Для целей пояснения, которое не должно истолковываться как ограничивающее объем данного изобретения, ниже приведены примеры гетероциклических колец: азиридинил, азиринил, оксиранил, тииранил, тииренил, диоксиранил, диазиринил, диазепанил, 1,3-диоксанил, 1,3-диоксоланил, 1,3-дитиоланил, 1,3-дитианил, имидазолидинил, изотиазолинил, изотиазолидинил, изоксазолинил, изоксазолидинил, азетил, оксетанил, оксетил, тиэтанил, тиэтил, диазетидинил, диоксетанил, диоксетенил, дитиэтанил, дитиэтил, диоксаланил, оксазолил, тиазолил, триазинил, изотиазолил, изоксазолил, азепины, азетидинил, морфолинил, оксадиазолинил, оксадиазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, оксопиперидинил, оксопирролидинил, пиперазинил, пиперидинил, пиранил, пиразолинил, пиразолидинил, пирролинил, пирролидинил, хинуклидинил, тиоморфолинил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тиадиазолинил, тиадиазолидинил, тиазолидинил, тиазолидинил, тиоморфолинил, 1,1-диоксидотиоморфолинил (тиоморфолинсульфон), тиопранил, тритианил и 2-азобицикл[3.1.0]гексан. Гетероциклоалкильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, как описано ниже.

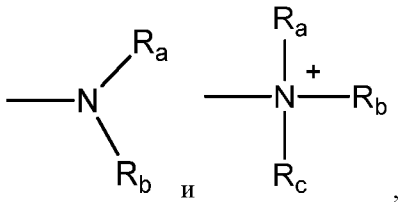
Термин «(гетероциклоалкил)алкил», используемый в данном документе, относится к алкильной группе, замещенной одной или более гетероциклоалкильными (т.е. гетероциклильными) группами.

Термин «алкенил», используемый в данном документе, означает углеводородный радикал с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащий от 2 до 10 углеродов и содержащий по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, образуемую в результате удаления двух водородов. Репрезентативные примеры алкенила включают этелил, 2-пропенил, 2-метил-2-пропенил, 3-бутенил, 4-пентенил, 5-гексенил, 2-гептенил, 2-метил-1-гептенил и 3-деценил, но не ограничиваются ими. Ненасыщенная(-ые) связь(-и) алкенильной группы может (могут) быть расположена(-ы) в любом месте этого фрагмента и может (могут) иметь либо конфигурацию (Z), либо конфигурацию (E) относительно двойной(-ых) связи(-ей).

Термин «алкинил», используемый в данном документе, означает углеводородный радикал с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащий от 2 до 10 атомов углерода и содержащий по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Репрезентативные примеры алкинила включают ацетиленил, 1-пропинил, 2-пропинил, 3-бутинил, 2-пентинил и 1-бутинил, но не ограничиваются ими.

Термин «алкилен» является признанным в данной области техники и, в контексте данного документа, относится к дирадикалу, получаемому путем удаления двух атомов водорода алкильной группы, как это определено выше. В одном варианте осуществления изобретения алкилен относится к дизамещенному алкану, т. е алкану, замещенному в двух положениях такими заместителями, как галоген, азид, алкил, арилалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гидроксил, алкоксил, амино, нитро, сульфгидрил, имино, амидо, фосфонат, фосфинат, карбонил, карбоксил, силил, эфир, алкилтио, сульфонил, сульфонамидо, кетон, альдегид, сложный эфир, гетероциклил, ароматические или гетероароматические фрагменты, фторалкил (например, трифторметил), циано или тому подобному. А именно, в одном варианте осуществления изобретения «замещенный алкил» представляют собой «алкилен».

Термин «амино» является термином данной области техники и, в контексте данного документа, относится как к незамещенным, так и замещенным аминам, например к фрагменту, который может быть представлен общими формулами:



при этом каждый из R_a, R_b и R_c независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, $-(CH_2)_x-R_d$, или R_a и R_b, взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, имеющий 4-8 атомов в кольцевой структуре; R_d представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил или полициклил; и x равен нулю целому числу в диапазоне от 1 до 8. В определенных вариантах осуществления только один из R_a или R_b может представлять собой карбонил, например, R_a, R_b и атом азота вместе не образуют имид. В других вариантах осуществления каждый из R_a и R_b (и необязательно R_c) независимо представляют собой водород, алкил, алкенил или $-(CH_2)_x-R_d$. В определенных вариантах осуществления каждый из R_a и R_b независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, циклоалкила, циклоалкенила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкенила, (циклоалкил)алкила, (гетероциклоалкил)алкила, арилалкила, гетероарилалкила, алкоксиалкила или галогеналкила, любой из которых может быть дополнительно замещен (например, галогеном, алкилом, алкокси, гидрокси и т. д.). В определенных вариантах осуществления термин “амино” относится к $–NH_2$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения термин «алкиламино» относится к -NH(алкил).

В некоторых вариантах осуществления изобретения термин «диалкиламино» относится к $-N(алкил)_2$.

Термин «амидо», используемый в данном документе, означает -NHC(=O)-, где амидогруппа связана с исходным молекулярным фрагментом через атом азота. Примеры амидо включают алкилаамидо, такие как $CH_3C(=O)N(H)-$ и $CH_3CH_2C(=O)N(H)-$.

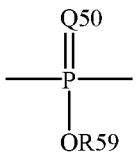
Термин «ацил» является термином данной области техники и, в контексте данного документа, относится к любой группе или радикалу формы RCO-, где R представляет собой органическую группу, например алкил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил. Репрезентативные ацильные группы включают ацетил, бензоил и малонил.

Термин «аминоалкил», используемый в данном документе, относится к алкильной группе, замещенной одной или более аминогруппами. В одном варианте осуществления изобретения термин «аминоалкил» относится к аминометильной группе, т.е. $-CH_2NH_2$.

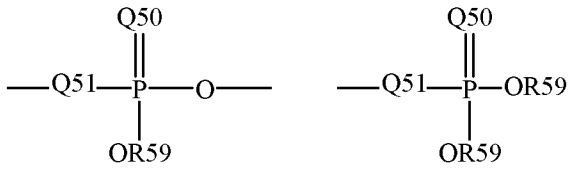
Термин «аминоацил» является термином данной области техники и, в контексте данного документа, относится к ацильной группе, замещенной одной или более аминогруппами.

Термин «аминотионил», используемый в данном документе, относится к аминоацилу, в котором O из RC(O)- был замещен серой, тем самым образуя форму RC(S)-.

Термин «фосфорил» является термином данной области техники и используется в данном документе, в целом, он может быть представлен формулой:



где Q50 представляет S или O, и R59 представляет водород, низший алкил или арил; например -P(O)(OMe)- или $-P(O)(OH)_2$. При использовании для замещения, например, алкила, фосфорильная группа фосфорилалкила может быть представлена общими формулами:



где Q50 и R59, каждый независимо, определены выше, и Q51 представляет O, S или N; например -O-P(O)(OH)OMe или -NH-P(O)(OH)$_2$. Когда Q50 представляет собой S, форсфорильный фрагмент представляет собой «фосфоротиоат».

Термин «аминофосфорил», используемый в данном документе, относится к фосфорильной группе, замещенной по меньшей мере одной аминогруппой, как определено в данном документе; например -P(O)(OH)NMe$_2$.

Термин «азид» или «азидо», используемый в данном документе, означает группу –N_3.

Термин «карбонил», используемый в данном документе, относится к -C(=O)-.

Термин «тиокарбонил», используемый в данном документе, относится к -C(=S)-.

Термин «алкилфосфорил», используемый в данном документе, относится к фосфорильной группе, замещенной по меньшей мере одной алкильной группой, как определено в данном документе; например -P(O)(OH)Me.

Термин «алкилтио», используемый в данном документе, относится к алкил-S-. Термин «(алкилтио)алкил» относится к алкильной группе, замещенной алкилтиогруппой.

Термин «карбокси», как используется в данном документе, означает группу -CO_2H.

Термин «арил» является термином данной области техники и, в контексте данного документа, используется для включения моноциклических, бициклических и полициклических ароматических групп углеводородов, например бензола, нафталина, антрацена и пирена. Как правило, арильная группа содержит от 6-10 атомов углеродного кольца (т.е. (C_6-C_{10})арил). Ароматическое кольцо может замещаться в одном или более положениях кольца одним или более заместителями, такими как галоген, азид, алкил, арилалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гидроксил, алкоксил, амино, нитро, сульфгидрил, имино, амидо, фосфонат, фосфинат, карбонил, карбоксил, силил, эфир, алкилтио, сульфонил, сульфонамидо, кетон, альдегид, сложный эфир, гетероциклил, ароматические или гетероароматические фрагменты, фторалкил (например, трифторметил), циано и тому подобными. Термин «арил» также включает полициклические кольцевые системы, содержащие два или более циклических колец, в которых два или более углеродов являются общими для двух соседних колец (кольца являются «коденсированными кольцами»), причем по меньшей мере одно из колец является ароматическим углеводородом, например другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклилами. В некоторых вариантах осуществления изобретения термин «арил» относится к фенильной группе.

Термин «гетероарил» является термином данной области техники и, в контексте данного документа, относится к моноциклической, бициклической и полициклической ароматической группе, имеющей от 3 до 12 общих атомов, включающих в кольцевой структуре один или более гетероатомов, таких как азот, кислород или сера. Примеры гетероарильных групп включают азаиндолил, бензо(b)тиенил, бензимидазолил, бензофуранил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензотриазолил, бензоксадиазолил, фуранил, имидазолил, имидазопиридинил, индолил, индолинил, индазолил, изоиндолинил, изоксазолил, изотиазолил, изохинолинил, оксадиазолил, оксазолил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолил, пиридинил, пиримидинил, пирролил, пирроло[2,3-d]пиримидинил, пиразоло[3,4-d]пиримидинил, хинолинил, хиназолинил, триазолил, тиазолил, тиофенил, тетрагидроиндолил, тетразолил, тиадиазолил, тиенил,

тиоморфолинил, триазолил или тропанил и тому подобное. «Гетероарил» может замещаться в одном или более положениях кольца одним или более заместителями, такими как галоген, азид, алкил, арилалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гидроксил, алкоксил, амино, нитро, сульфгидрил, имино, амидо, фосфонат, фосфинат, карбонил, карбоксил, силил, эфир, алкилтио, сульфонил, сульфонамидо, кетон, альдегид, сложный эфир, гетероциклил, ароматические или гетероароматические фрагменты, фторалкил (например, трифторметил), циано и тому подобными. Термин «гетероарил» также включает полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических кольца, в которых два или более атома являются общими для двух соседних колец (кольца представляют собой «конденсированные кольца»), где по меньшей мере одно из колец представляет собой ароматическую группу, имеющую один или более гетероатомов в кольцевой структуре, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклилами. Такие гетероарильные группы могут быть связаны с остальной частью молекулы либо через ароматическую группу, имеющую один или несколько гетероатомов в кольцевой структуре, либо через другую циклическую группу. Например, гетероарил включает индол, который содержит бензольное кольцо и пиррольное кольцо, которые конденсированы вместе. Индольный заместитель может быть присоединен к исходной структуре либо через бензольное кольцо, либо через пиррольное кольцо индола.

Термин «аралкил» или «арилакил» является термином данной области техники и, в контексте данного документа, относится к алкильной группе, замещенной арильной группой, причем этот фрагмент присоединен к исходной молекуле посредством алкильной группы.

Термин «гетероаралкил» или «гетероарилакил» является термином данной области техники и, в контексте данного документа, относится к алкильной группе, замещенной гетероарильной группой, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту посредством алкильной группы.

Термин «алкокси», используемый в данном документе, означает алкильную группу, как определено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством атома кислорода. Репрезентативные примеры алкокси включают метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, трет-бутокси, пентилокси, гексилокси, но не ограничиваются ими.

Термин «алкоксиалкил» относится к алкильной группе, замещенной алкоксигруппой.

Термин «алкоксикарбонил» означает алкоксигруппу, как определено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту через карбонильную группу, представленную -C(=O)-, как определено в данном документе. Репрезентативные примеры алкоксикарбонила включают метоксикарбонил, этоксикарбонил и *трет*-бутоксикарбонил, но не ограничиваются ими.

Термин «алкилкарбонил», используемый в данном документе, означает алкильную группу, как определено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством карбонильной группы, как определено в данном документе. Репрезентативные примеры алкилкарбонила включают ацетил, 1-оксопропил, 2,2-диметил-1-оксопропил, 1-оксобутил и 1-оксопентил, но не ограничиваются ими.

Термин «арилкарбонил», используемый в данном документе, означает арильную группу, как определено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством карбонильной группы, как определено в данном документе. Репрезентативные примеры арилкарбонила включают бензоил и (2-пиридинил)карбонил, но не ограничиваются ими.

Термины «алкилкарбонилокси» и «арилкарбонилокси», используемые в данном документе, означают алкилкарбонильную или арилкарбонильную группу, как определено в данном документе, присоединенную к

исходному молекулярному фрагменту посредством атома кислорода. Репрезентативные примеры алкилкарбонилоксигруппы включают ацетокси, этилкарбонилокси и *трет*-бутилкарбонилокси, но не ограничиваются ими. Репрезентативные примеры арилкарбонилоксигруппы включают фенилкарбонилокси, но не ограничиваются ею.

Термин «алкенокси» или «алкеноксил», используемый в данном документе, означает алкенильную группу, как определено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством атома кислорода. Репрезентативные примеры алкеноксила включают 2-пропен-1-оксил, но не ограничиваются им (т.е. CH_2=CH-CH_2-O-) и винилокси (т.е. CH_2=CH-O-).

Термин «арилокси», используемый в данном документе, означает арильную группу, как определено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством атома кислорода.

Термин «гетероарилокси», используемый в данном документе, означает гетероарильную группу, как определено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством атома кислорода.

Термин «карбоциклил», используемый в данном документе, означает моноциклический или мультициклический (например, бициклический, трициклический и т.д.) углеводородный радикал, содержащий от 3 до 12 атомов углерода, который полностью насыщен или содержит одну или более ненасыщенных связей, и во избежание неопределенности степень ненасыщенности не приводит к образованию ароматической кольцевой системы (например, фенила). Примерами карбоциклильных групп являются 1-циклопропил, 1-циклобутил, 2-циклопентил, 1-циклопентенил, 3-циклогексил, 1-циклогексенил и 2-циклопентенилметил.

Термин «циано» является термином данной области техники и, в контексте данного документа, относится к –CN.

Термин «галоген» является термином данной области техники и, в контексте данного документа, относится к –F, –Cl, –Br или –I.

Термин «галогеналкил», используемый в данном документе, относится к алкильной группе, как определено в данном документе, в которой некоторые или все водороды замещены атомами галогенов.

Термин «гидрокси» является термином данной области техники и, в контексте данного документа, относится к –OH.

Термин «гидроксиалкил», используемый в данном документе, означает по меньшей мере одну гидроксильную группу, как определено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством алкильной группы, как определено в данном документе. Репрезентативные примеры гидроксиалкила включают гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2,3-дигидроксипентил и 2-этил-4-гидроксигептил, но не ограничиваются ими.

Термин «силил», используемый в данном документе, включает гидрокарбильные производные силильной (H_3Si-) группы (т.е. (гидрокарбил)$_3$Si–), где гидрокарбильные группы представляют собой одновалентные группы, образованные удалением атома водорода из углеводорода, например, этил, фенил. Углеводородные группы могут представлять собой комбинации различных групп, которые могут различаться с целью обеспечения ряда силильных групп, таких как триметилсилил (TMS), трет-бутилдифенилсилил (TBDPS), трет-бутилдиметилсилил (TBS/TBDMS), триизопропилсилил (TIPS) и [2-(триметилсилил)этокси]метил (SEM).

Термин «силилокси», используемый в данном документе, означает силильную группу, как определено в данном документе, присоединенную к исходной молекуле посредством атома кислорода.

Некоторые соединения, содержащиеся в композициях по данному изобретению, могут существовать в определенных геометрических или стереоизомерных формах. Кроме того, соединения по данному изобретению, могут быть оптически активными. Настоящее изобретение охватывает все такие соединения, включая *цис*- и *транс*-изомеры, (*R*)- и (*S*)-энантиомеры, диастереоизомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры, их рацемические смеси и другие их смеси, попадающие в объем данного изобретения. В заместителе, таком как алкильная группа, могут присутствовать дополнительные асимметричные атомы углерода. Все такие изомеры, а также их смеси предназначены для включения в настоящее изобретение.

Если, например, желателен конкретный энантиомер соединения по настоящему изобретению, его можно получать асимметричным синтезом или дериватизацией с помощью хирального вспомогательного вещества, когда получаемую диастереомерную смесь разделяют, а вспомогательную группу отщепляют, чтобы получить чистые желаемые энантиомеры. В альтернативном варианте, когда молекула содержит основную функциональную группу, такую как амино, или кислотную функциональную группу, такую как карбоксил, диастереомерные соли образуются с подходящими оптически-активными кислотой или основанием, с последующим разделением диастереомеров, образованных таким образом, с помощью фракционной кристаллизации или методов хроматографии, хорошо известных в данной области техники, и последующим выделением чистых энантиомеров.

Будет понятно, что термины «замещение» или «замещенный» включают в себя подразумеваемую оговорку о том, что такое замещение соответствует разрешенной валентности замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к стабильному соединению, например к соединению, которое спонтанно не претерпевает превращение, такое как перегруппировка, фрагментация, разложение, циклизация, отщепление или другую реакцию.

Термин «замещенный» также предполагает включение всех допустимых заместителей органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Иллюстративные заместители включают, например, описанные в данном документе выше. Допустимые заместители могут быть одними или несколькими и одинаковыми или разными для соответствующих органических соединений. Для целей данного изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанных в данном документе, которые удовлетворяют валентности гетероатомов. Данное изобретение не ограничено каким-либо образом допустимыми заместителями органических соединений.

В определенных вариантах осуществления необязательные заместители, рассматриваемые в настоящем изобретении, включают галоген, азид, алкил, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклил, (гетероциклил)алкил, гидроксил, алкоксил, амино, аминоалкил, нитро, сульфгидрид, имино, амидо, фосфонат, фосфинат, карбонил, карбоксил, силил, простой эфир (например, -алкилен-О(алкил)), алкилтио, сульфонил, сульфонамидо, кетон (например, -СО(алкил)), альдегид (-С(О)Н), сложный эфир (например, -СОО(алкил)), галогеналкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, галогеналкокси, галогеналкоксиалкил и циано.

Используемый в данном документе термин «необязательно замещенный» или «замещенный или незамещенный», когда он предшествует списку химических фрагментов, означает, что каждый из перечисленных ниже химических фрагментов является замещенным или незамещенным. Например, “замещенный или незамещенный арил, гетероарил, и циклоалкил” или “необязательно замещенный арил,

гетероарил и циклоалкил" означает замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил и замещенный или незамещенный циклоалкил.

Термин «присоединенный к соседнему атому» описывает взаимосвязь положения между двумя заместителями, фрагментами или функциональными группами, каждый из которых связан с одним из двух соседних атомов углерода, которые связаны друг с другом (т. е. два заместителя, фрагмента или функциональные группы находятся в 1,2-взаимосвязи). Метильные группы в 3,4-диметилгептане являются присоединенными к соседнему атому.

Термин «присоединенный к одному и тому же атому» описывает взаимосвязь положения между двумя заместителями, фрагментами или функциональными группами, связанными с одним и тем же атомом углерода (т. е. два заместителя, фрагмента или функциональные группы находятся в 1,1-взаимосвязи). Метильные группы в 3,3-диметилгептане являются присоединенными к одному и тому же атому.

Термин «гоминальный» описывает взаимосвязь положения между двумя заместителями, фрагментами или функциональными группами, каждое из которых связано с одним из двух атомов углерода, которые сами по себе оба связаны с одним атомом углерода (т. е. два заместителя, фрагмента или функциональные группы находятся в 1,3-взаимосвязи). Метильные группы в 3,5-диметилгептане являются гоминальными.

Фраза «защитная группа», используемая в данном документе, означает временные заместители, которые защищают потенциально реакционноспособную функциональную группу от нежелательных химических превращений. Примерами таких защитных групп являются сложные эфиры карбоновых кислот, силильные эфиры спиртов, ацетали и кетали альдегидов и кетонов, соответственно. Была рассмотрена область химии защитных групп (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991). Защищенные формы соединений по изобретению включены в объем настоящего изобретения.

Для целей изобретения химические элементы идентифицированы в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87, внутренняя сторона обложки.

Другие химические термины данного документа используются в соответствии с общепринятым применением в данной области техники, как показано в The McGraw-Hill Dictionary of Chemical TerMC (ed. Parker, S., 1985), McGraw-Hill, San Francisco, включен в данный документ посредством ссылки). Если не указано иначе, все технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют такое же значение, которое обычно понимает специалист с обычной квалификацией в данной области техники, к которой относится данное изобретение.

Термин «фармацевтически приемлемая соль», используемый в настоящем документе, включает соли, полученные из неорганических или органических кислот, включая, например, хлористоводородную, бромистоводородную, серную, азотную, перхлорную, фосфорную, муравьиную, уксусную, молочную, малеиновую, фумаровую, янтарную, винную, гликолевую, салициловую, лимонную, метансульфоновую, бензолсульфоновую, бензойную, малоновую, трифторуксусную, трихлоруксусную, нафталин-2-сульфоновую и другие кислоты. Фармацевтически приемлемые солевые формы могут включать формы, в которых соотношение молекул, составляющих соль, не равно 1:1. Например, соль может содержать более одной молекулы неорганической или органической кислоты на молекулу основания, например две молекулы хлористоводородной кислоты на молекулу соединения формулы I. В другом примере соль может содержать менее одной молекулы неорганической или органической кислоты на молекулу основания, например две молекулы соединения формулы I на молекулу винной кислоты.

Используемый в данном документе термин «пролекарство» относится к соединению, которое может метаболизироваться in vivo с образованием соединения формулы I. Таким образом, пролекарства включают соединения, которые можно получить путем модификации одной или нескольких функциональных групп в соединении формулы I для получения соответствующего соединения формулы, которое может метаболизироваться in vivo с получением соединения формулы I. Такие модификации известны в данной области техники. Например, одна или несколько гидроксильных групп или аминогрупп в соединении формулы I могут быть ацилированы алкил-C(=O)-группами или остатками аминокислот с получением пролекарства.

Пролекарственные формы соединения, несущего различные азотсодержащие функциональные группы (амино, гидроксиамино, амид и др.), могут включать следующие виды производных, где каждая R_p группа по отдельности может быть водородом, замещенным или незамещенным алкилом, арилом, алкенилом, алкинилом, гетероциклом, алкиларилом, арилалкилом, аралкенилом, аралкинилом, циклоалкилом или циклоалкенилом.

(a) Карбоксамиды, представленные как —$NHC(O)R_p$

(b) Карбаматы, представленные как —$NHC(O)OR_p$

(c) (Ацилокси)алкилкарбаматы, представленные как $NHC(O)OROC(O)R_p$

(d) Енамины, представленные как —$NHCR(=CHCO_2R_p)$ или —$NHCR(=CHCONR_pR_p)$

(e) Основания Шиффа, представлены как —$N=CR_pR_p$

(f) Основания Манниха (из карбоксимидных соединений), представленные как $RCONHCH_2NR_pR_p$.

Получение таких производных пролекарств обсуждается в различных литературных источниках (примеры: Alexander et al., J. Med. Chem. 1988, 31, 318; Aligas-Martin et al., PCT WO0041531, p. 30).

Пролекарственные формы карбонилнесущих соединений включают сложные эфиры (—CO_2R_m), где R_m группа соответствует любому спирту, высвобождение которого в организме посредством ферментативных или гидролитических процессов будет происходить на фармацевтически приемлемых уровнях. Другое пролекарство, полученное из формы карбоновой кислоты по данному описанию, может быть типом четвертичной соли структуры, описанной Bodor et al., J. Med. Chem. 1980, 23, 469.

Термины «носитель» и «фармацевтически приемлемый носитель», используемые в данном документе, относятся к разбавителю, адъюванту, вспомогательному веществу или наполнителю, с помощью которого соединение вводят или готовят в составе для введения. Неограничивающие примеры таких фармацевтически приемлемых носителей включают жидкости, такие как вода, солевые растворы и масла; и твердые вещества, такие как аравийская камедь, желатин, крахмальная паста, тальк, кератин, коллоидный кремнезем, мочевина и тому подобное. Кроме того, могут использовать вспомогательные, стабилизирующие, сгущающие, смазывающие, ароматизирующие и красящие агенты. Другие примеры подходящих фармацевтических носителей описаны в *Remington's Pharmaceutical Sciences* by E.W. Martin, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Термин «лечить», используемый в данном документе, означает предотвращать, останавливать или замедлять у субъекта прогрессирование заболевания или состояния, или устранять их. В одном варианте осуществления «лечить» означает останавливать или замедлять у субъекта прогрессирование заболевания или состояния, или устранять их. В одном варианте осуществления «лечить» означает снижать по меньшей мере одно объективное проявление у субъекта заболевания или состояния.

Термин «эффективное количество» в контексте настоящего документа относится к количеству, достаточному для достижения необходимого биологического эффекта.

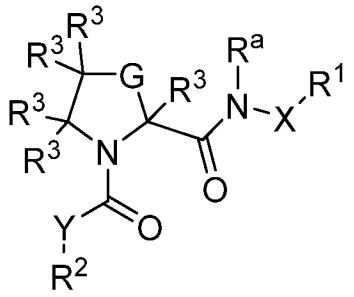
Термин «терапевтически эффективное количество» в контексте настоящего документа относится к количеству, достаточному для достижения желаемого терапевтического эффекта.

В контексте настоящего документа термин «ингибировать» означает уменьшение на объективно измеримую величину или степень. В различных вариантах осуществления «ингибировать» означает снижение по меньшей мере на 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 95 процентов по сравнению с соответствующим контролем. В одном варианте осуществления «ингибировать» означает снижение на 100 процентов, т.е. остановку или устранение.

В контексте настоящего документа термин «субъект» относится к млекопитающему. В различных вариантах осуществления субъект представляет собой мышь, крысу, кролика, кошку, собаку, свинью, овцу, лошадь, корову или примата, отличного от человека. В одном варианте осуществления субъектом является человек.

Соединения

Настоящее изобретение относится к соединениям, имеющим структуру формулы (I), и их фармацевтически приемлемым солям:



(I);

где, независимо для каждого случая

X представляет собой связь или $C(R^X)_2$;

Y представляет собой связь, $C(R^Y)_2$ или $–N(R^b)–$;

G представляет собой S или $C(R^3)_2$;

каждый из R^a и R^b независимо представляет собой H или $(C_1\text{-}C_6)$алкил;

R^1 представляет собой необязательно замещенный арил, гетероарил, алкил, циклоалкил, алкенил или циклоалкенил;

R^2 представляет собой необязательно замещенный бициклический или трициклический гетероарил;

R^3 независимо в каждом случае представляет собой H, галоген, $-CN$, $-NH_2$, $-CH_2NH_2$, $(C_1\text{-}C_6)$алкокси или $(C_1\text{-}C_6)$алкил; или в двух случаях присоединения к соседнему атому R^3, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный конденсированный $(C_3\text{-}C_7)$циклоалкил или (C_6)арил; или в двух случаях присоединения к одному и тому же атому R^3, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный спиро-$(C_3\text{-}C_7)$циклоалкил; или в двух гоминальных случаях R^3, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный мостиковый $(C_3\text{-}C_7)$циклоалкил;

R^X независимо в каждом случае представляет собой H, (C_1-C_6)алкил или (C_3-C_7)циклоалкил;

R^Y независимо в каждом случае представляет собой H, (C_1-C_6)алкил или (C_3-C_7)циклоалкил;

или в каждом случае R^Y и заместитель на R^2, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют кольцо;

каждый из необязательных заместителей на R^1 или R^2 независимо представляет собой галоген, −CN, $-NO_2$, $-OR^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)OR^{13}$, $-NR^{13}C(O)OR^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OS(O)_p(R^{13})$, $-SR^{13}$, $-NR^{13}S(O)_p(R^{14})$ или необязательно замещенный алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, циклоалкоксиалкил, арилоксиалкил, аралкил, гетероаралкил, гетероарил, арил, арилокси, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклоалкил или (гетероциклоалкил)алкил;

или при этом два заместителя на R^1 или два заместителя на R^2, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют кольцо;

R^{13} и R^{14} независимо в каждом случае представляют собой H или необязательно замещенный алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил или гетероарил; и

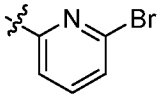
p представляет собой 0, 1 или 2;

В определенных вариантах осуществления Y представляет собой $C(R^Y)_2$, предпочтительно CH_2.

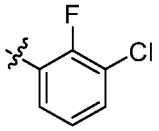
В определенных вариантах осуществления X представляет собой связь. Альтернативно X может представлять собой CH_2.

В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенный арил или гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенный гетероарил. Иллюстративные варианты осуществления R^1 включают необязательно замещенный фенил (например, 3-галогенфенил или 2,3-дигалогенфенил), (C_3-C_6)циклоалкил, алкенил, пиридинил (например, 6-галогенпиридин-2-ил) или пиразинил (например, 6-галогенпиразин-2-ил).

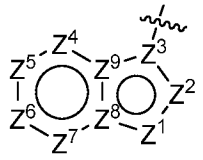
В определенных вариантах осуществления R^1 является моно-, ди- или тризамещенным.

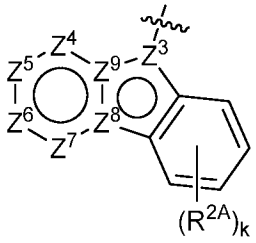
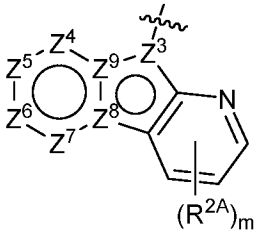
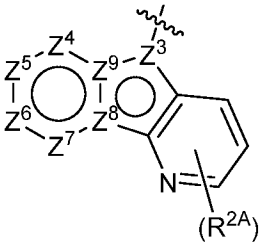
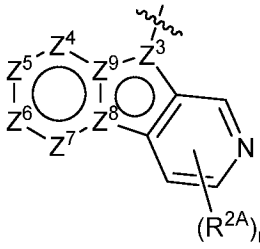
В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенный пиридинил, предпочтительно необязательно замещенный 2-пиридинил. Например, R^1 может представлять собой 

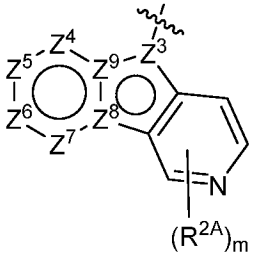
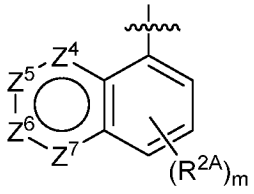
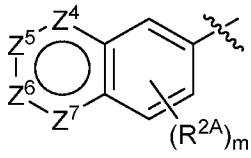
.

В других вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенный фенил. Например, R^1 может представлять собой 

.

В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой  ,

 ,  ,  ,  ,

 ,  или  ;

Z^1 представляет собой N или CR^{1Z};

Z^2 представляет собой N или CR^{2Z};

Z^3 представляет собой N или C;

Z^4 представляет собой N или CR^{4Z};

Z^5 представляет собой N или CR^{5Z};

Z^6 представляет собой N или CR^{6Z};

Z^7 представляет собой N или CR^{7Z};

Z^8 представляет собой C;

Z^9 представляет собой N или C;

k представляет собой целое число от 1 до 4;

m представляет собой целое число от 1 до 3; и

в каждом случае R^{1Z}, R^{2Z}, R^{4Z}, R^{5Z}, R^{6Z}, R^{7Z}, R^{2A} независимо представляет собой H, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)OR^{13}$, $-NR^{13}C(O)OR^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OS(O)_p(R^{13})$, $-SR^{13}$, $-NR^{13}S(O)_p(R^{14})$ или необязательно замещенный алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, циклоалкоксиалкил, арилоксиалкил, аралкил, гетероаралкил, гетероарил, арил, арилокси, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклоалкил или (гетероциклоалкил)алкил; или

где в случае R^{6Z} и в случае R^{7Z}, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют кольцо; или

где в случае R^Y и в случае R^{2Z}, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют кольцо.

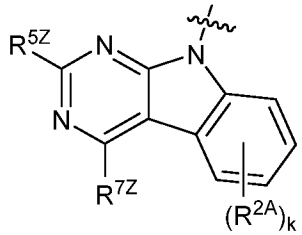
В определенных вариантах осуществления Z^2, Z^3, Z^4 и Z^6 представляют собой N.

В определенных вариантах осуществления Z^3, Z^4 и Z^6 представляют собой N.

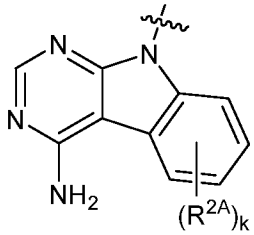
В определенных вариантах осуществления Z^9, Z^4 и Z^6 представляют собой N.

В определенных вариантах осуществления Z^3 и Z^4 представляют собой N.

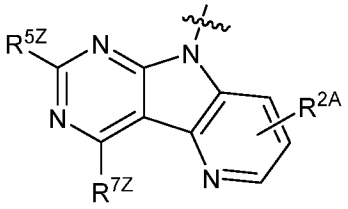
В определенных вариантах осуществления Z^1, Z^3, Z^4 и Z^6 представляют собой N.

В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой 

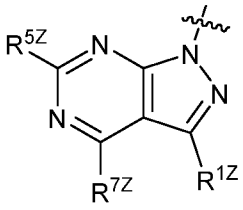
.

Например, R^2 может представлять собой 

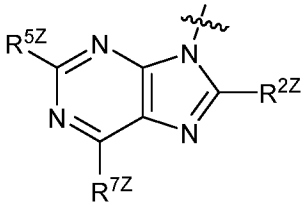
. В некоторых вариантах осуществления k равен 2.

В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой 

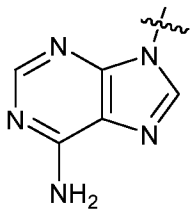
.

В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой 

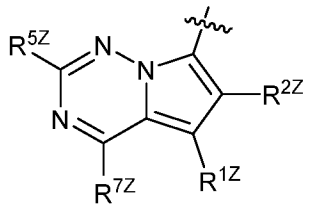
.

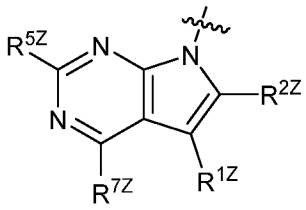
В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой 

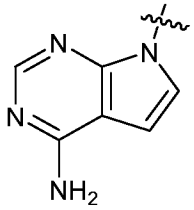
,

например 

.

В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой  .

В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой  ,

например  .

В определенных вариантах осуществления R^{7Z} представляет собой $-NR^{13}R^{14}$, например $-NH_2$.

В определенных вариантах осуществления R^{6Z} представляет собой $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$ или гидроксиалкил.

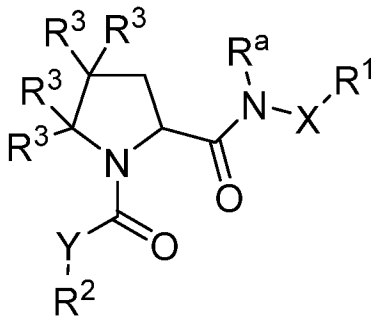
В определенных вариантах осуществления R^{5Z} представляет собой алкил, галоген или $-NR^{13}R^{14}$.

В определенных вариантах осуществления R^{1Z} представляет собой –CN, галоген, галогеналкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный алкил, $-C(O)R^{13}$, $-SR^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-OR^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$ или $-NR^{13}C(O)R^{14}$.

В определенных вариантах осуществления в каждом случае R^{2A} независимо представляет собой –CN, $-NO_2$, галоген, галогеналкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный гидроксиалкил, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-NR^{13}C(O)OR^{14}$, $-SR^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$ или $-NR^{13}C(O)R^{14}$.

В определенных вариантах осуществления G представляет собой $C(R^3)_2$.

В определенных вариантах осуществления соединение по изобретению имеет структуру формулы (Ia):



(Ia).

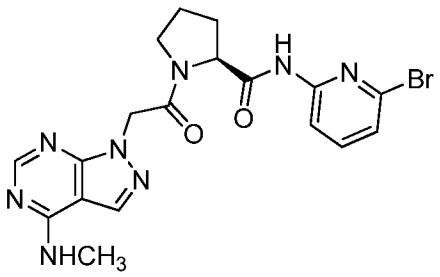
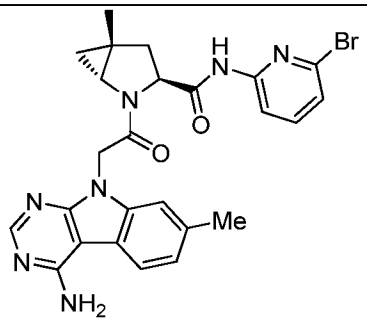
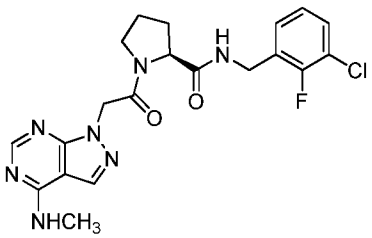
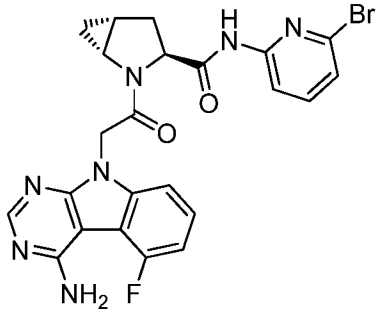
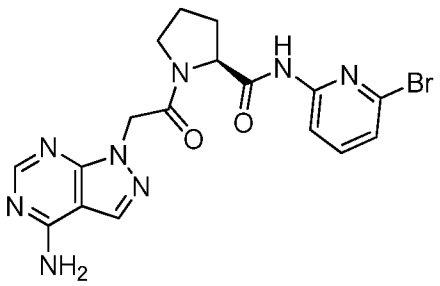
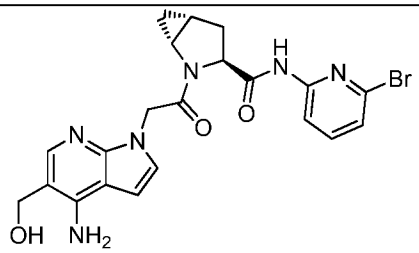
В определенных вариантах осуществления в двух случаях присоединения к соседнему атому R^3, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный конденсированный C_3-циклоалкил.

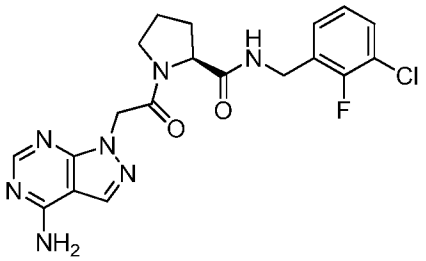
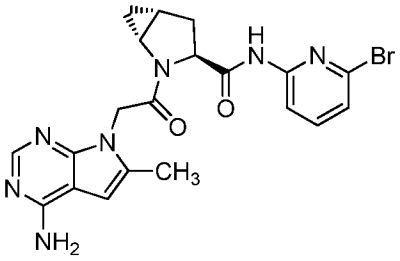
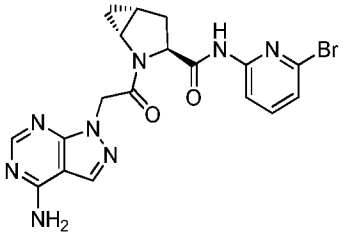
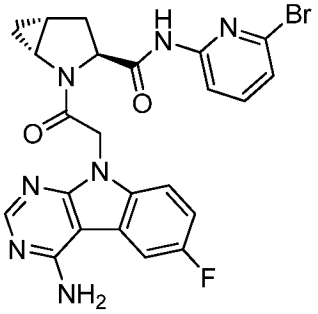
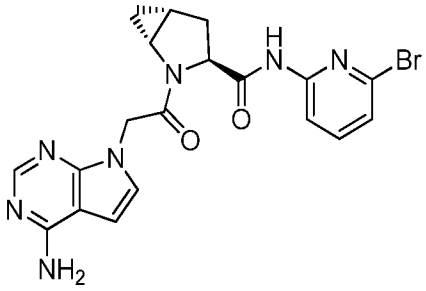
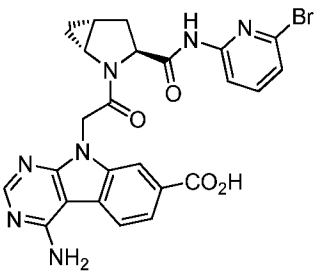
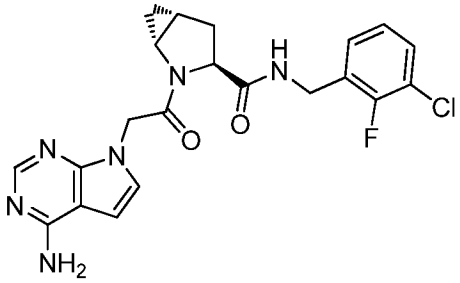
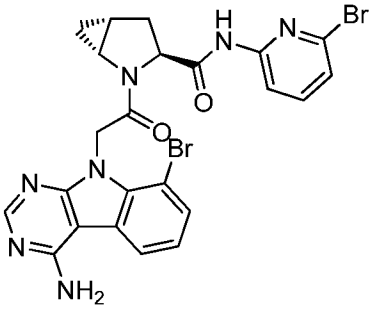
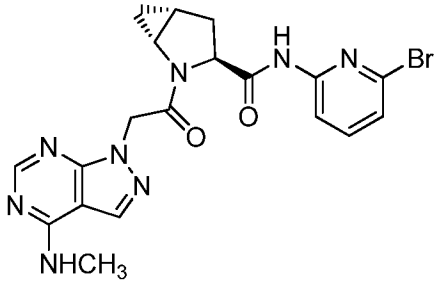
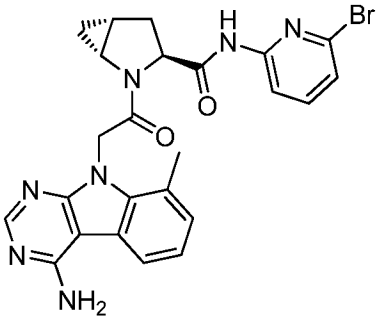
В определенных вариантах осуществления по меньшей мере в одном случае R^3 представляет собой галоген, предпочтительно фтор.

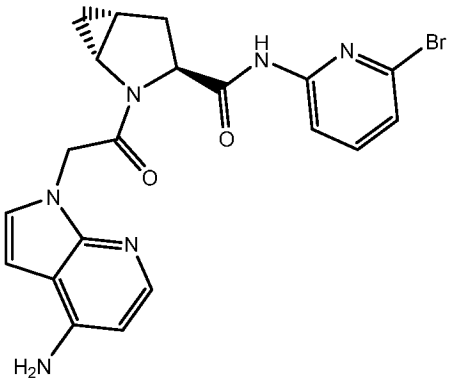
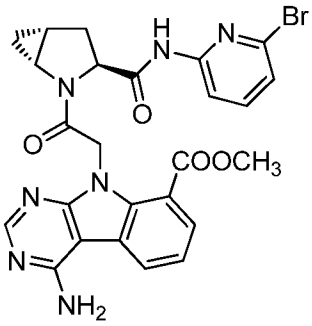
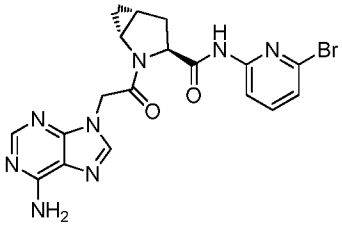
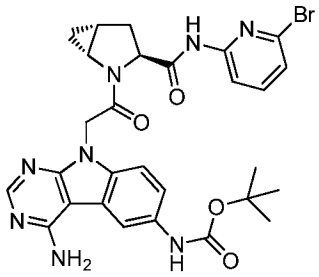
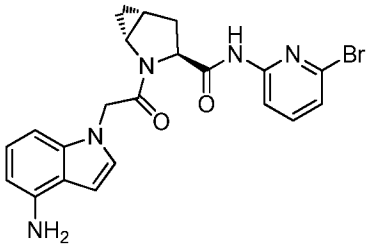
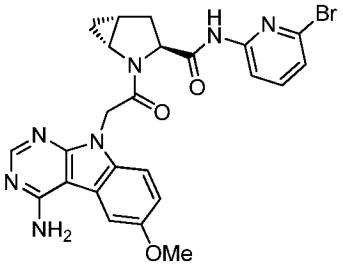
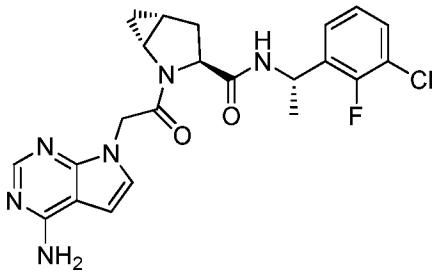
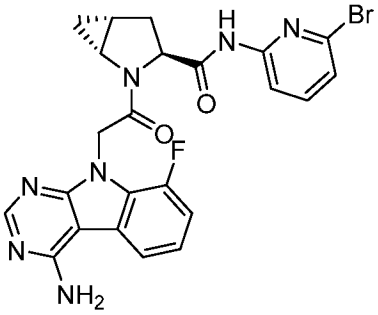
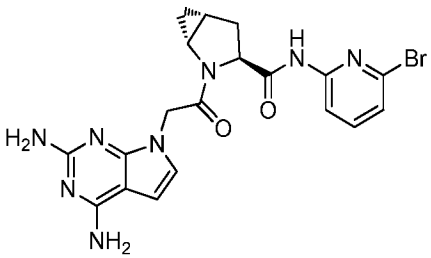
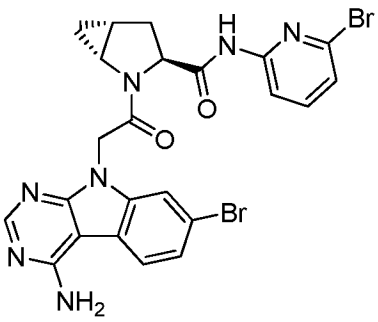
В определенных вариантах осуществления по меньшей мере в одном случае R^3 представляет собой метил.

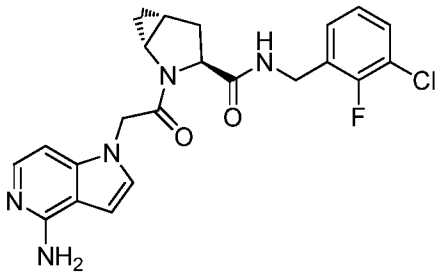
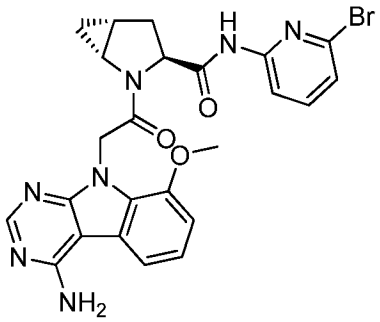
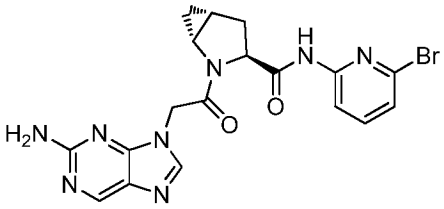
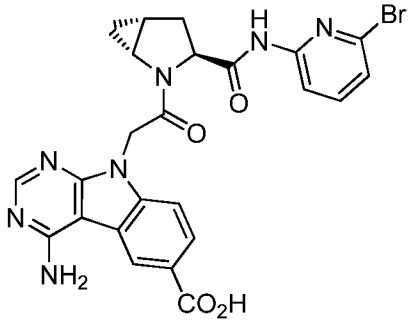
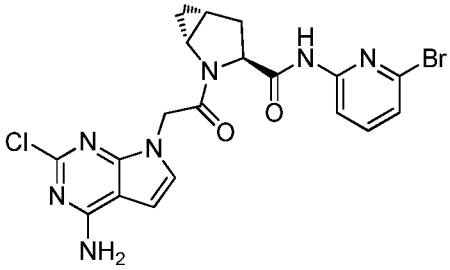
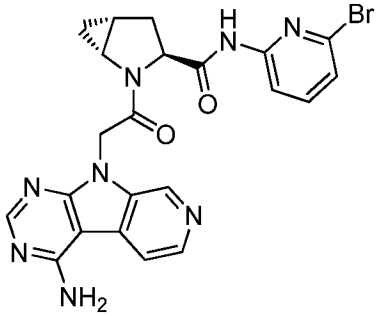
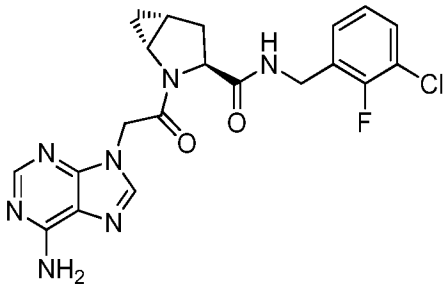
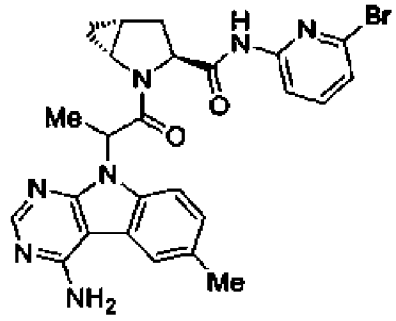
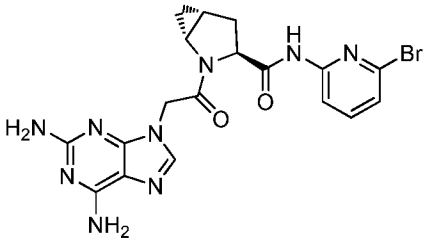
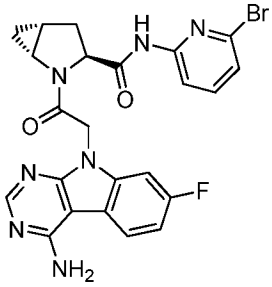
В определенных вариантах осуществления в двух случаях присоединения к соседнему атому R^3, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный конденсированный C_3-циклоалкил и в другом случае R^3 представляет собой метил.

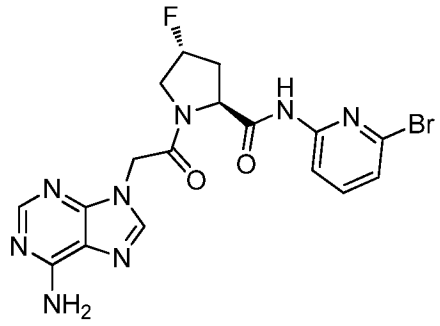
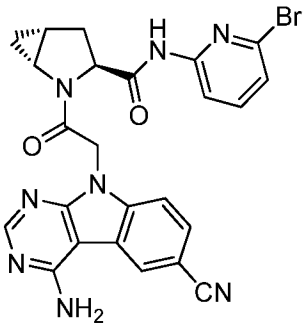
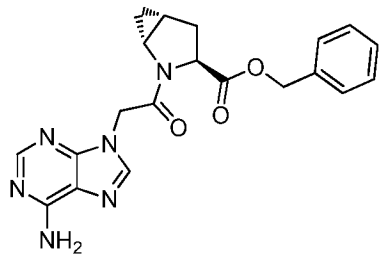
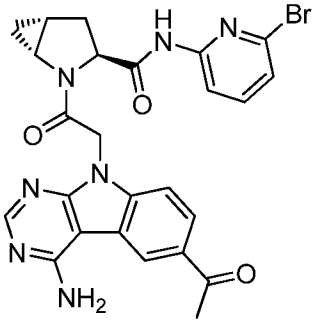
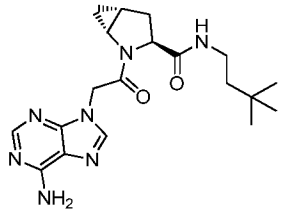
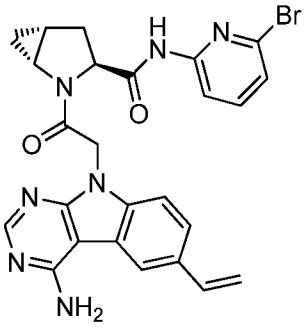
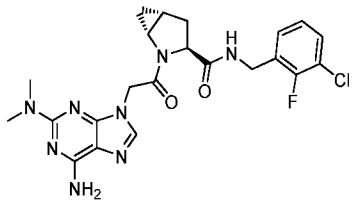
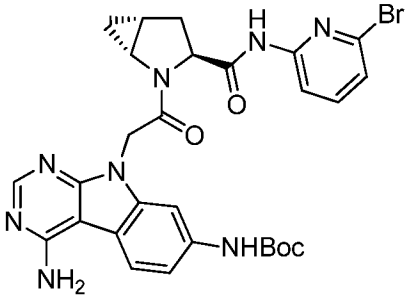
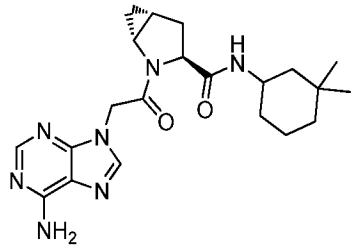
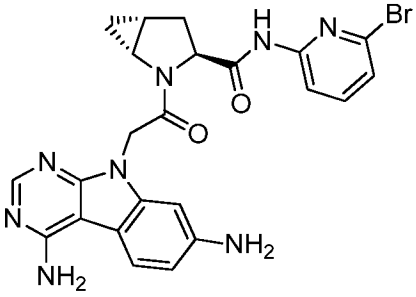
В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) выбрано из следующей таблицы соединений и их фармацевтически приемлемых солей.

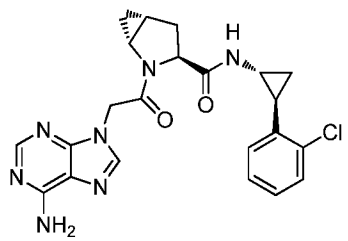
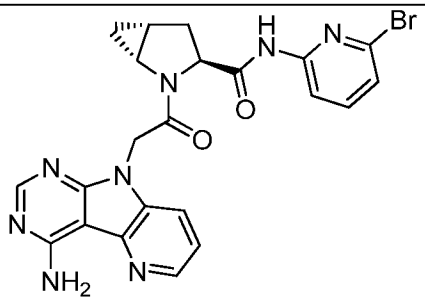
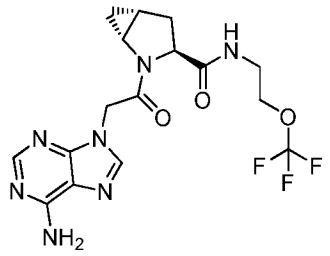
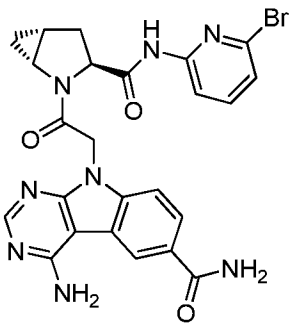
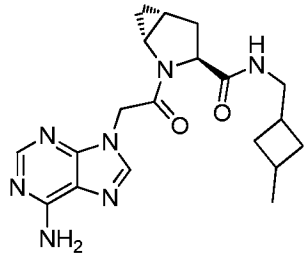
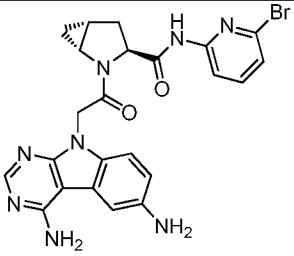
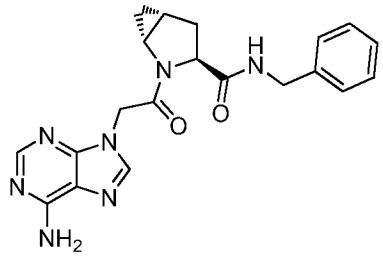
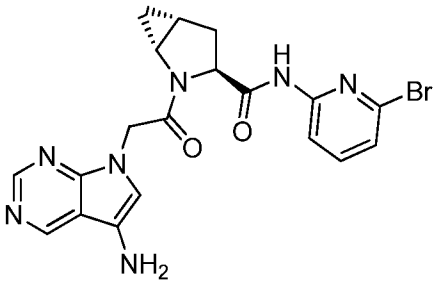
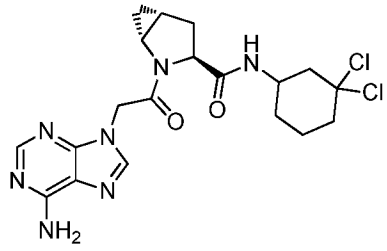
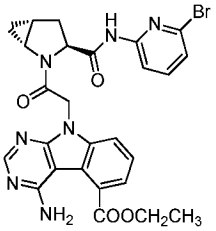
№	Структура	№	Структура
75d		**24a**	
76b		**50f**	
77b		**157a**	

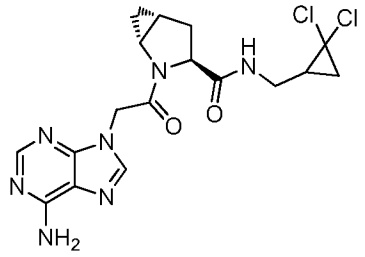
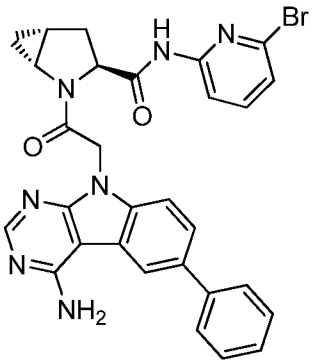
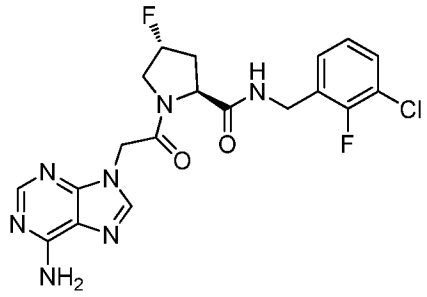
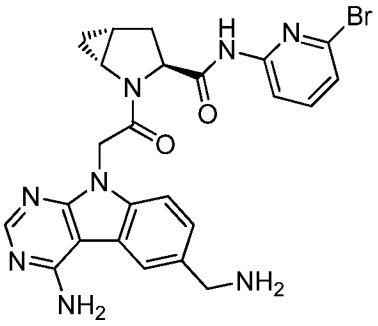
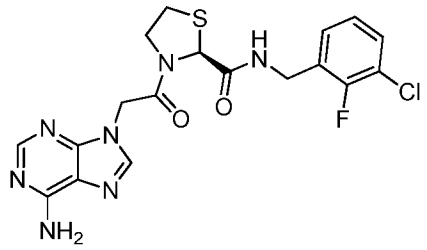
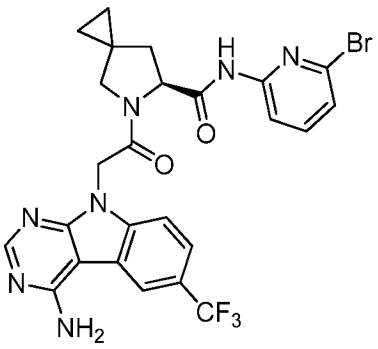
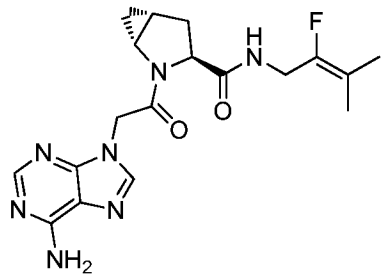
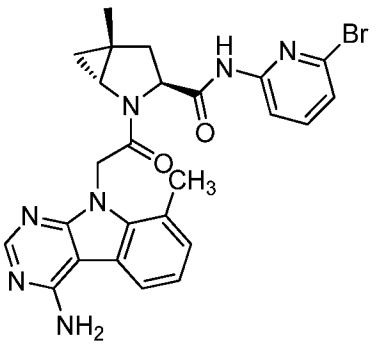
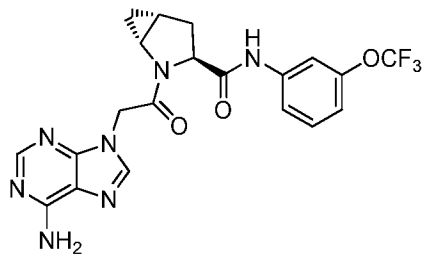
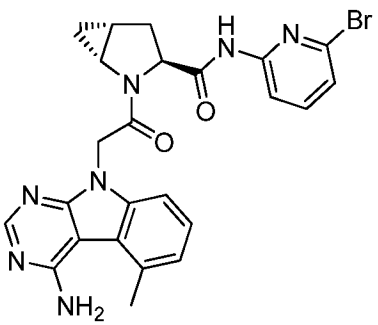
78a		**158e**	
79a		**32f**	
80a		**43a**	
81a		**35f**	
82a		**30f**	

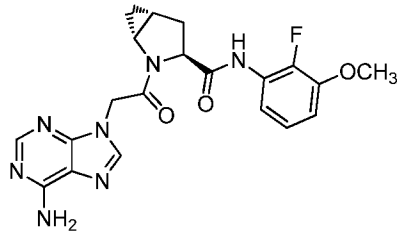
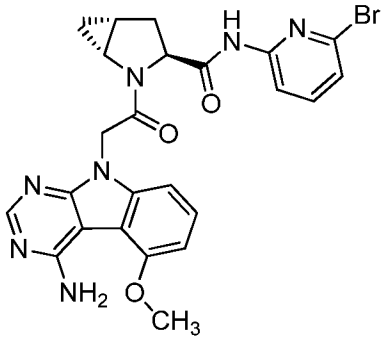
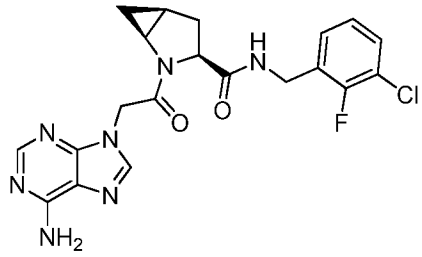
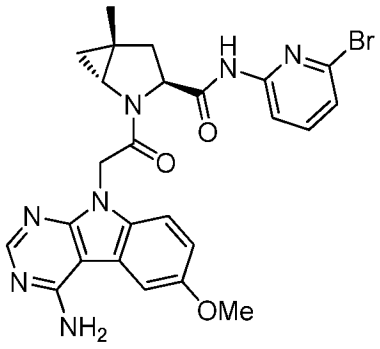
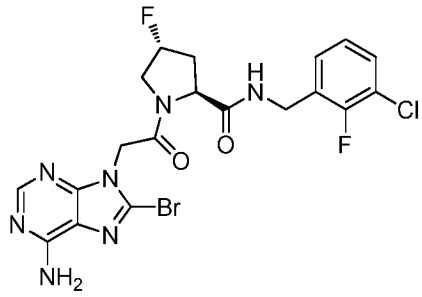
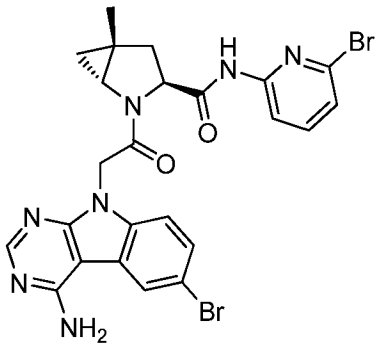
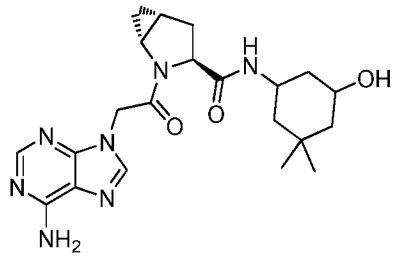
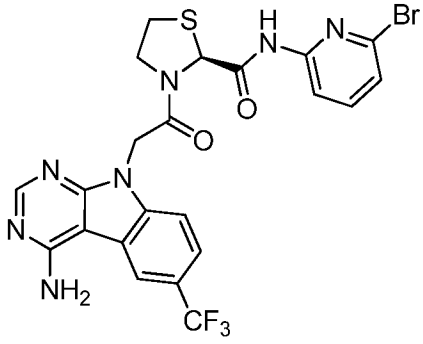
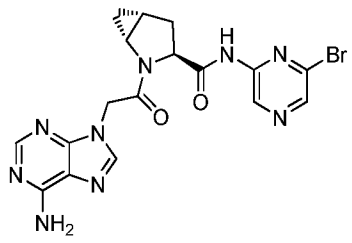
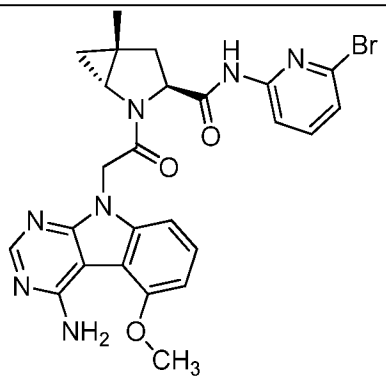
83d		**47g**	
84a		**48d**	
85b		**38e**	
86b		**51g**	
87f		**52f**	

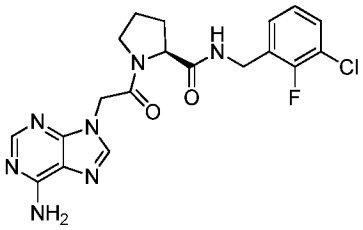
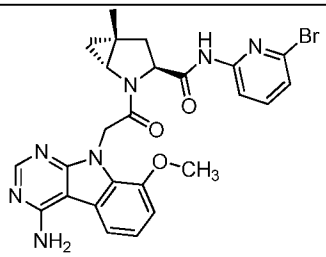
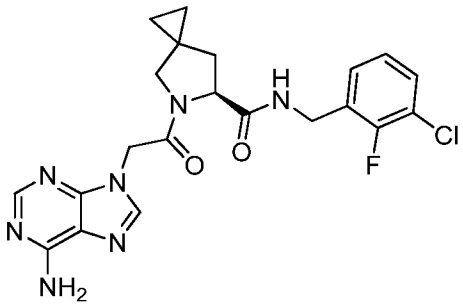
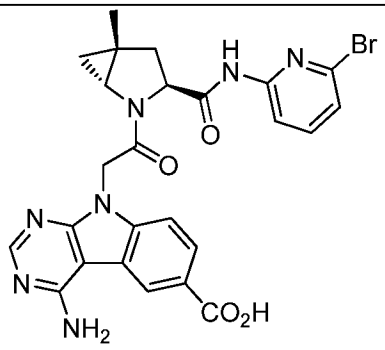
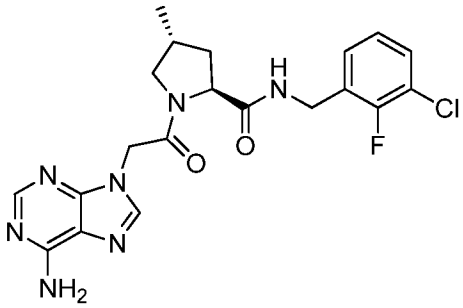
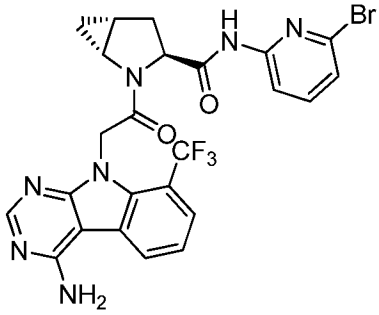
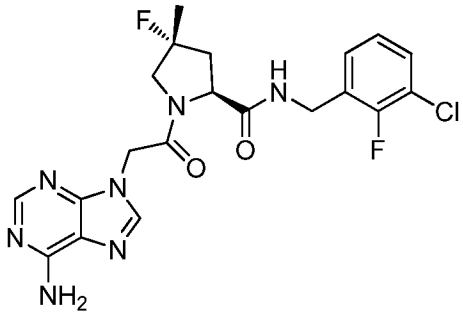
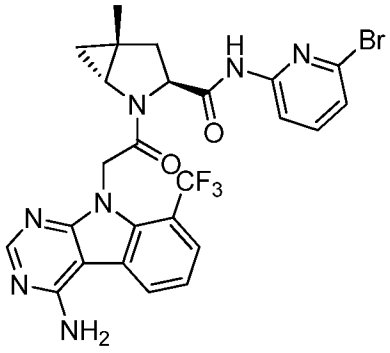
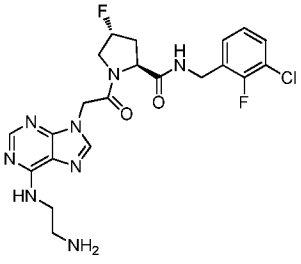
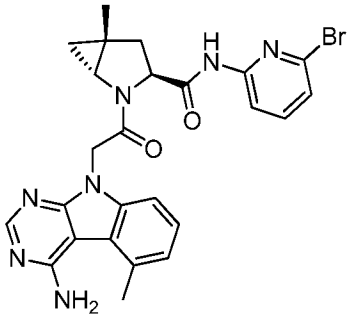
88f		**54g**	
89b		**44a**	
90d		**29f**	
91a		**22c и 22d**	 (+) и (-) изомер
92b		**33e**	

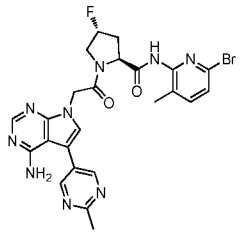
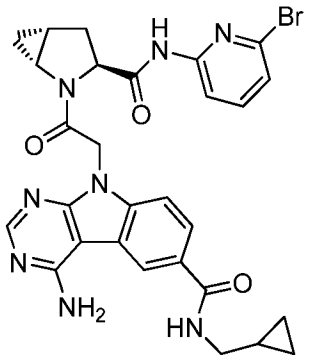
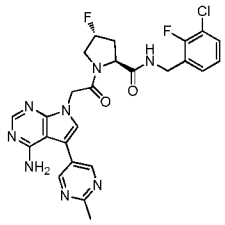
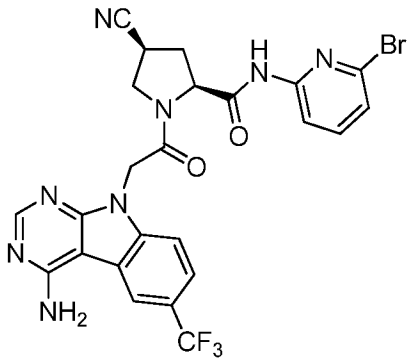
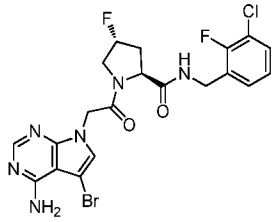
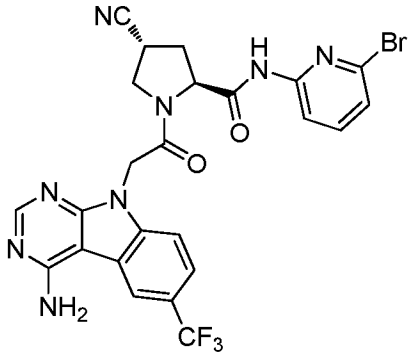
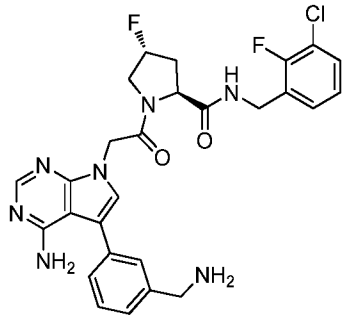
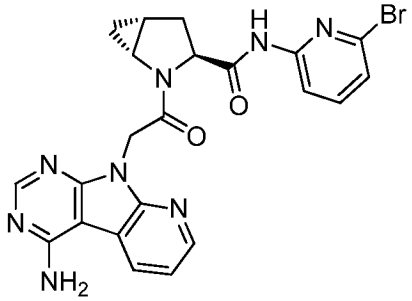
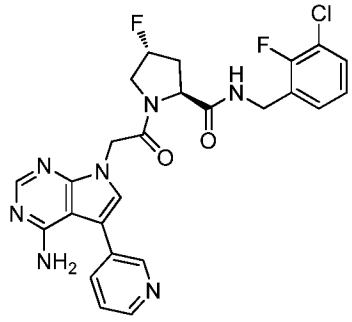
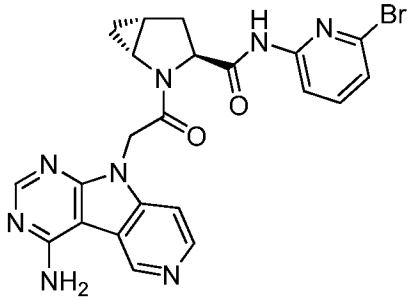
93a		**49c**	
94b		**58c**	
95c		**59c**	
96e		**17f**	
97b		**18a**	

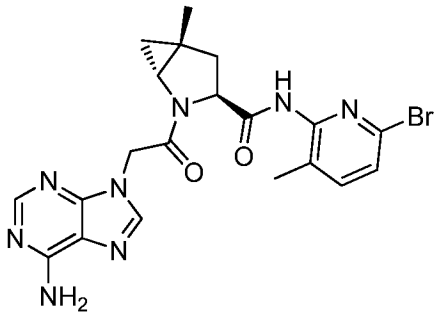
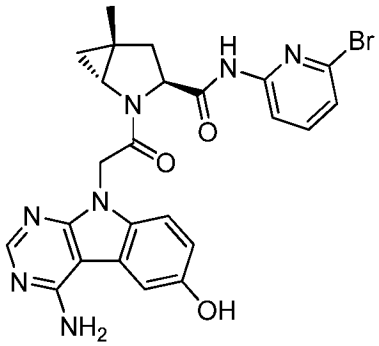
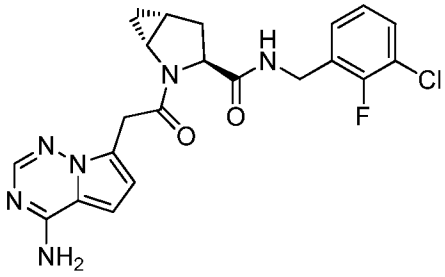
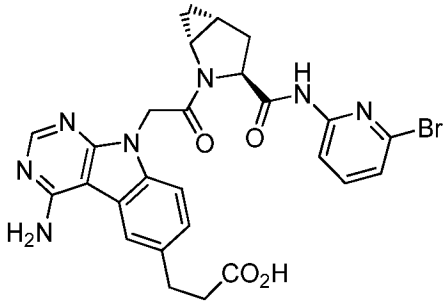
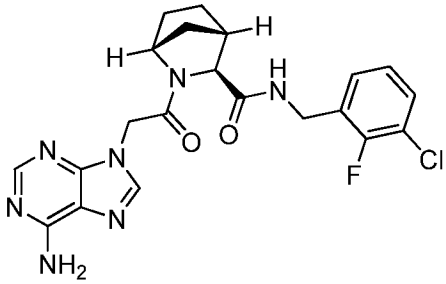
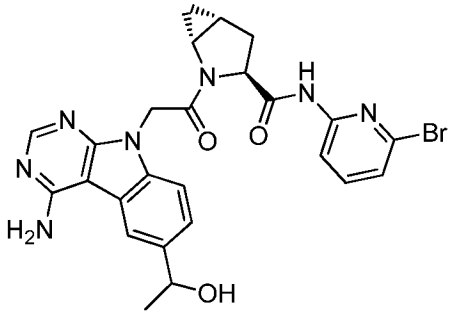
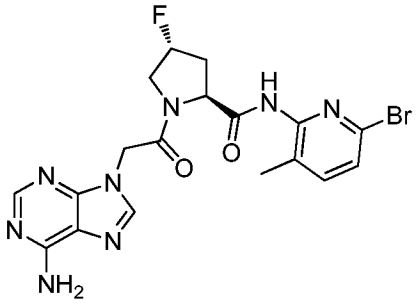
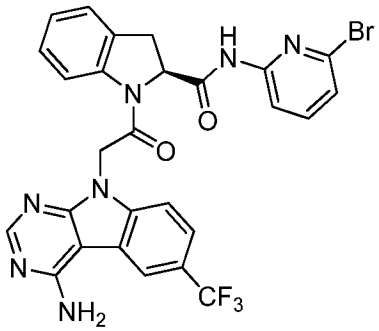
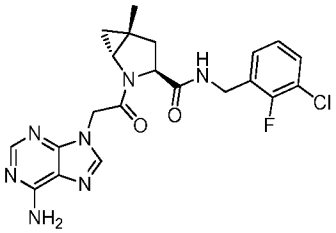
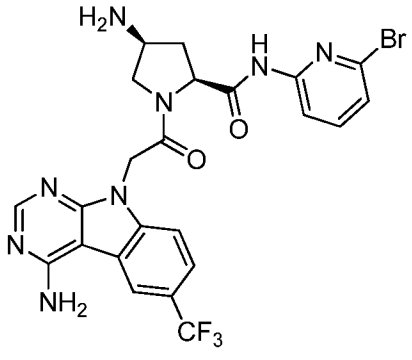
98b		**31f**	
99b		**60c**	
100b		**61a**	
101b		**129f**	
102b		**46g**	

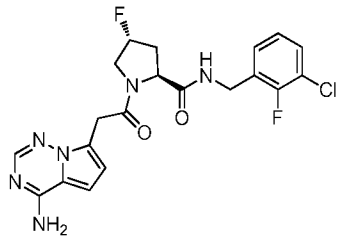
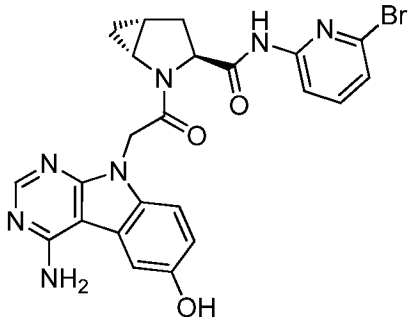
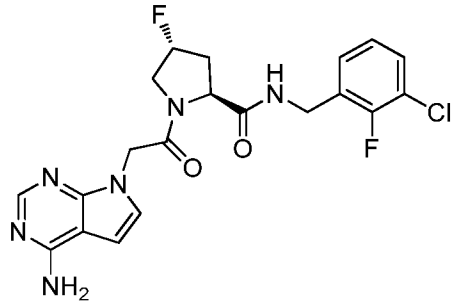
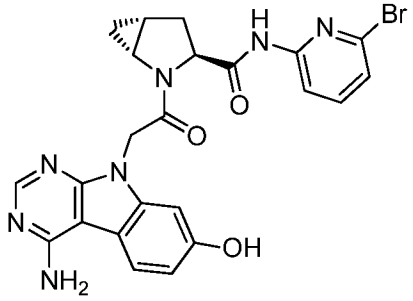
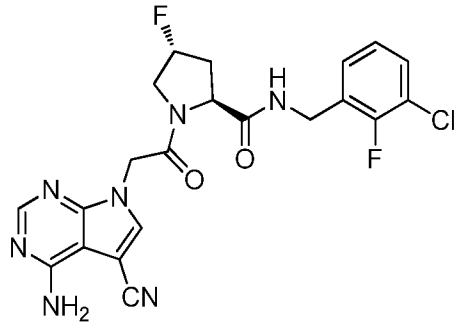
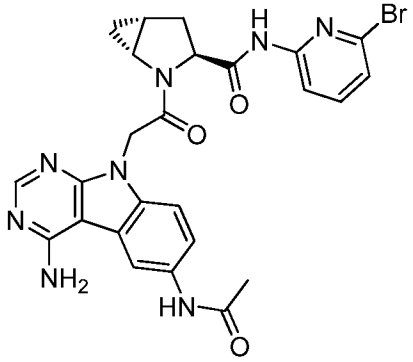
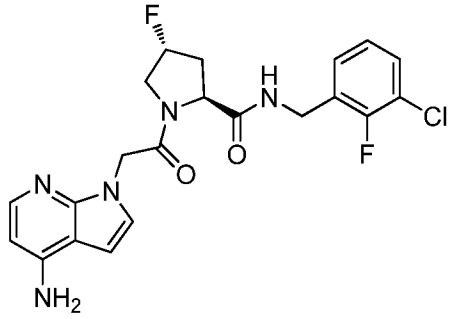
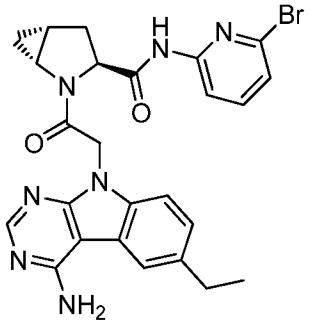
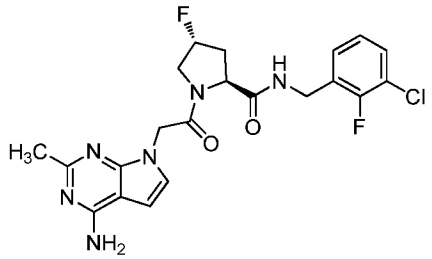
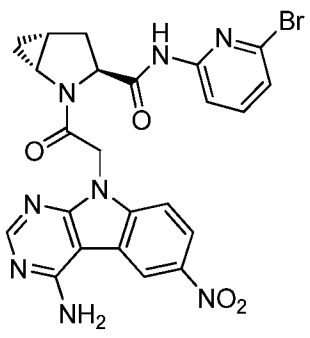
103b		**62c**	
104a		**63d**	
105b		**53d**	
111b		**55a**	
107b		**56g**	

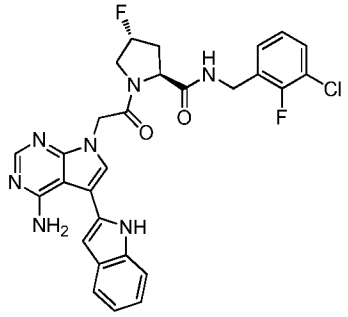
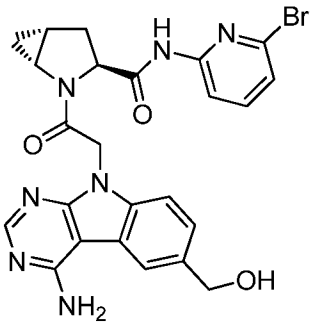
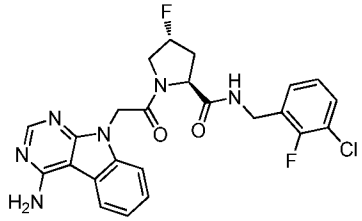
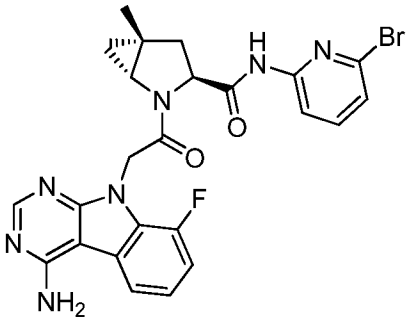
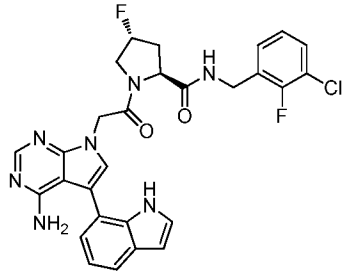
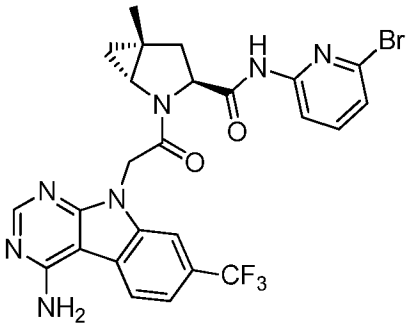
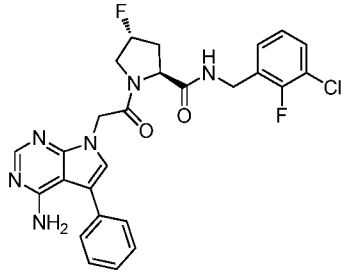
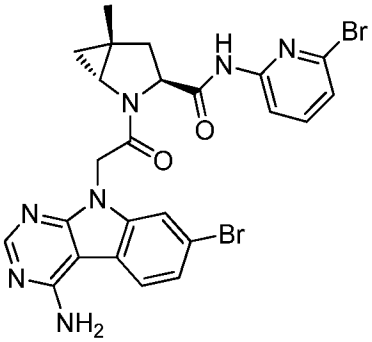
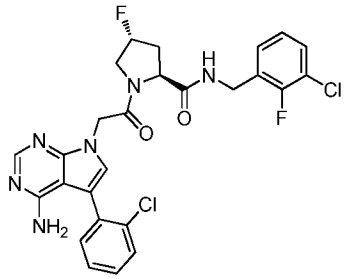
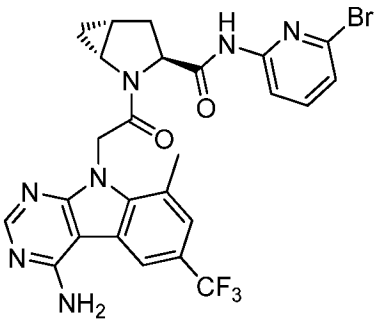
108b		**57g**	
109e		**159a**	
110d		**160a**	
106b		**171b**	
112b		**172a**	

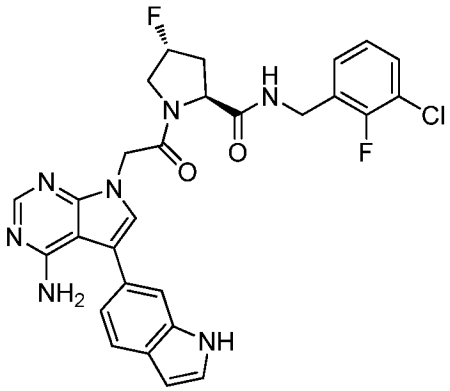
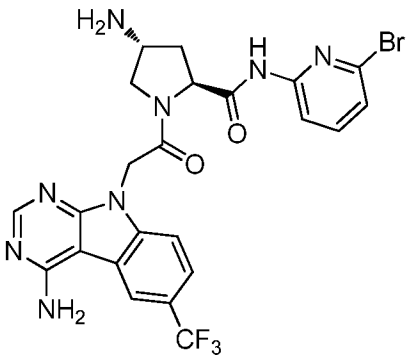
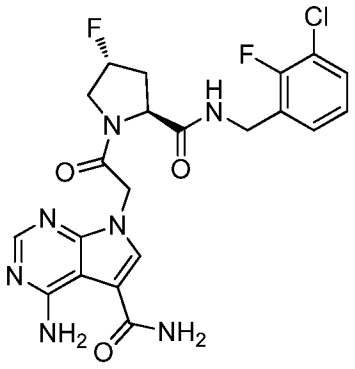
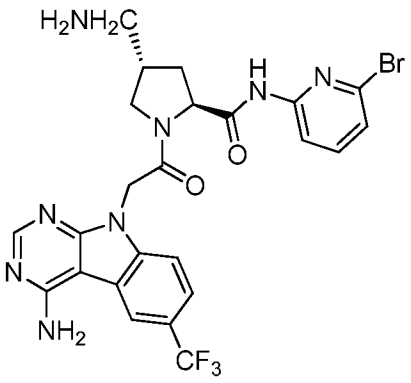
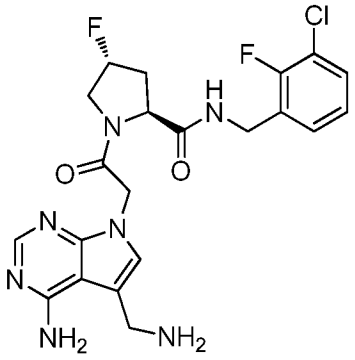
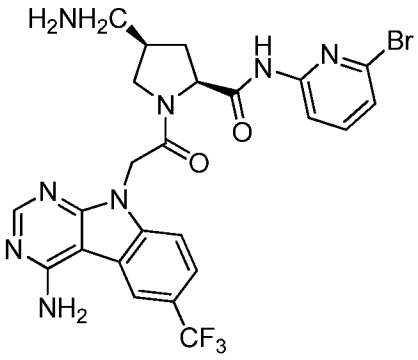
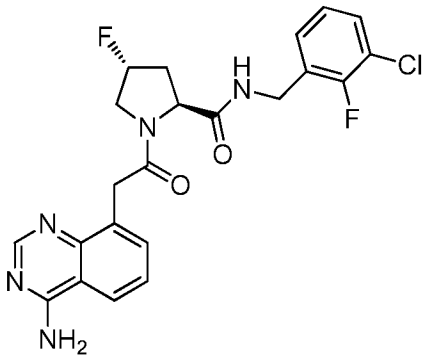
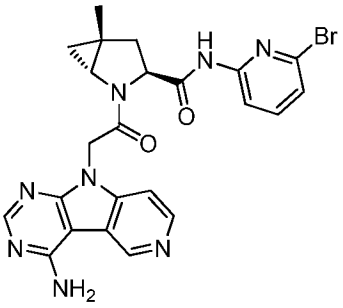
119a		**173a**	
120c		**161a**	
121d		**174g**	
122c		**175a**	
123g		**176a**	

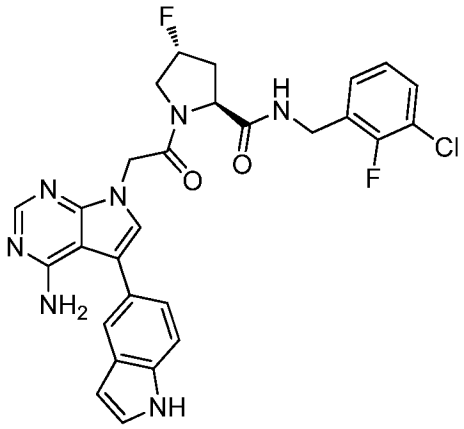
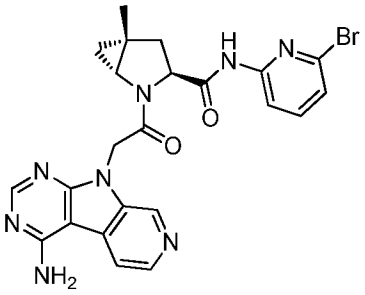
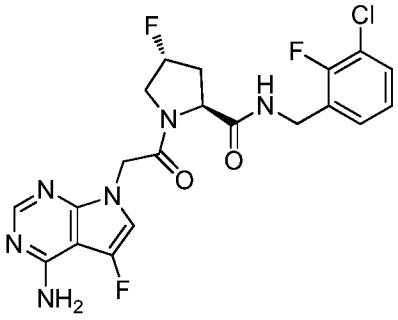
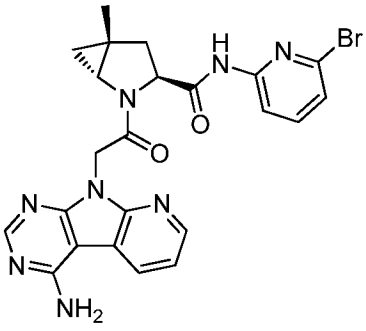
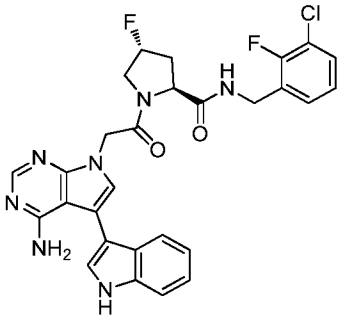
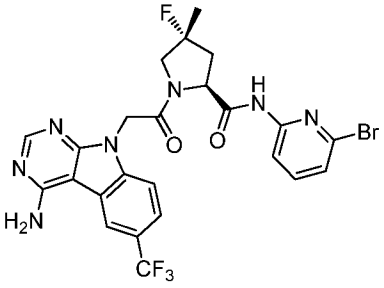
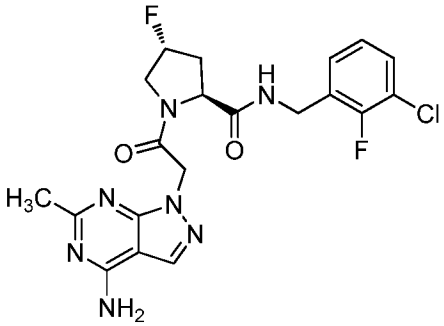
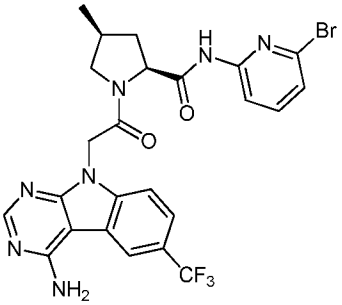
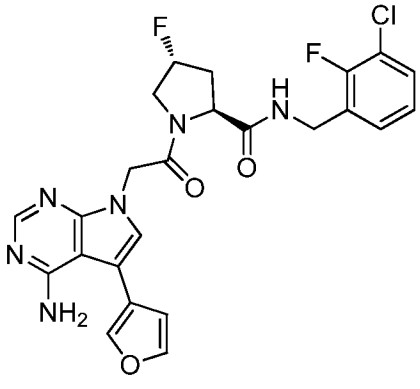
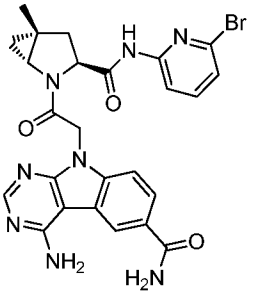
118a		**169f**	
117d		**177d**	
116b		**178d**	
115e		**162g**	
114f		**163g**	

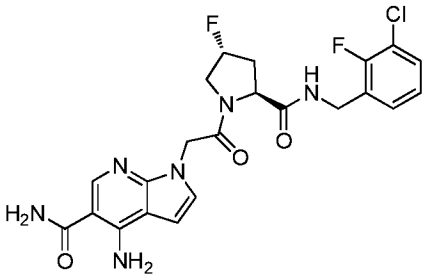
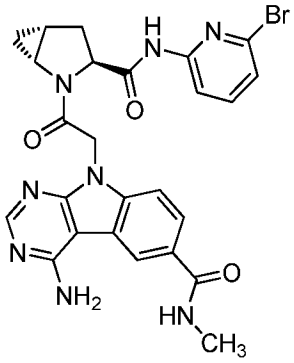
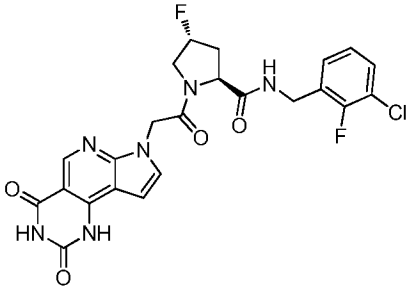
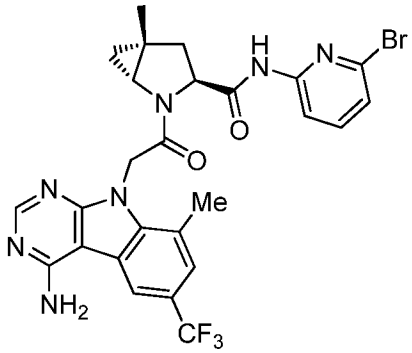
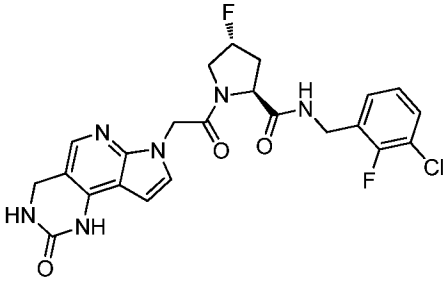
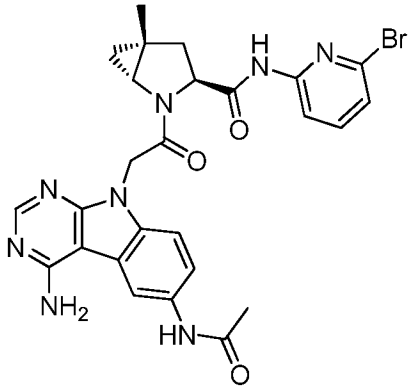
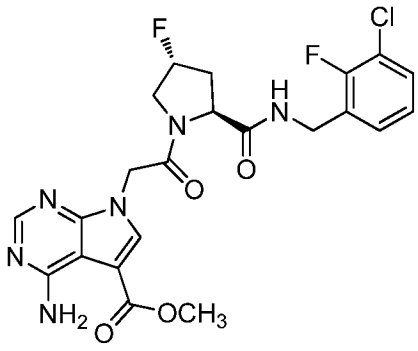
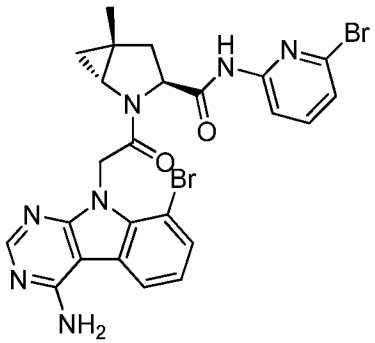
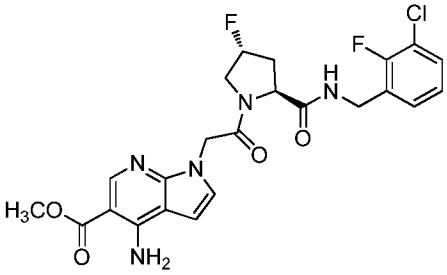
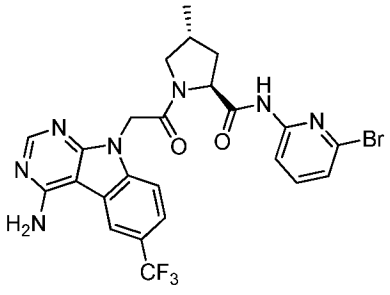
113a		**164a**	
66b		**165a**	
124b		**170c**	
68a		**179d**	
67c		**180e**	

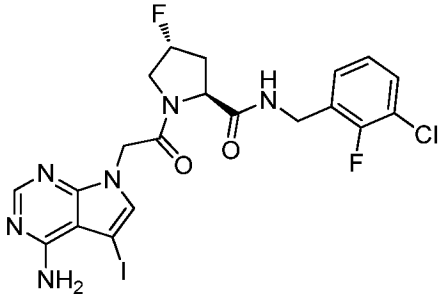
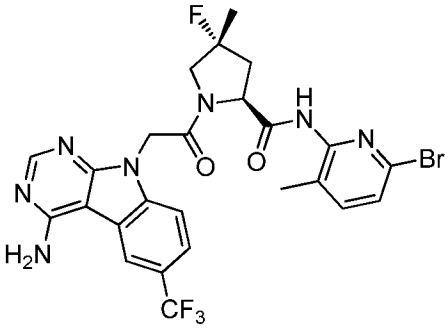
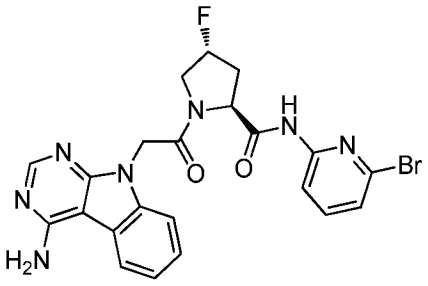
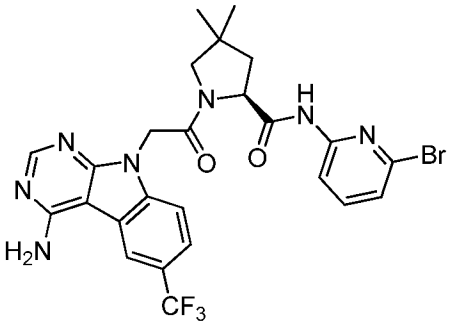
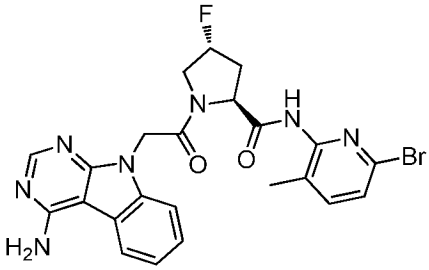
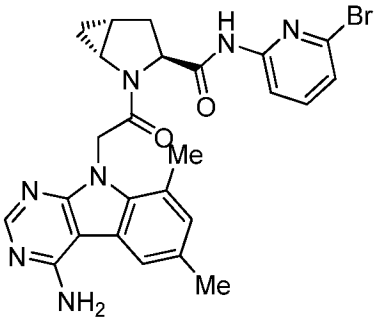
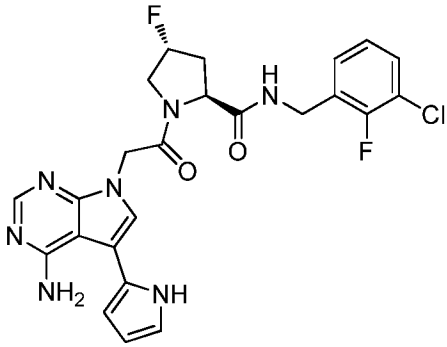
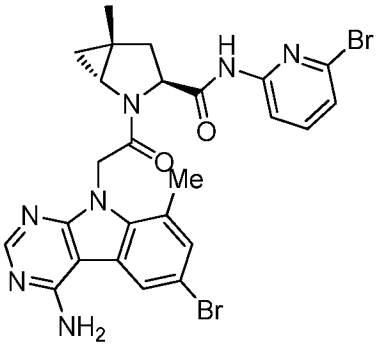
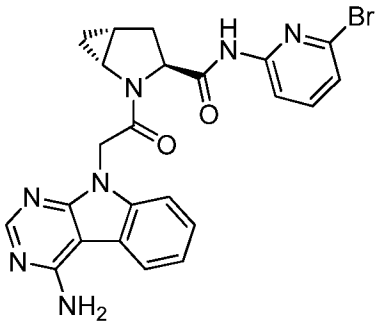
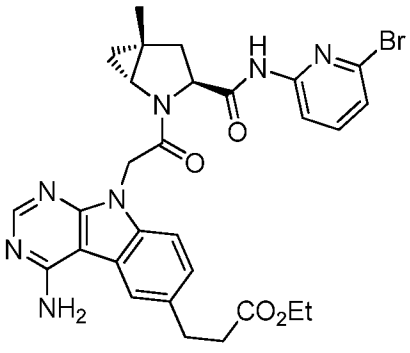
65a		**166a**	
64a		**167a**	
130e		**168g**	
131e		**187c**	
132d		**188g**	

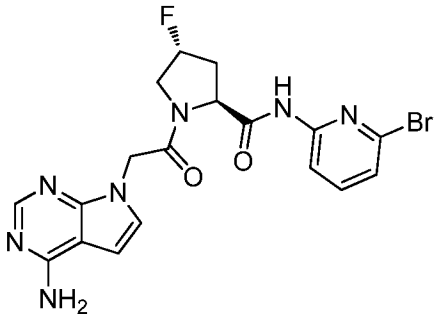
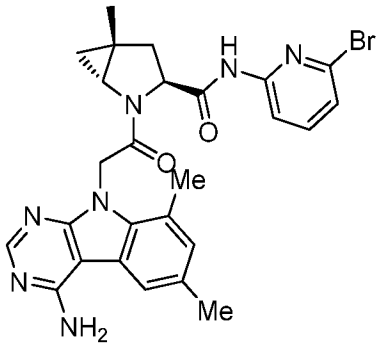
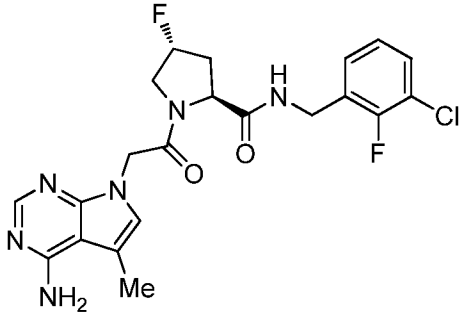
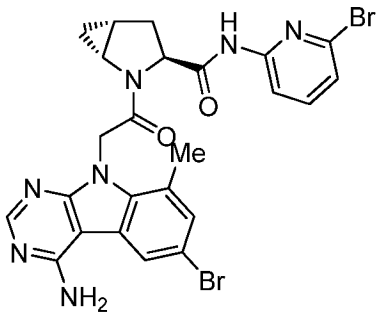
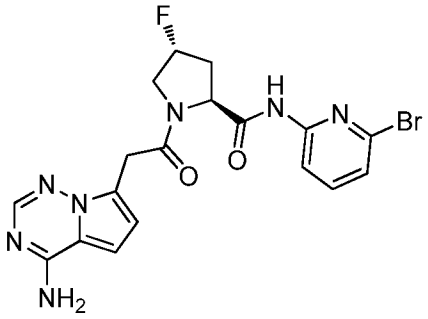
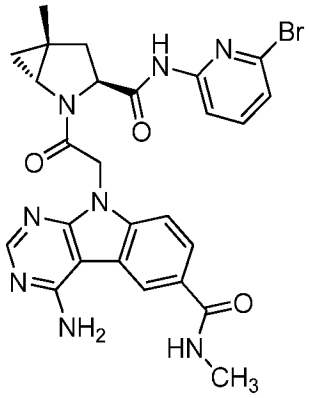
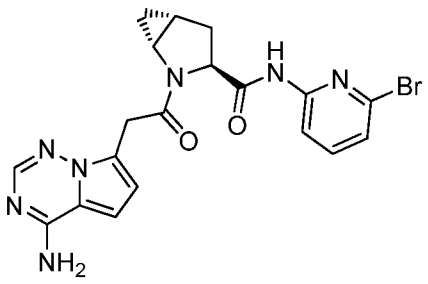
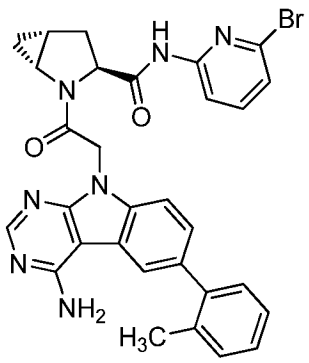
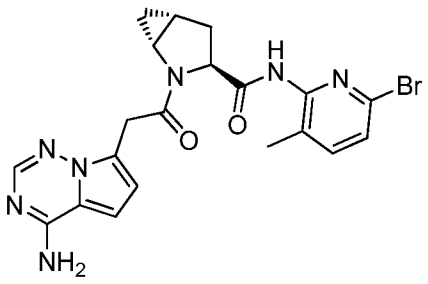
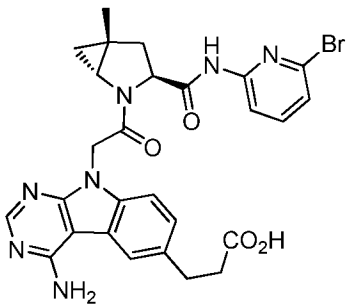
133b		**195e**	
20a		**198a**	
134b		**199a**	
135a		**200a**	
136a		**194a**	

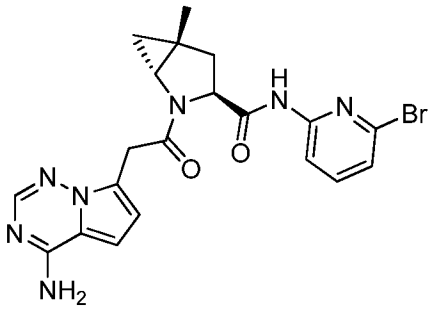
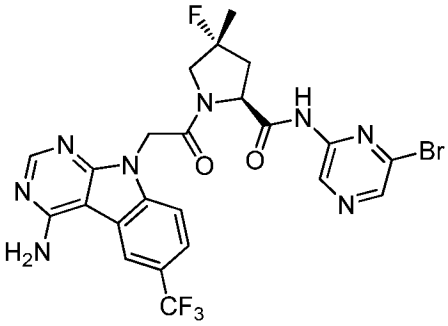
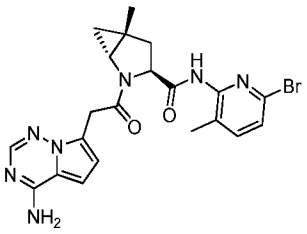
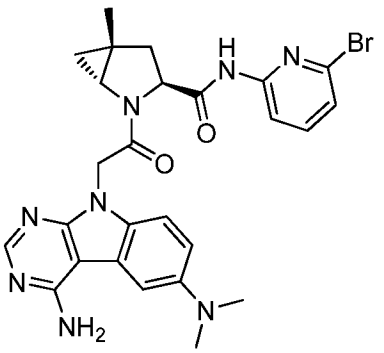
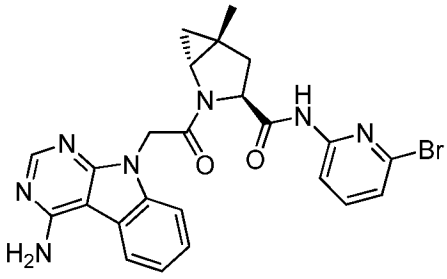
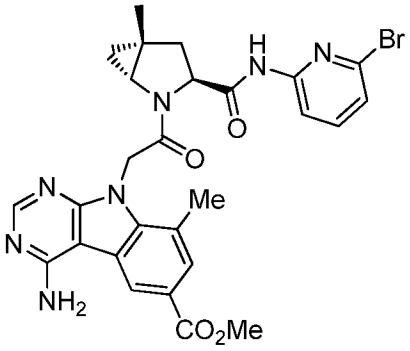
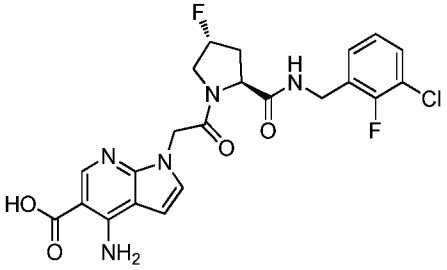
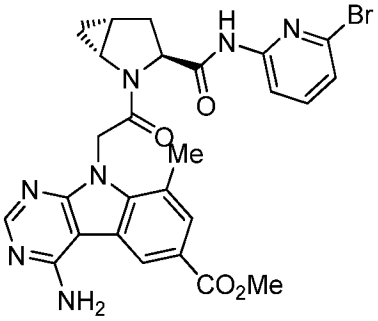
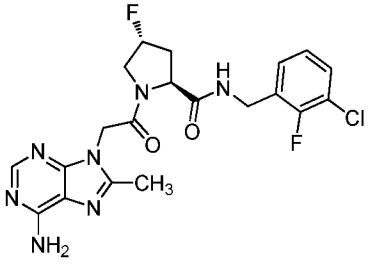
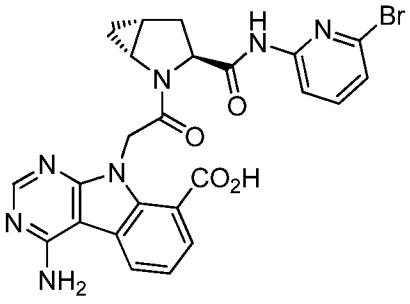
137b		**201e**	
140a		**211e**	
141a		**212e**	
138d		**181a**	

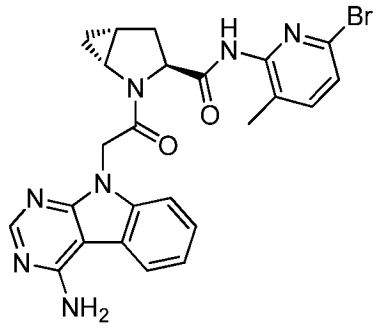
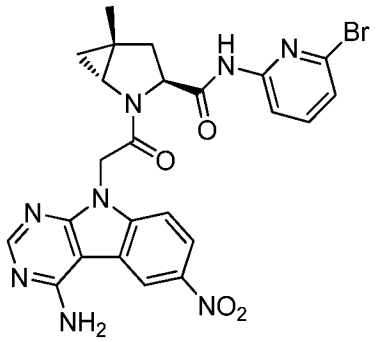
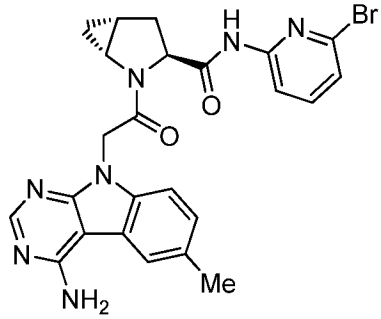
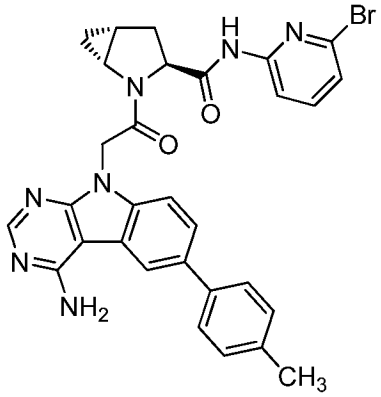
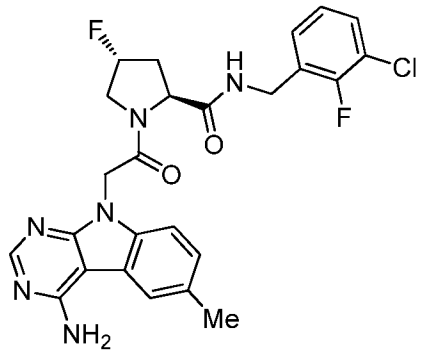
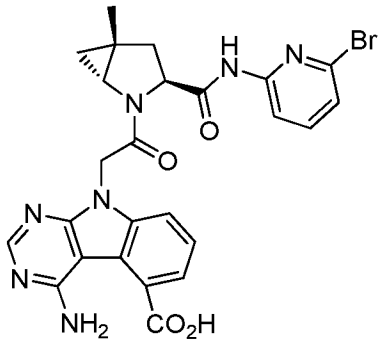
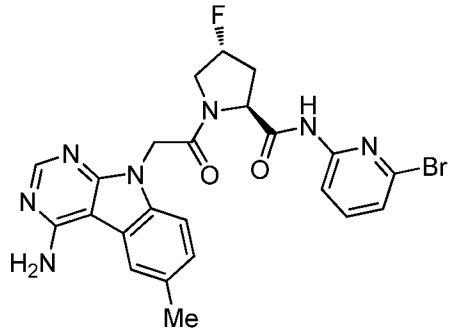
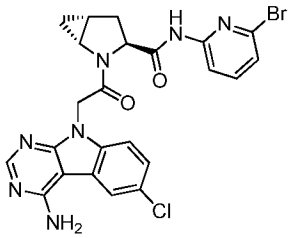
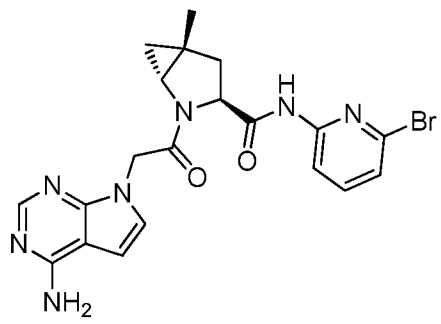
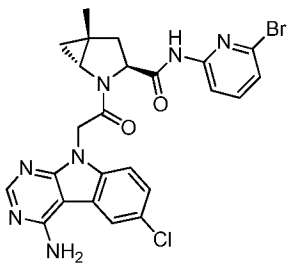
139b		**182a**	
125d		**183a**	
126f		**207b**	
142d		**208d**	
143d		**203a**	

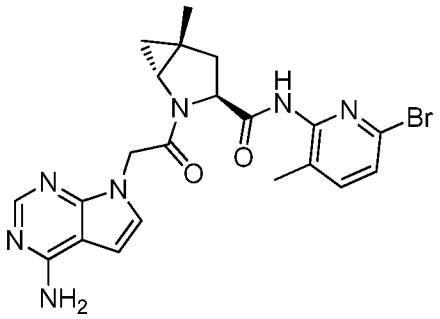
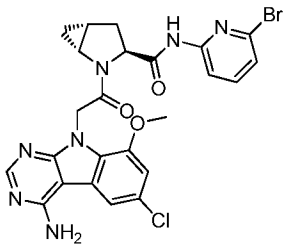
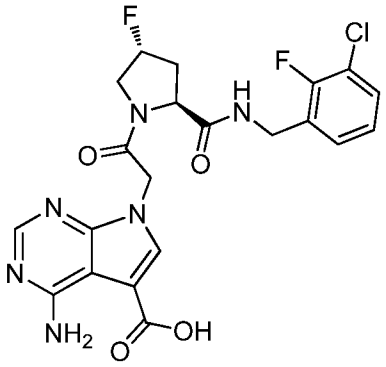
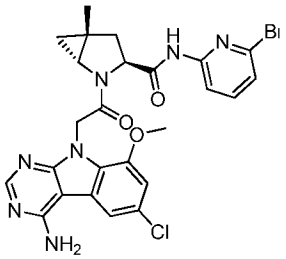
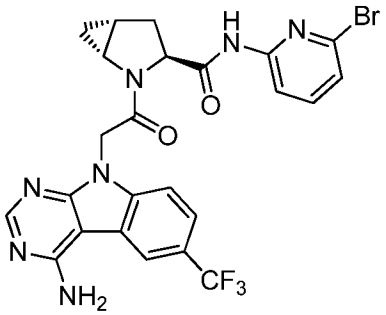
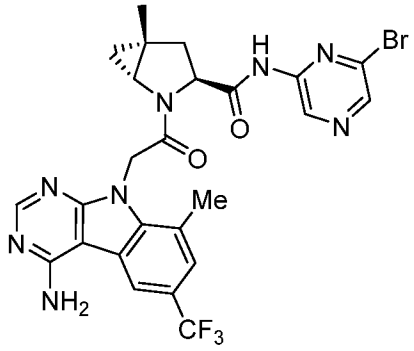
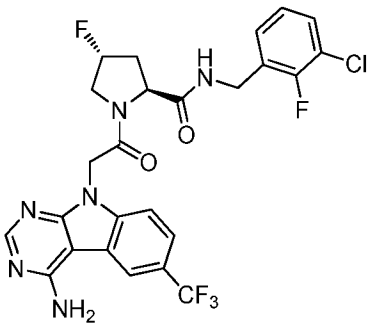
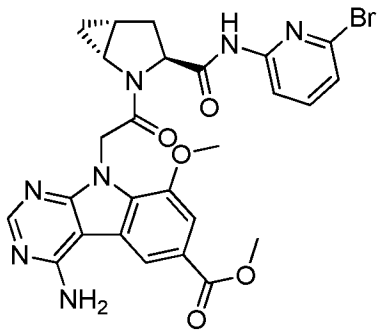
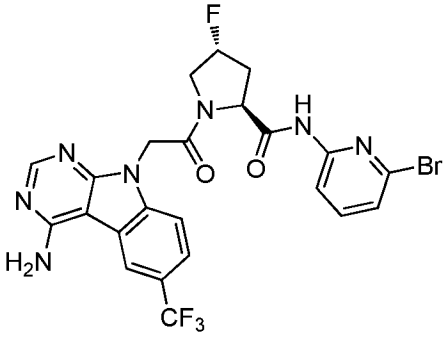
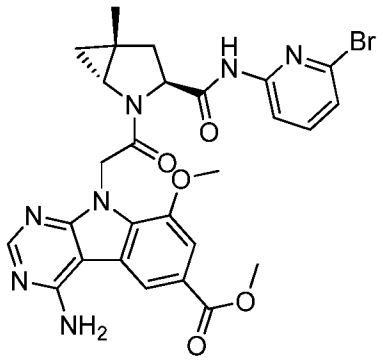
144g		**204a**	
145a		**184g**	
235a		**185a**	
146a		**186a**	
147a		**206c**	

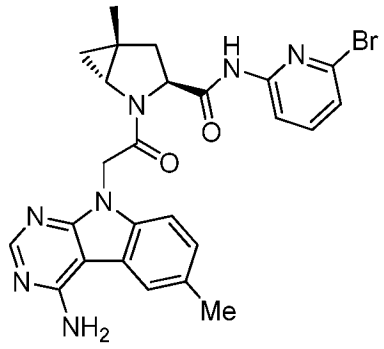
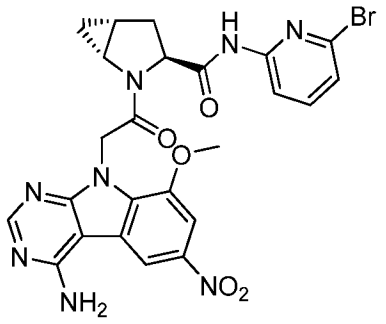
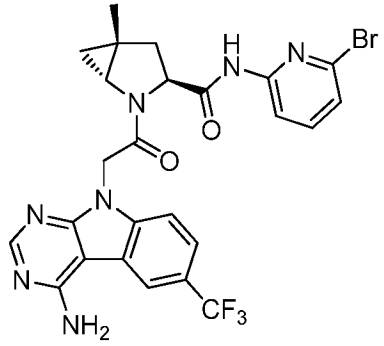
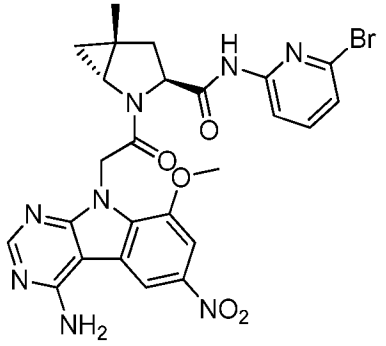
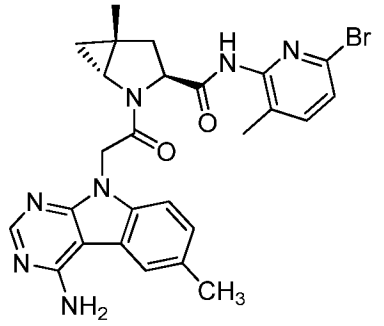
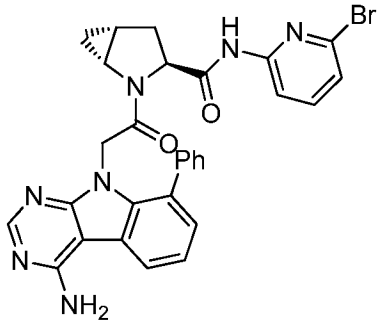
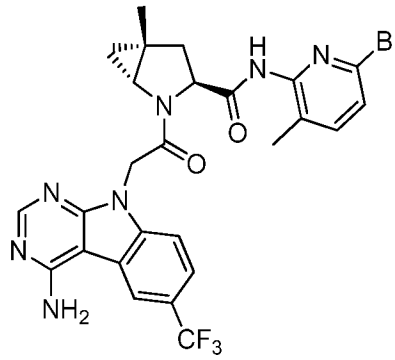
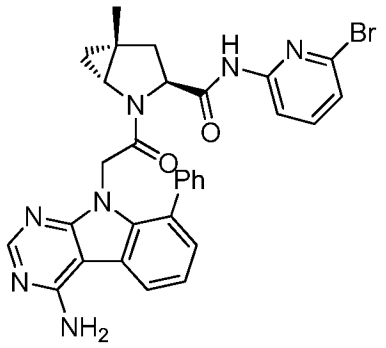
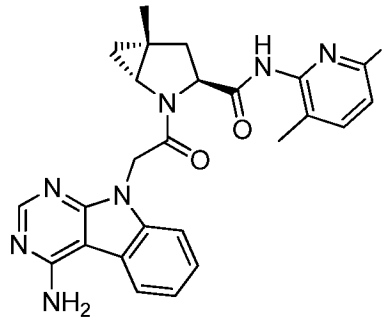
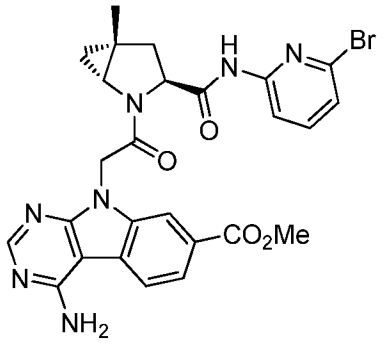
148d		**209b**	
19a		**210d**	
3b		**189g**	
149b		**193a**	
4b		**190a**	

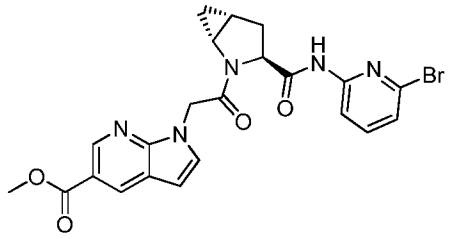
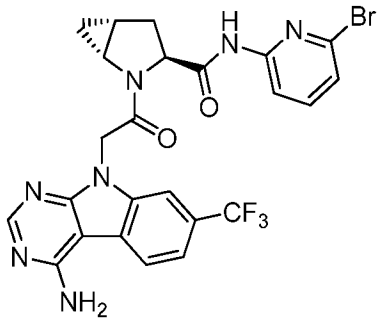
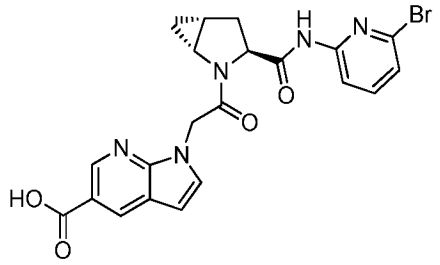
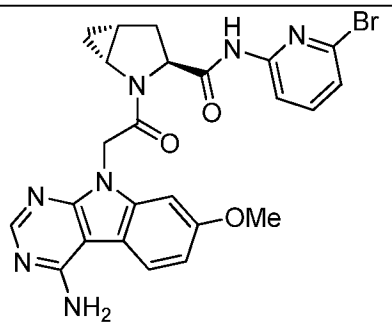
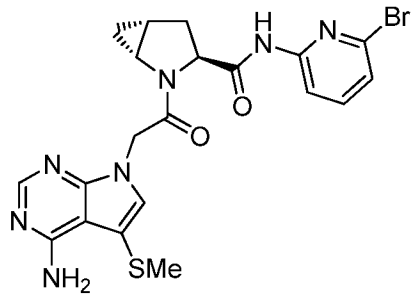
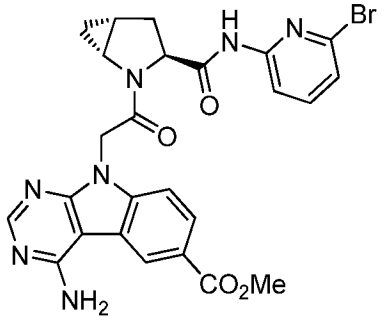
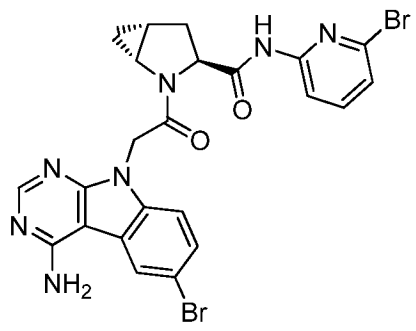
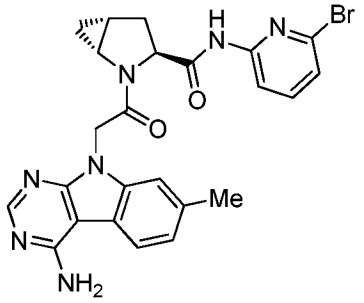
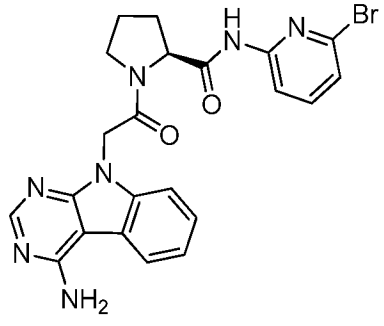
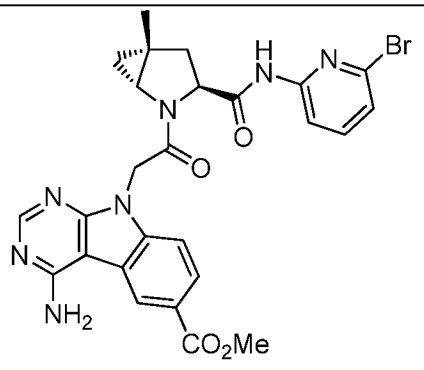
5e		**191a**	
150d		**192g**	
69a		**196d**	
70a		**197c**	
2d		**214b**	

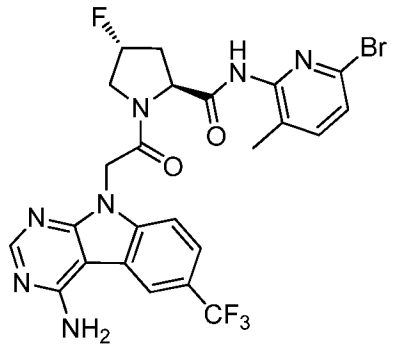
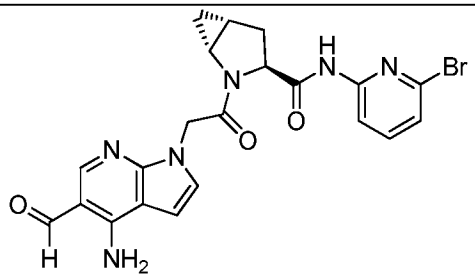
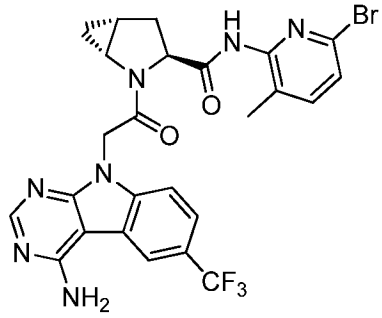
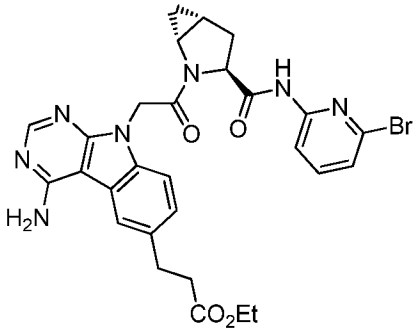
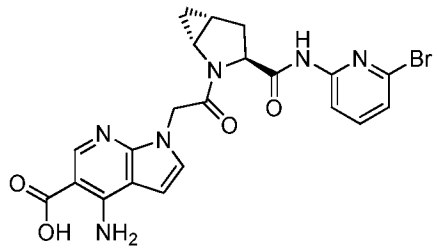
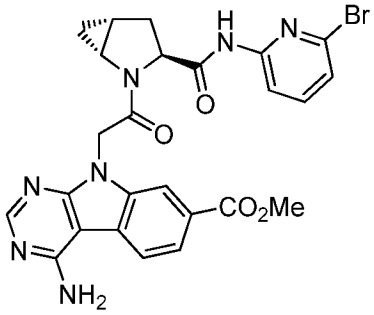
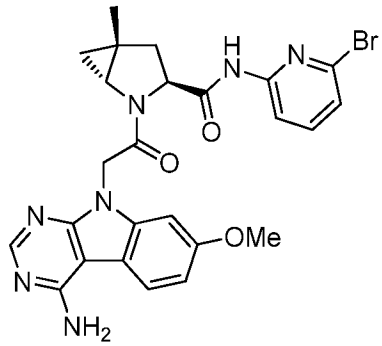
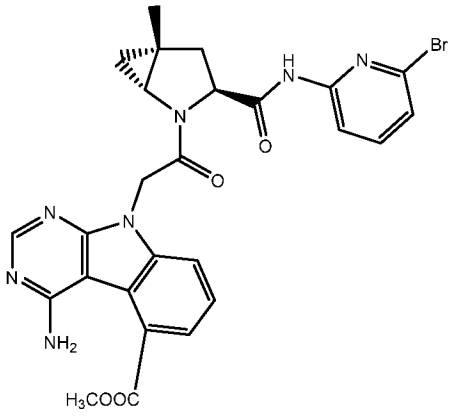
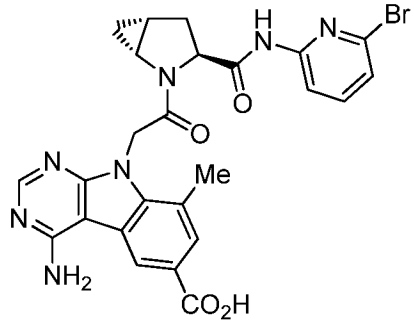
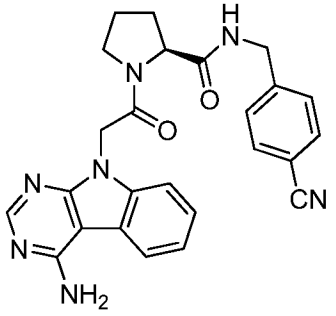
71a		**213d**	
72a		**215g**	
9a		**216g**	
151a		**217a**	
152d		**220a**	

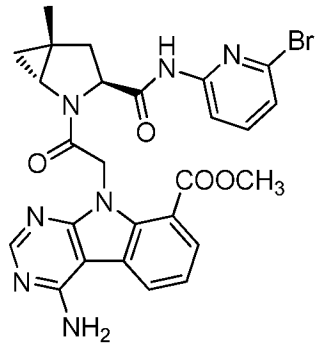
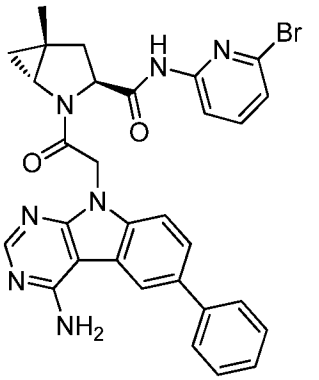
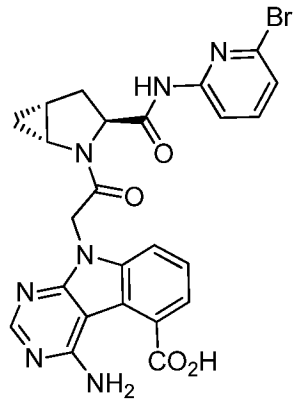
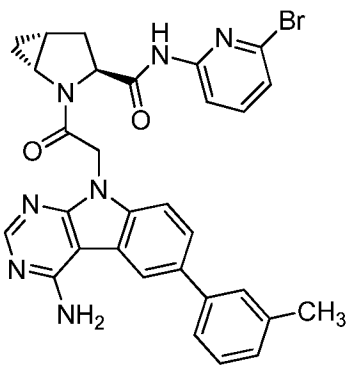
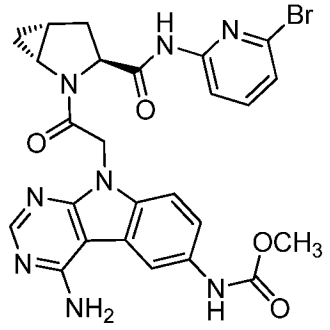
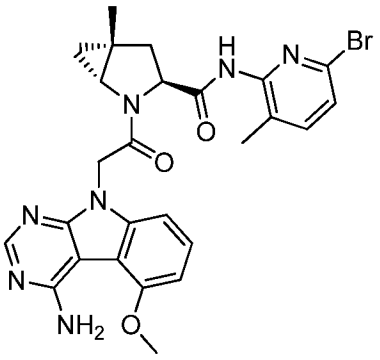
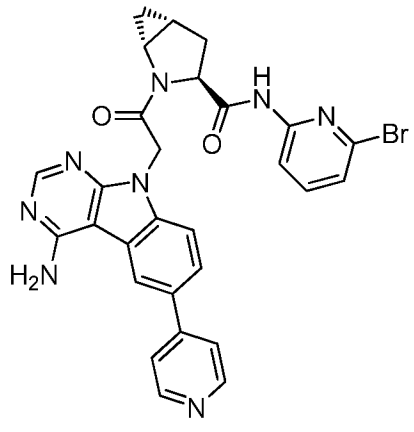
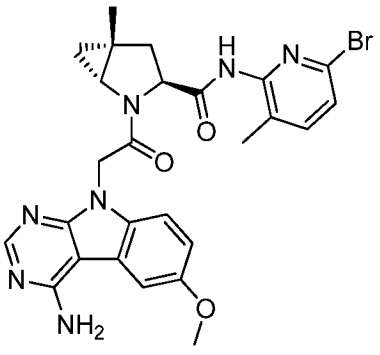
1e		**202a**	
6e		**205c**	
7b		**222a**	
21a		**236f**	
73a		**237a**	

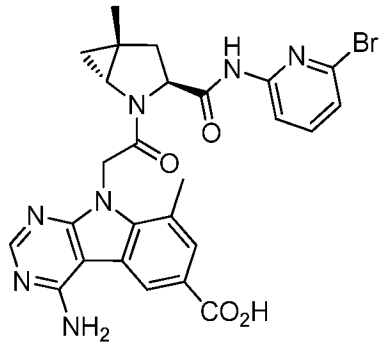
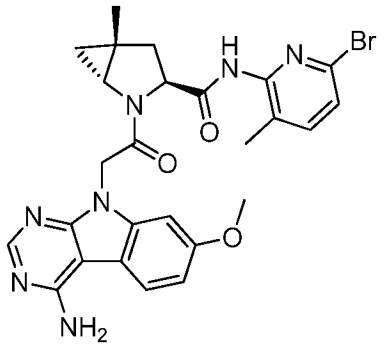
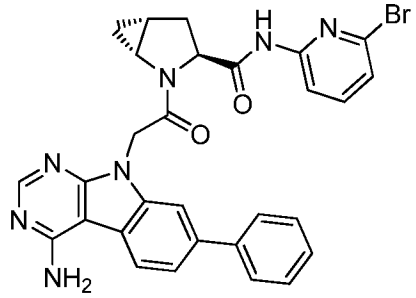
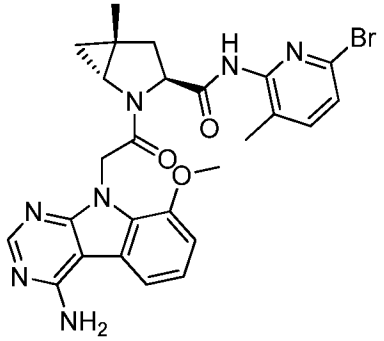
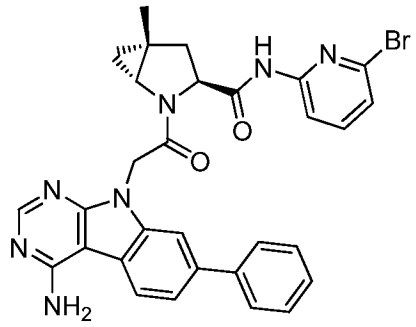
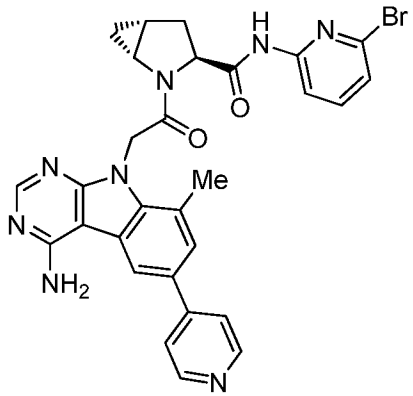
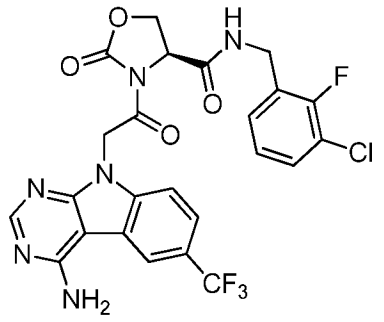
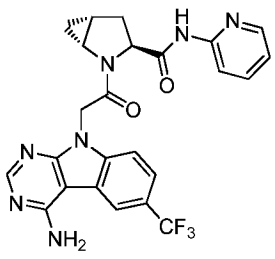
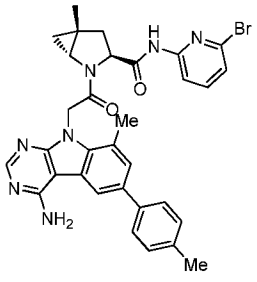
74a		**238g**	
153a		**239a**	
27a		**296a**	
25a		**240g**	
26a		**241g**	

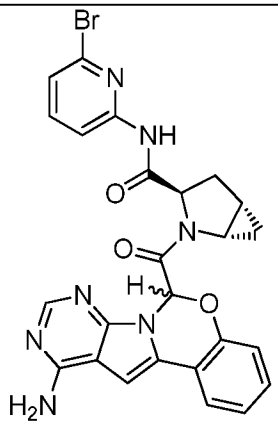
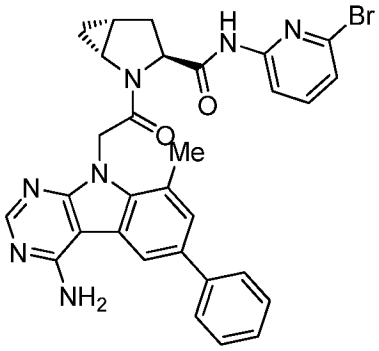
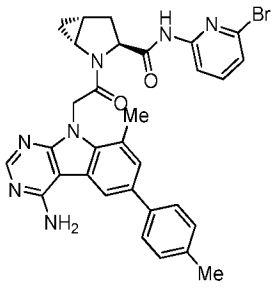
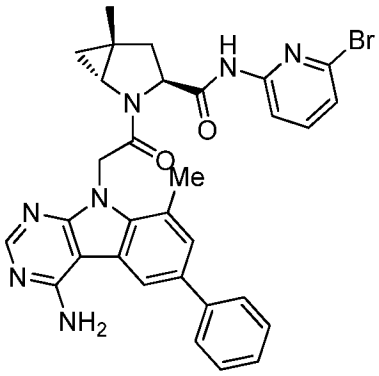
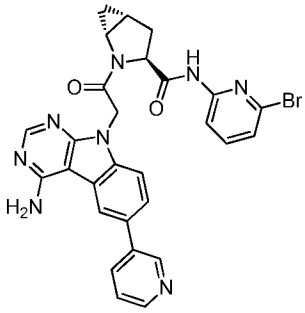
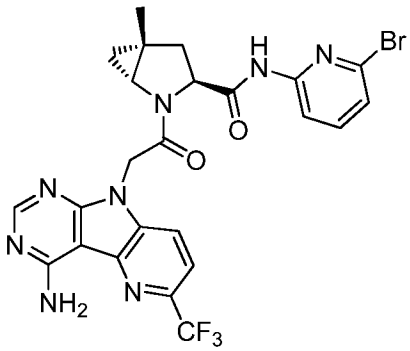
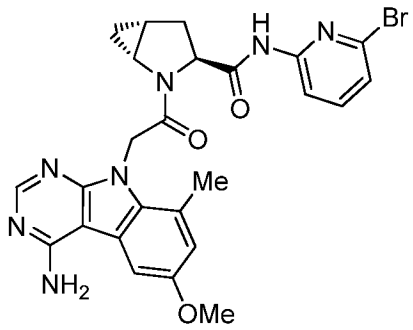
8b		**242a**	
28a		**243a**	
10b		**244d**	
11f		**245a**	
12a		**42a**	

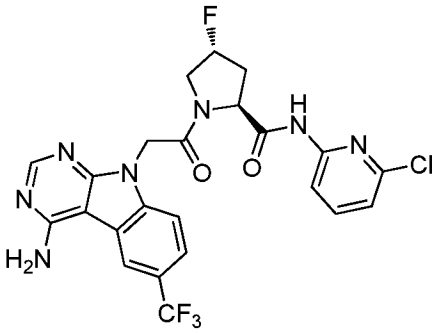
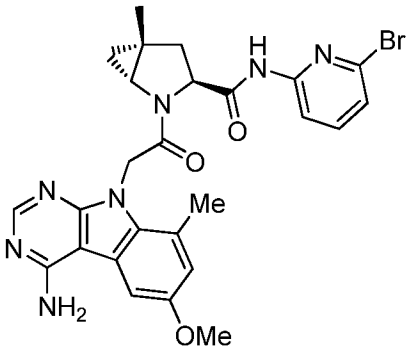
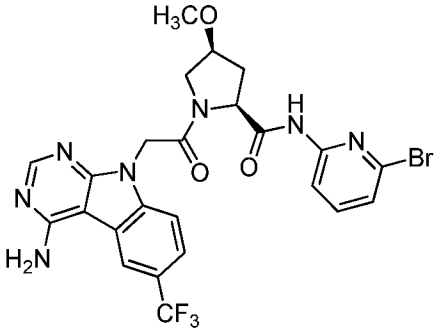
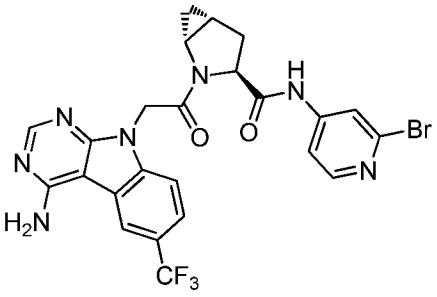
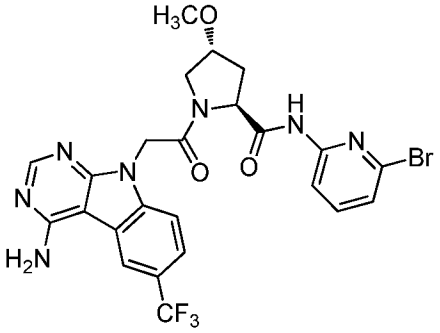
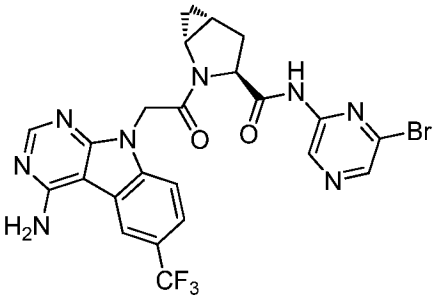
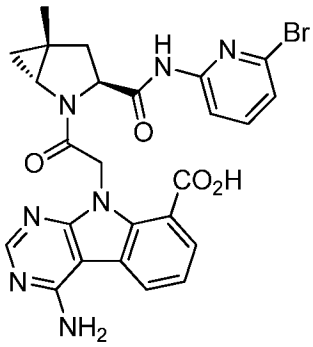
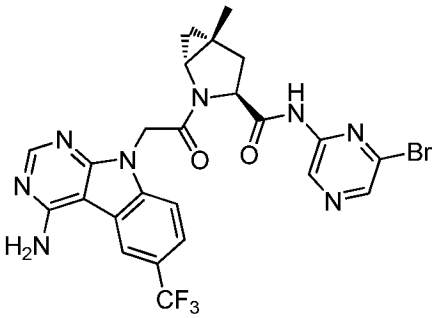
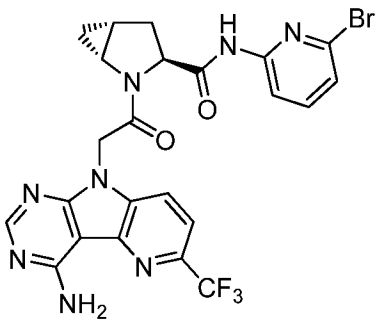
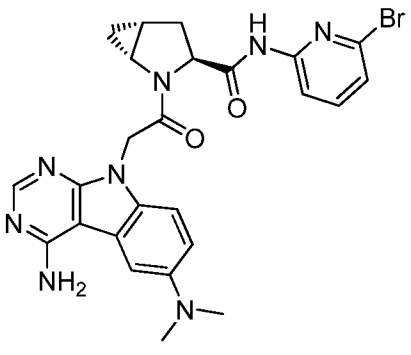
127d		**16e**	
128a		**36e**	
154e		**39f**	
34e		**23f**	
13b		**40a**	

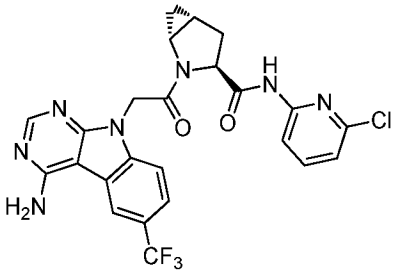
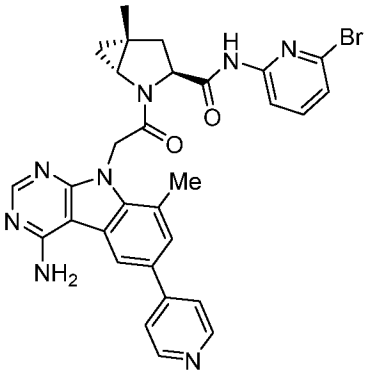
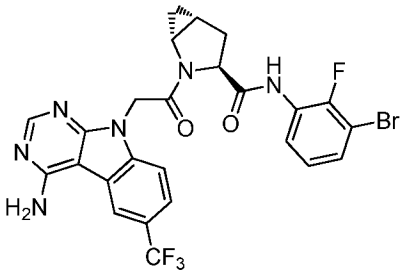
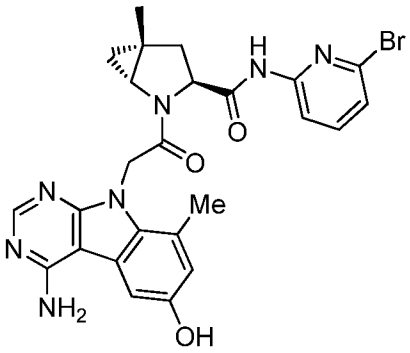
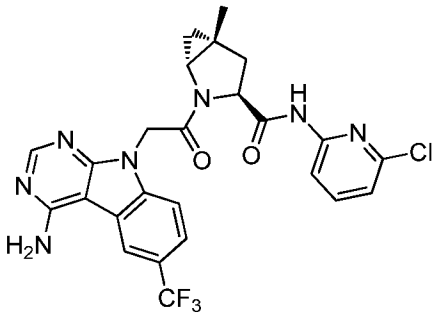
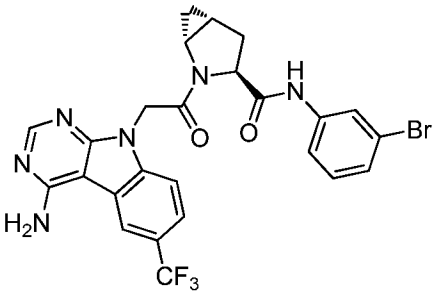
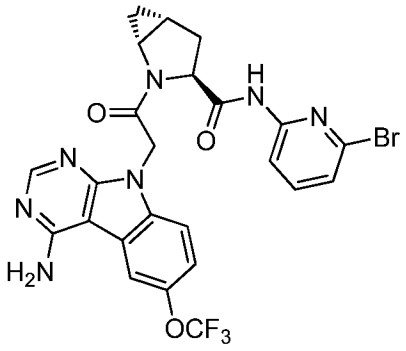
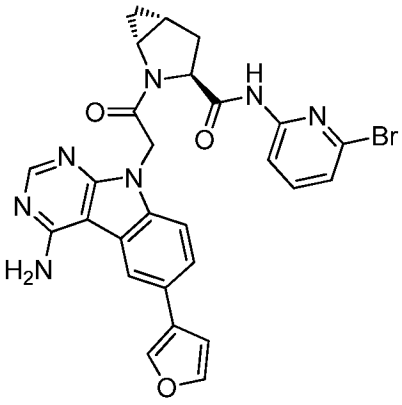
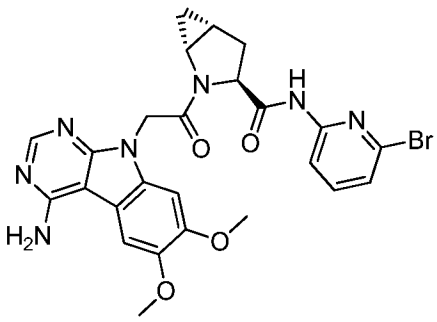
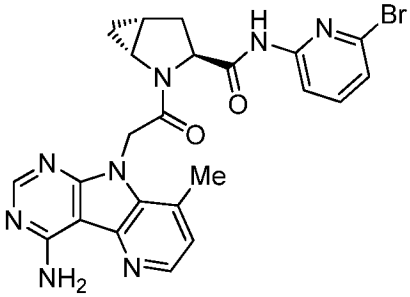
14a		**156e**	
15a		**45d**	
155f		**41f**	
37a		**221c**	
218a		**250b**	

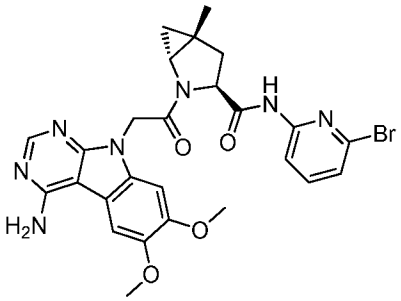
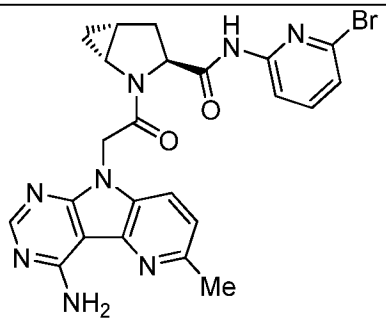
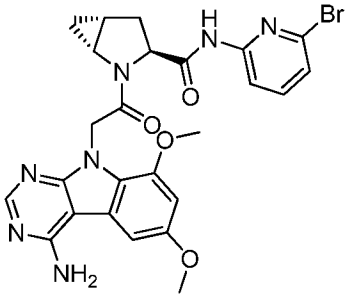
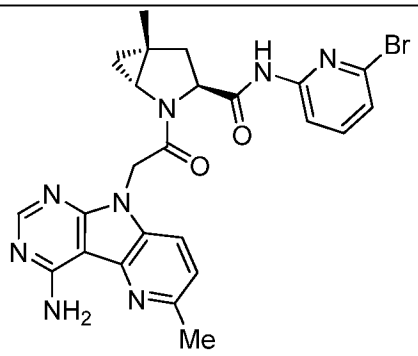
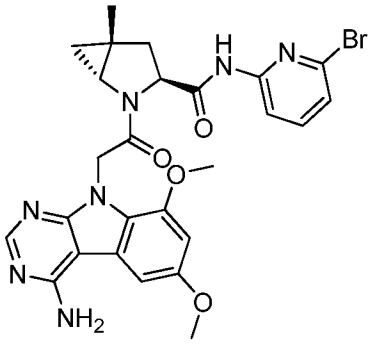
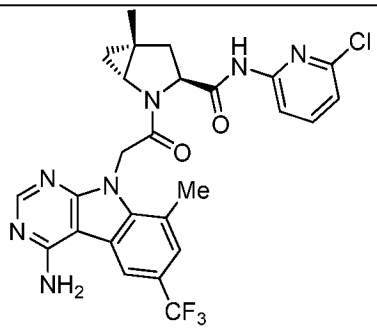
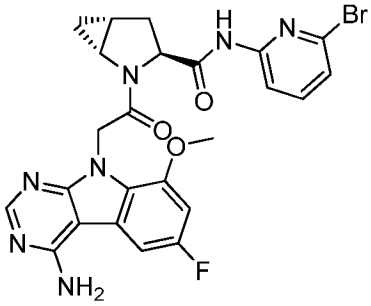
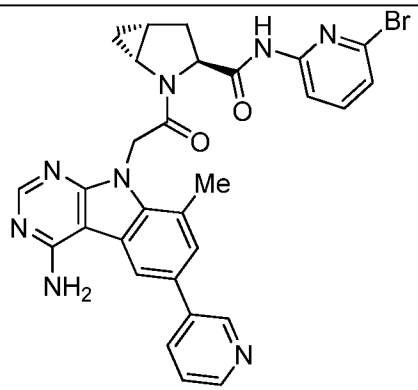
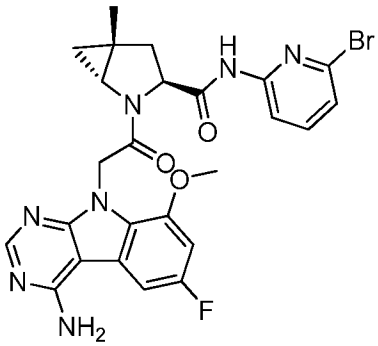
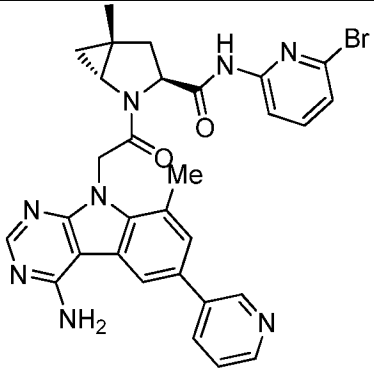
223a		**270a**	
224b		**271c**	
225e		**249a**	
226c		**252a**	

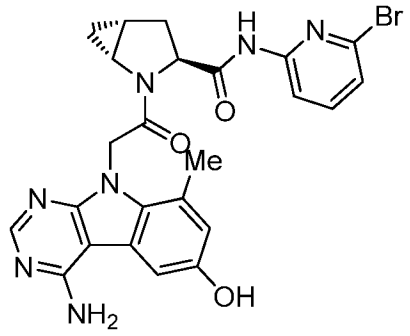
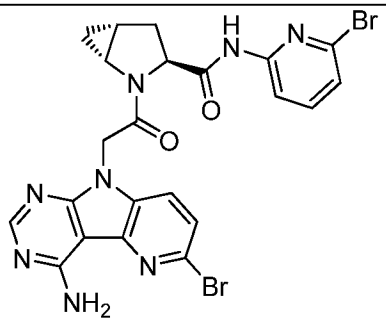
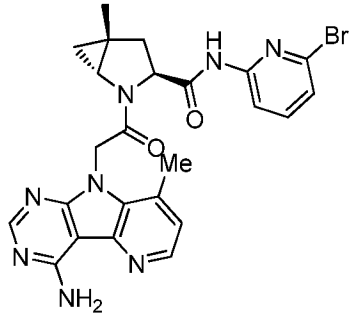
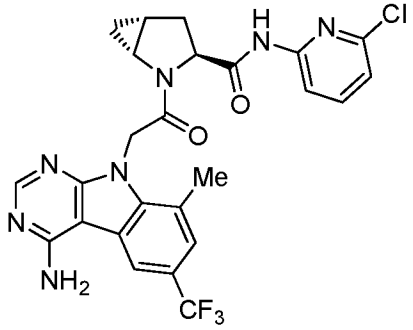
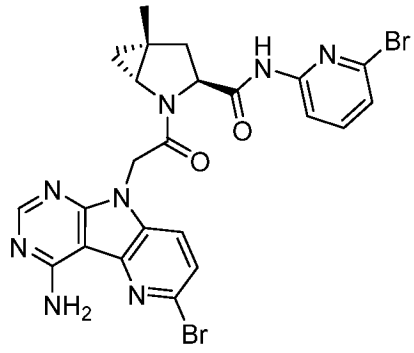
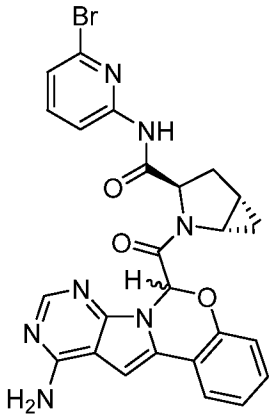
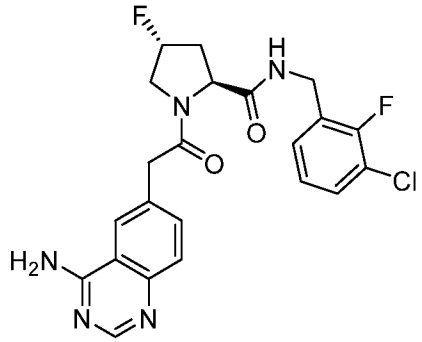
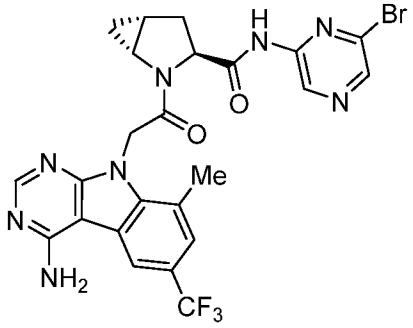
219a		**253a**	
227c		**254a**	
228a		**263c**	
251f		**272c**	
233h		**255c**	

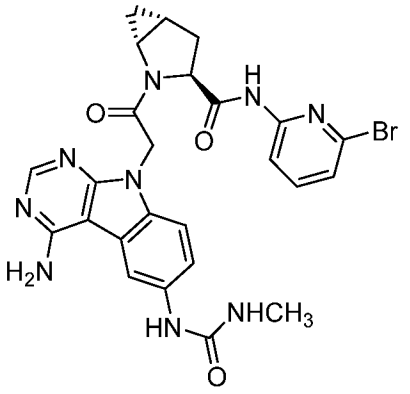
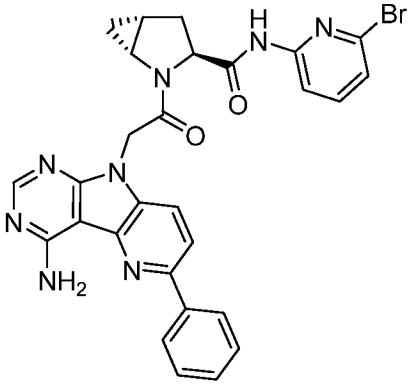
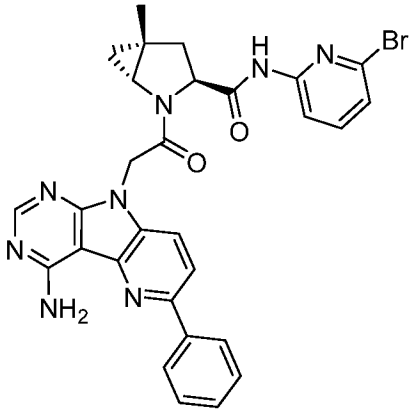
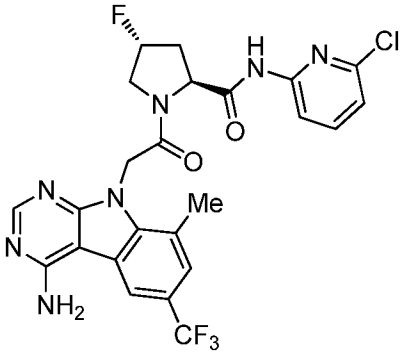
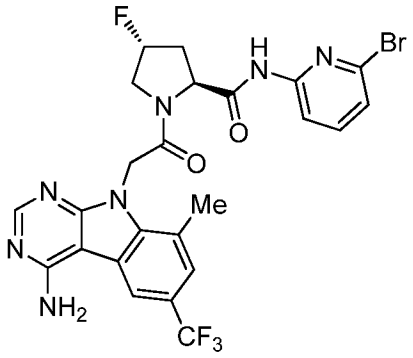
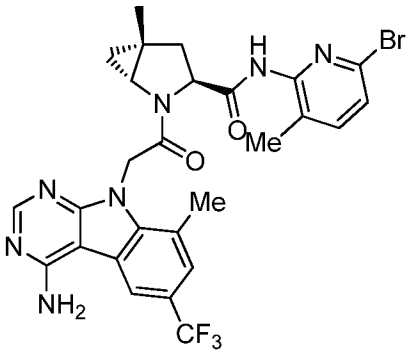
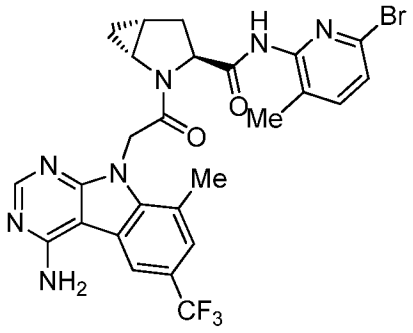
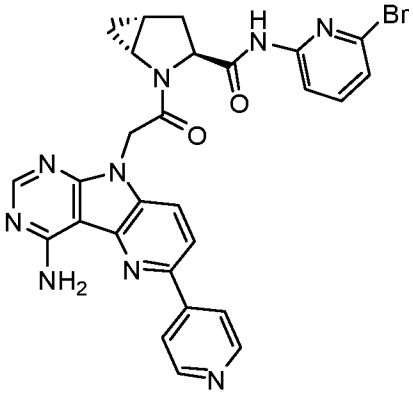
			
229c		**256a**	
230a		**273c**	
231g		**257g**	

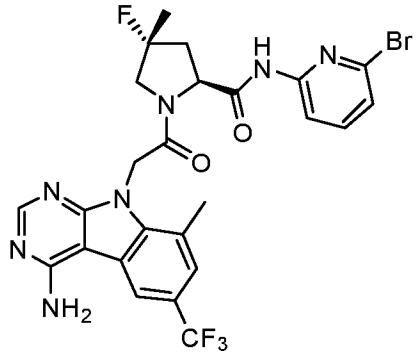
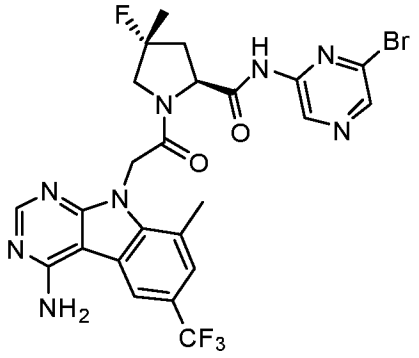
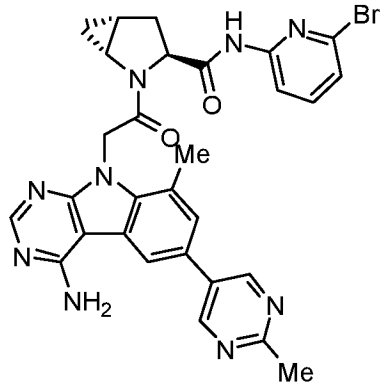
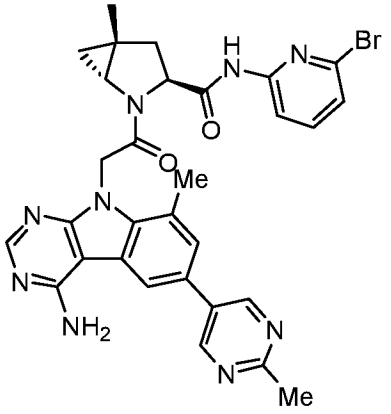
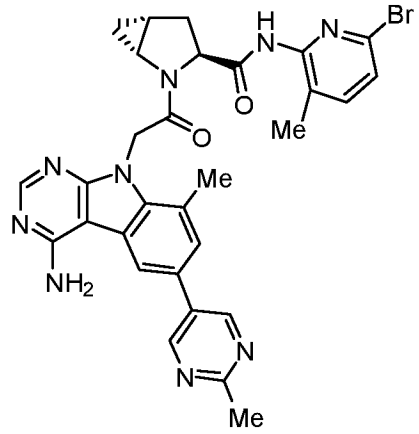
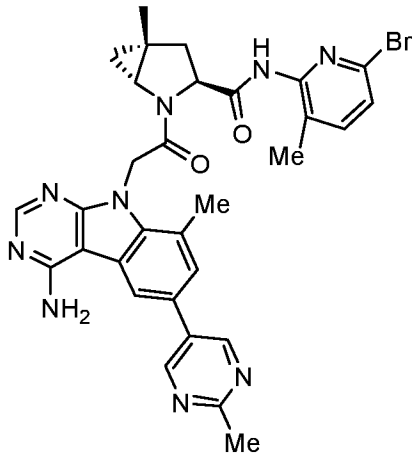
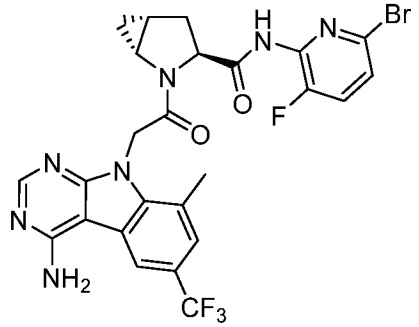
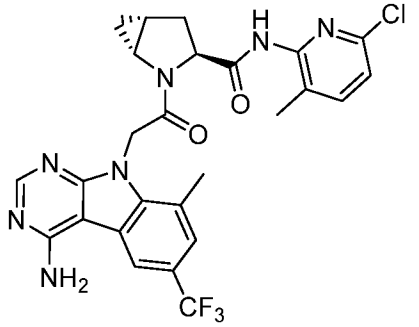
246b		**258a**	
247d		**259d**	
248d		**260a**	
232a		**261d**	
234a		**262a**	

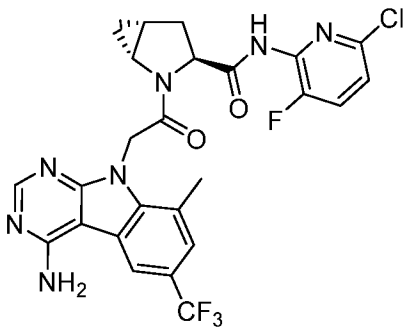
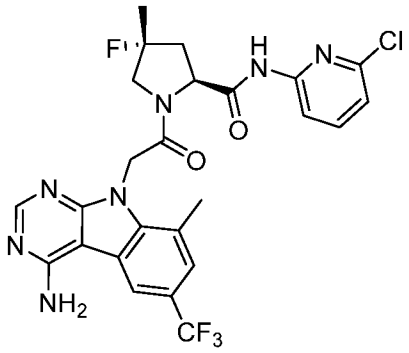
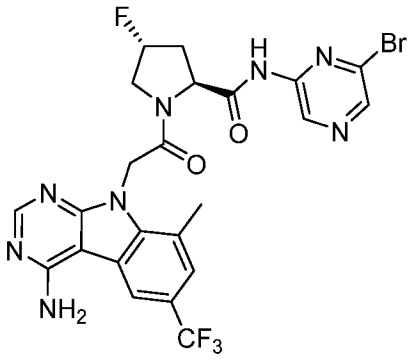
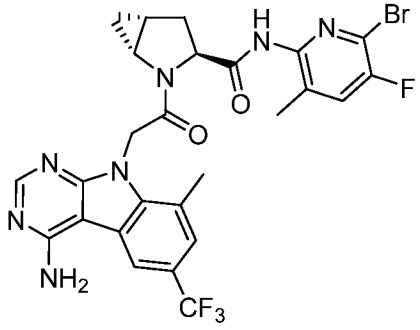
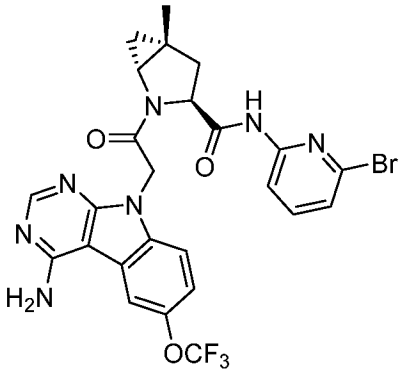
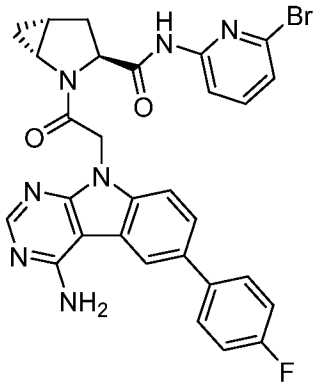
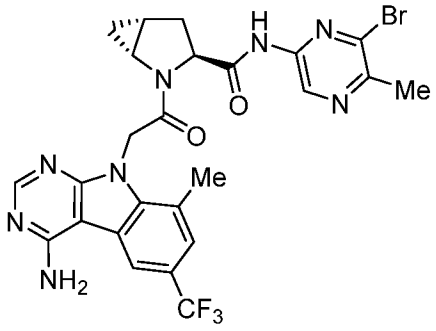
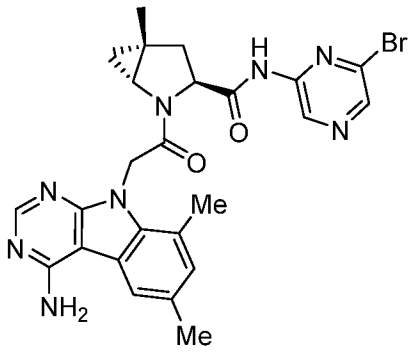
267c		**264a**	
268b		**265a**	
269c		**266b**	
274g		**275c**	
276g		**284a**	

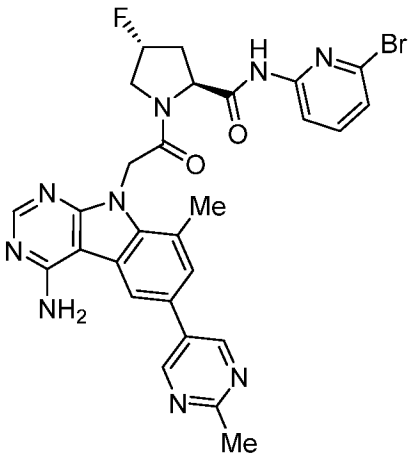
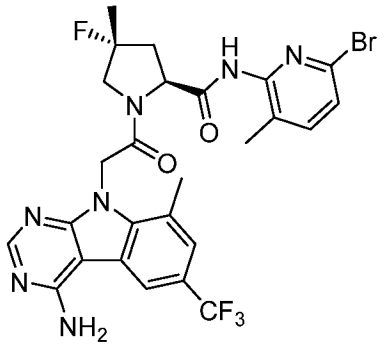
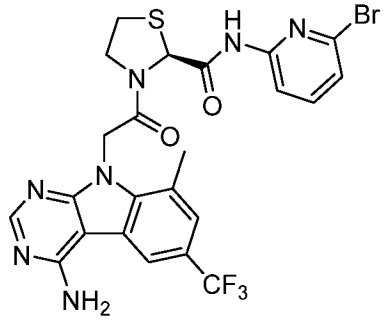
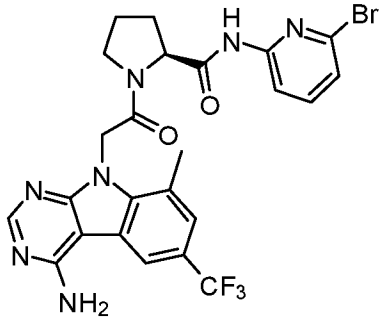
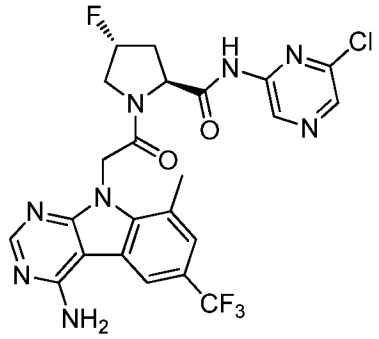
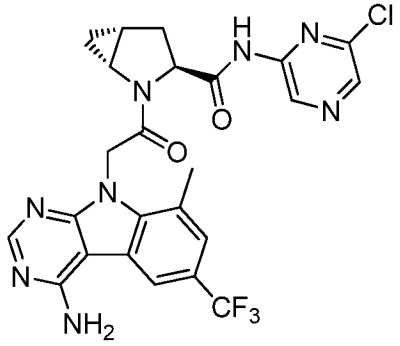
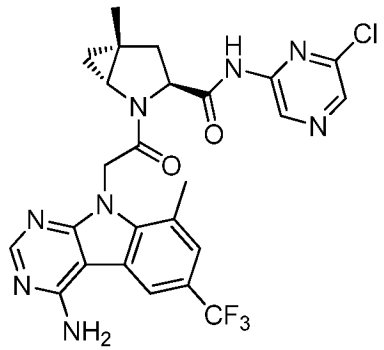
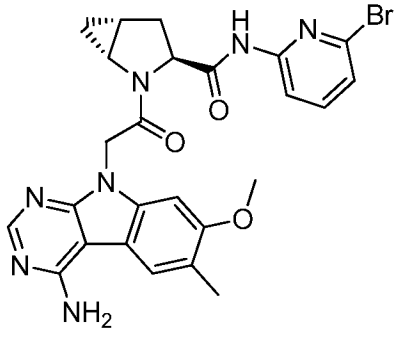
277a		**285g**	
278g		**286a**	
279a		**287a**	
280g		**288c**	
281a		**289a**	

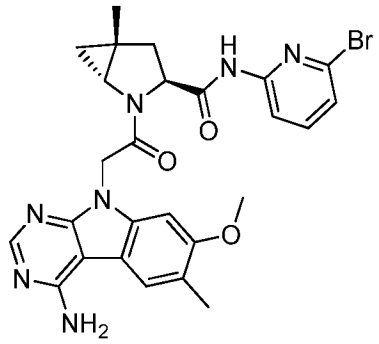
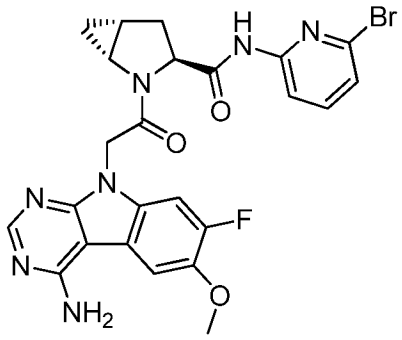
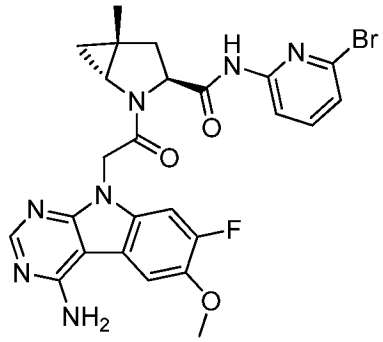
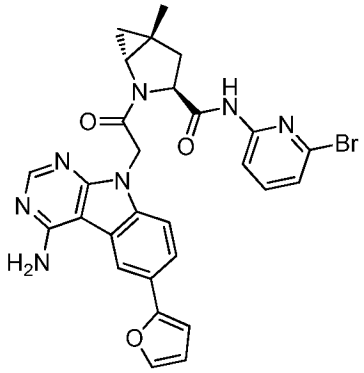
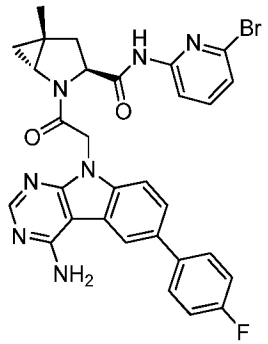
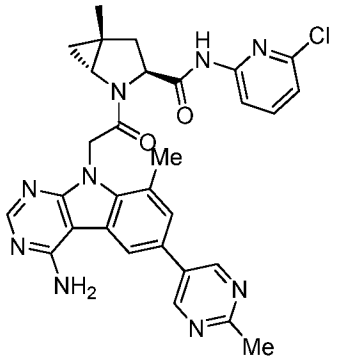
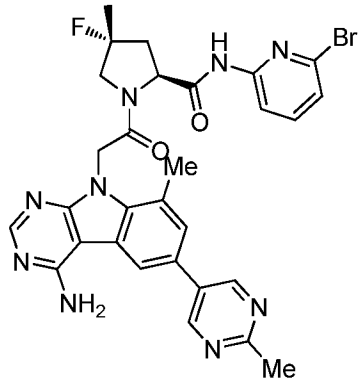
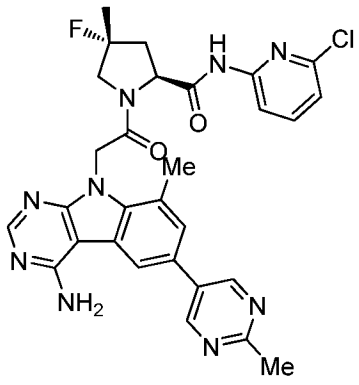
282a		**290g**	
283g		**291a**	
292a		**293A и 293b**	
294c		**295a**	

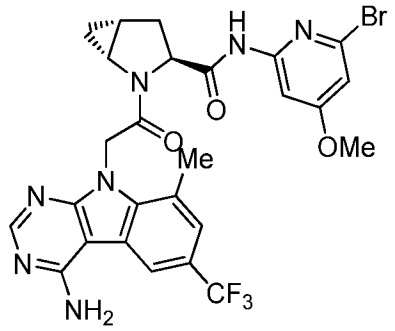
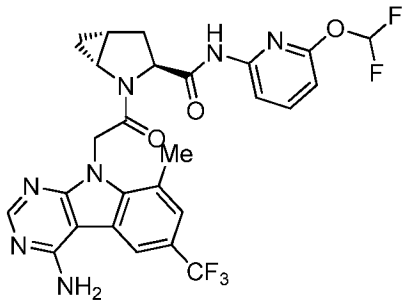
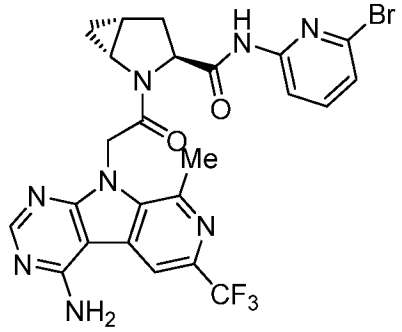
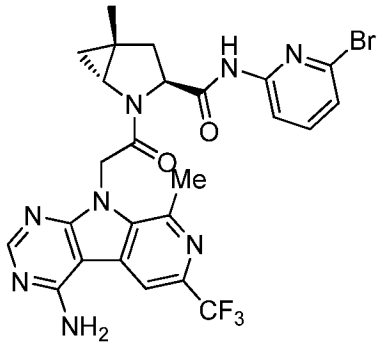
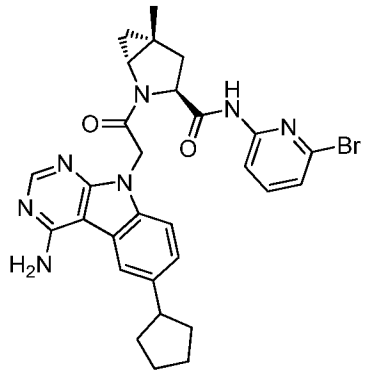
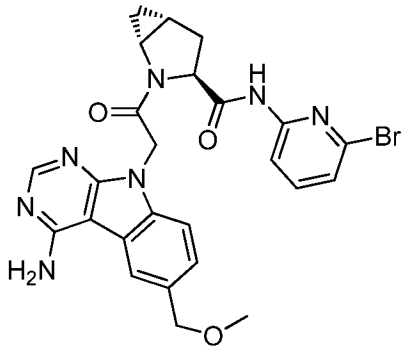
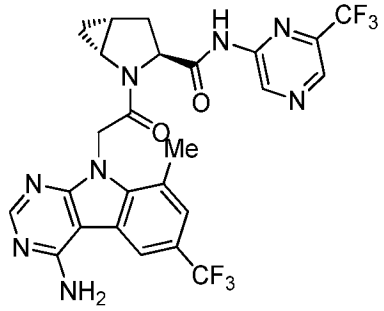
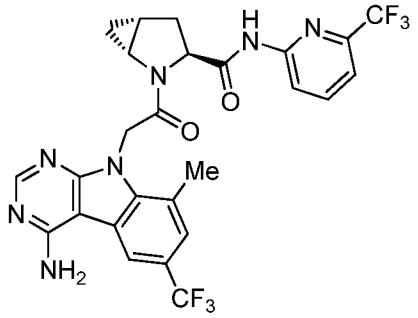
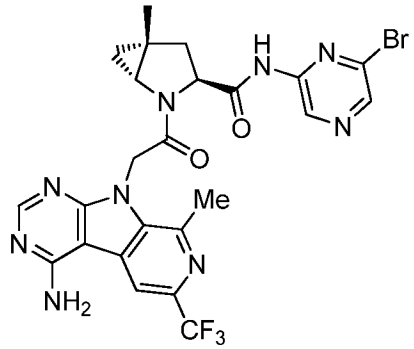
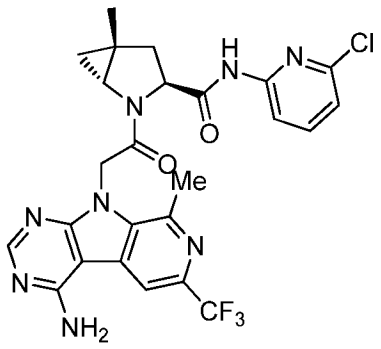
297d		**298c**	
299a		**300a**	
301a		**302a**	
303a		**307c**	

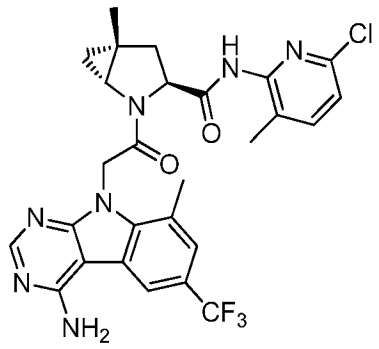
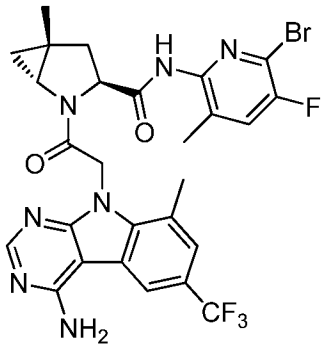
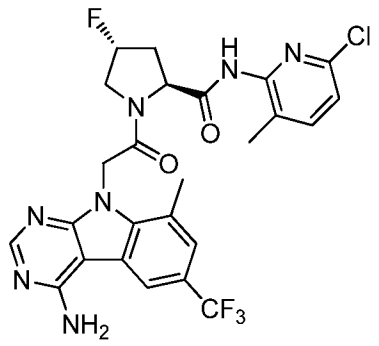
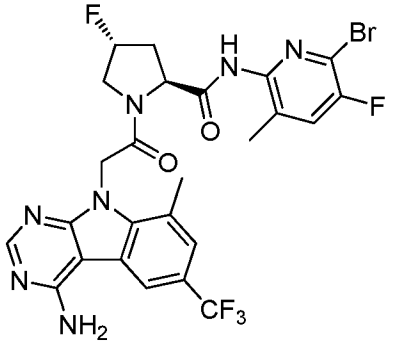
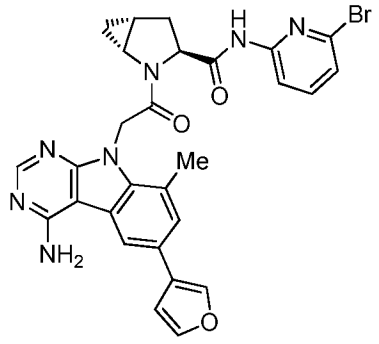
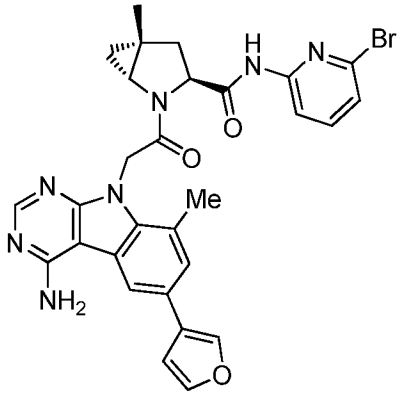
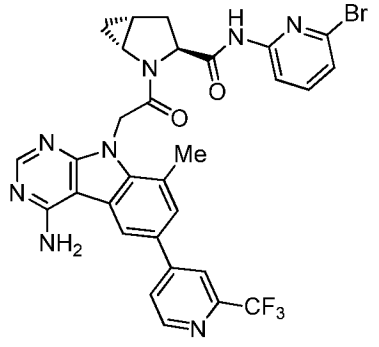
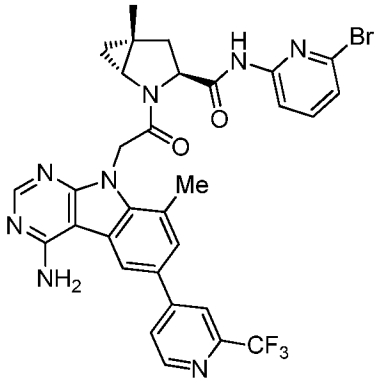
304a		**305a**	
308c		**309a**	
310a		**311a**	
317c		**318c**	

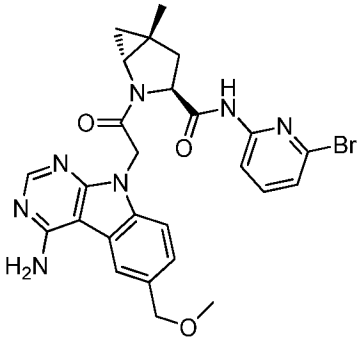
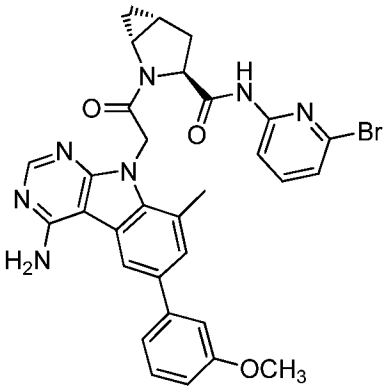
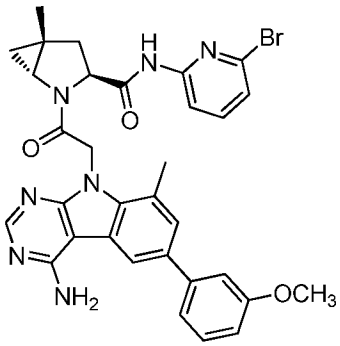
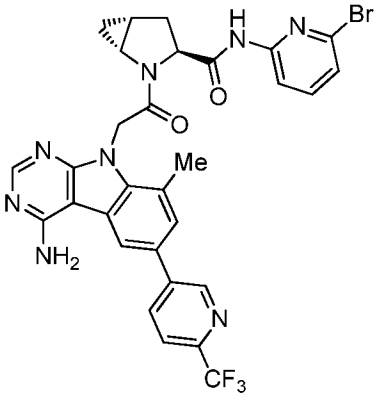
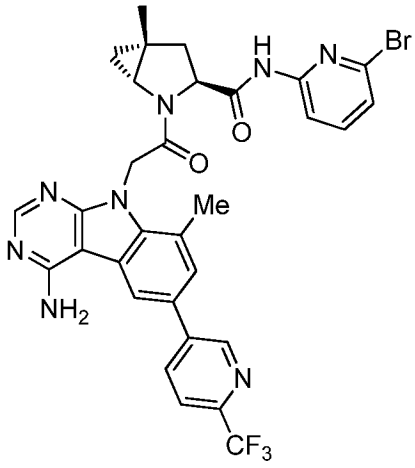
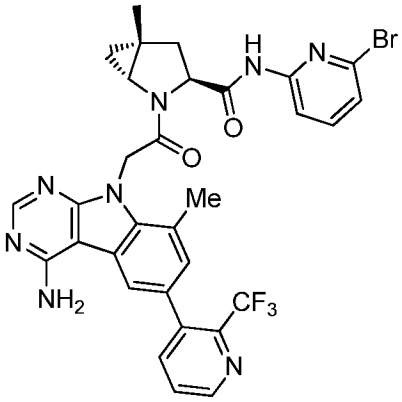
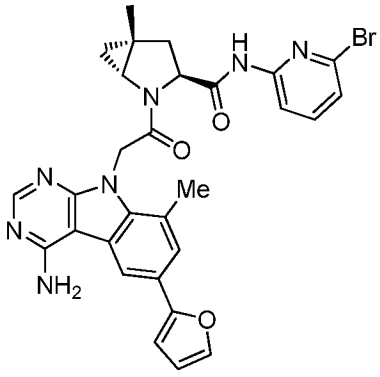
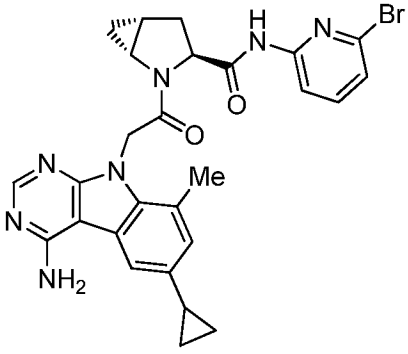
319c		**320c**	
321d		**322c**	
334a		**335c**	
313b		**314a**	

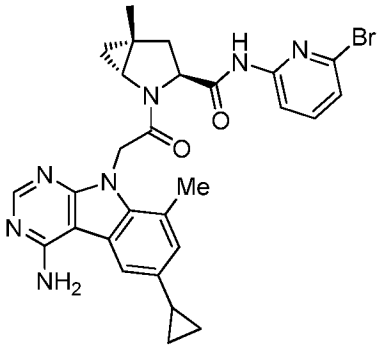
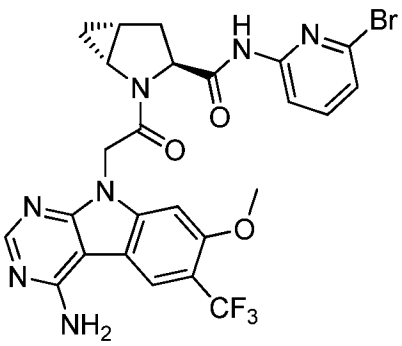
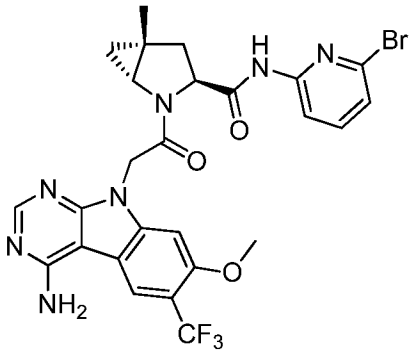
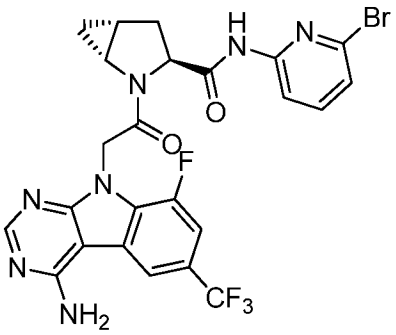
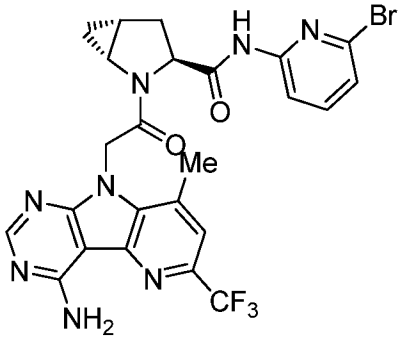
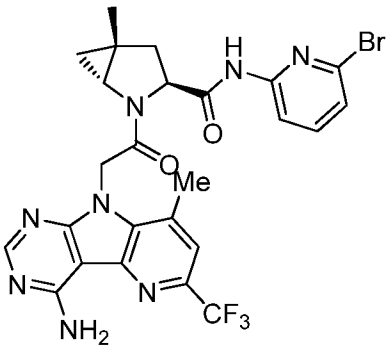
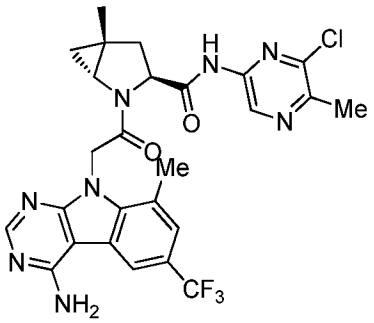
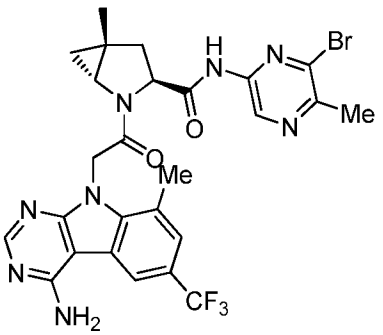
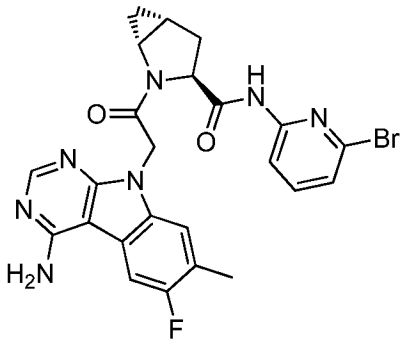
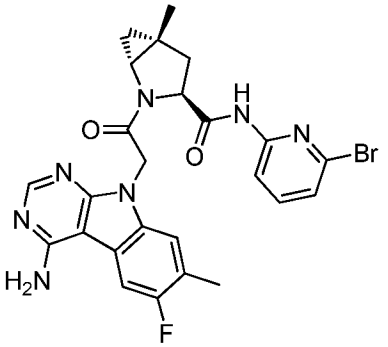
312a		**323a**	
324a		**306a**	
325c		**326c**	
327c		**328f**	

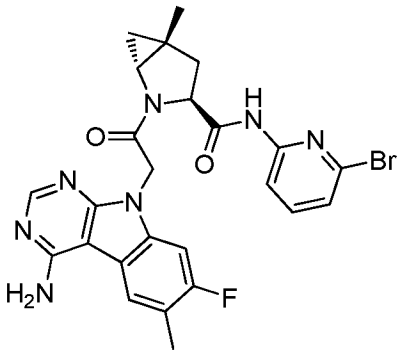
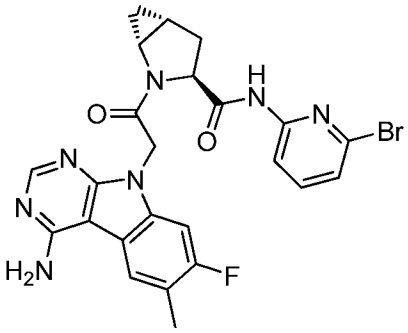
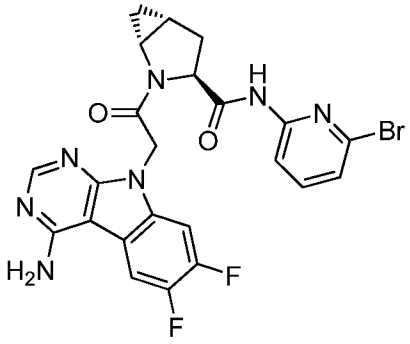
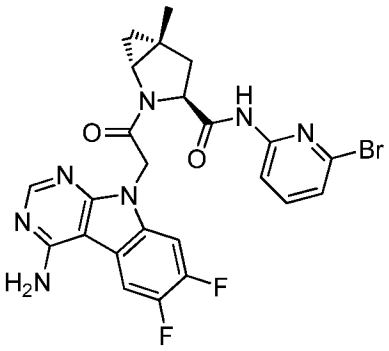
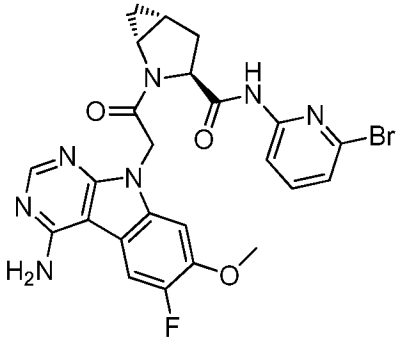
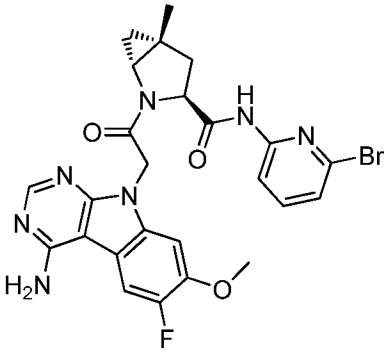
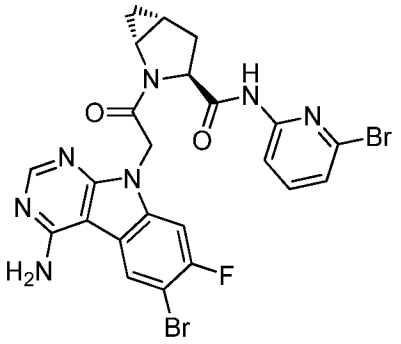
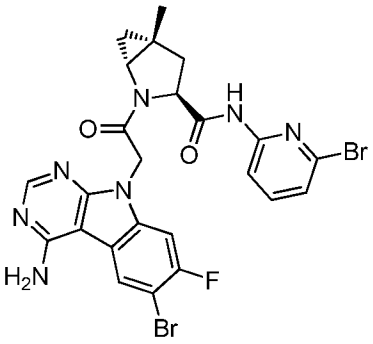
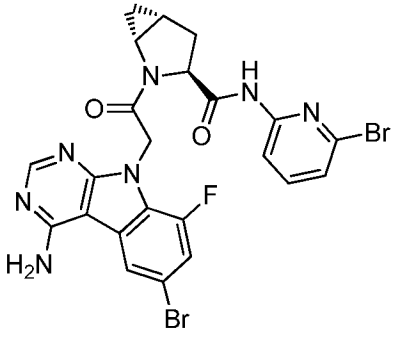
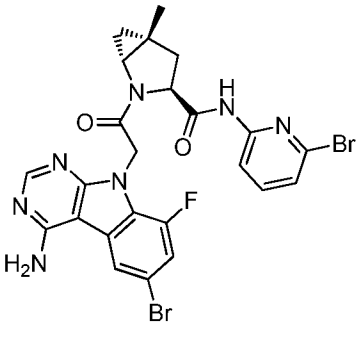
329a		**330f**	
331a		**336c**	
337a		**315a**	
316a		**343a**	

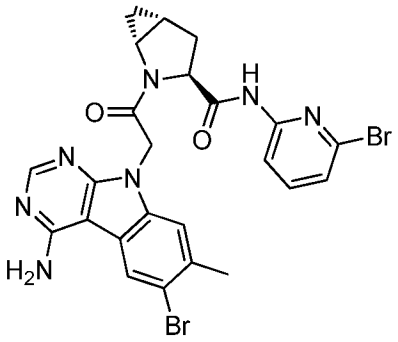
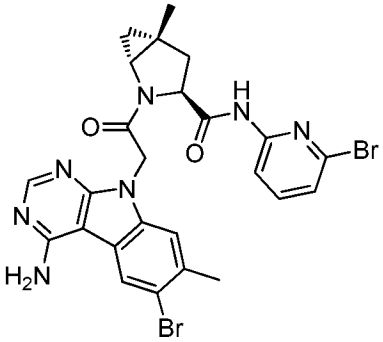
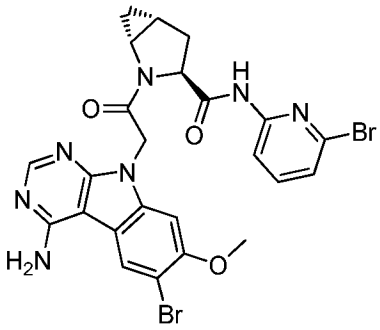
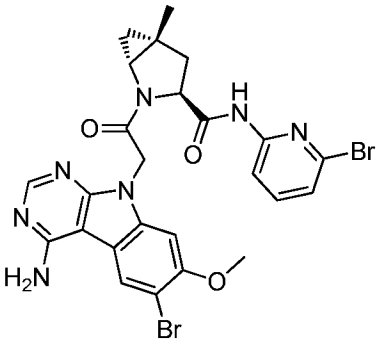
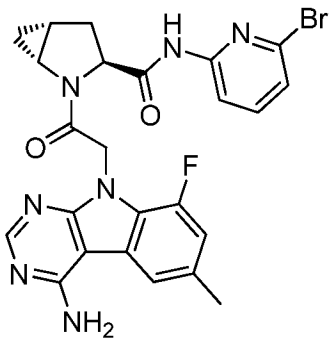
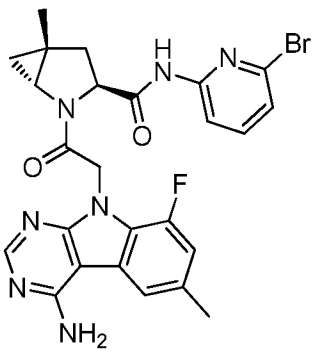
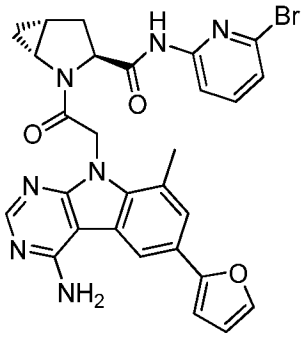
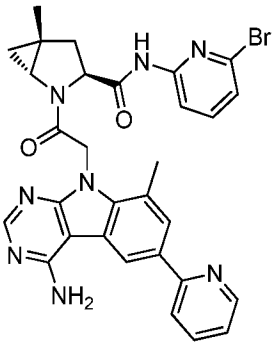
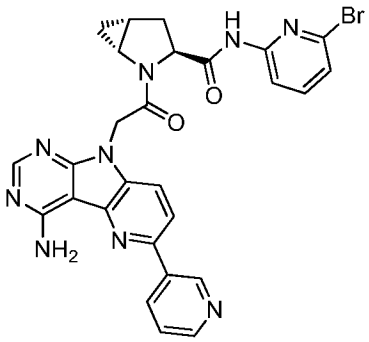
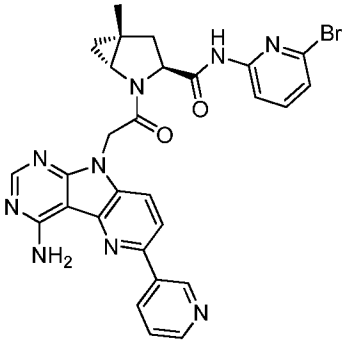
344c		**345c**	
346g		**347a**	
338e		**339g**	
348c		**349c**	
350a		**351a**	

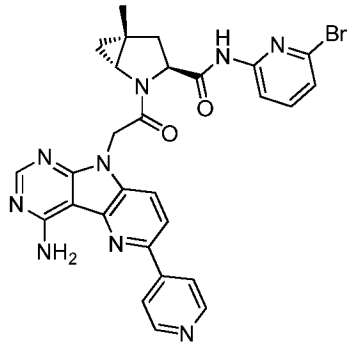
332c		**333c**	
365c		**366c**	
352c		**353a**	
354c		**355a**	

340a		**341c**	
342a		**356c**	
357a		**358c**	
359c		**360c**	

361a		**367g**	
368a		**369g**	
362f		**363a**	
364e		**364d**	
381g		**382a**	

385a		**384g**	
386g		**387a**	
383g		**388a**	
389g		**390a**	
376g		**377a**	

379h		**380a**	
374g		**375a**	
391g		**392a**	
370a		**378c**	
371c		**372a**	

373a			

.

Фармацевтические композиции

Данное изобретение относится к фармацевтическим композициям, каждая из которых содержит одно или более соединений по данному изобретению или их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит множество соединений по данному изобретению, которые могут включать их фармацевтически приемлемые соли, и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по данному изобретению дополнительно включает по меньшей мере один дополнительный фармацевтически активный агент, отличный от соединения по данному изобретению. По меньшей мере один дополнительный фармацевтически активный агент может быть полезным при лечении заболевания или патологического состояния, характеризующегося аберрантной активностью системы комплемента.

Фармацевтические композиции по данному изобретению могут быть приготовлены путем объединения одного или более соединений по данному изобретению с фармацевтически приемлемым носителем и необязательно одним или более дополнительными фармацевтически активными агентами.

Способы применения

Настоящее изобретение относится к соединениям и их фармацевтически приемлемым солям, которые применимы для лечения или профилактики заболевания или состояния, характеризующегося аберрантной активностью системы комплемента.

В некоторых аспектах данное изобретение относится к соединению по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для применения в качестве лекарственного средства.

В некоторых аспектах данное изобретение относится к способам лечения или профилактики заболевания или состояния, характеризующегося аберрантной активностью системы комплемента. Способ включает этап введения нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, тем самым излечивая или предотвращая заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента. За счет снижения активности системы комплемента у субъекта излечивается заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента.

В качестве альтернативы, в определенных аспектах, в изобретении предлагается соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемая соль, для лечения заболевания или патологического состояния, характеризующегося аберрантной активностью системы комплемента.

Альтернативно, в некоторых аспектах изобретение относится к применению соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для применения при лечении заболевания или состояния, характеризующегося аберрантной активностью системы комплемента.

Используемая в данном документе фраза «заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента» относится к любому заболеванию или патологическому состоянию, при котором желательно снижать активность системы комплемента. Например, может быть желательным снижать активность системы комплемента в условиях ненадлежащей активации или гиперактивации системы комплемента.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой иммунологическое нарушение.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой заболевание центральной нервной системы.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой нейродегенеративное заболевание или неврологическое заболевание.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой заболевание почек.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой сердечно-сосудистое заболевание.

В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой кардиометаболическое заболевание.

В определенных вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из пароксизмальной ночной гемоглобинурии, атипичного гемолитического уремического синдрома, отторжения трансплантата органа, тяжелой миастении, оптиконейромиелита, мембранно-пролиферативного гломерулонефрита, болезни плотного осадка, болезни холодовых агглютининов и катастрофического антифосфолипидного синдрома.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой пароксизмальную ночную гемоглобинурию.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние представляет собой атипичный гемолитический уремический синдром.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние представляет собой отторжение трансплантата органа.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние представляет собой тяжелую миастению.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние представляет собой оптиконейромиелит.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние представляет собой мембранно-пролиферативный гломерулонефрит.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние представляет собой болезнь плотного осадка.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние представляет собой болезнь холодовых агглютининов.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние представляет собой катастрофический антифосфолипидный синдром.

В других вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой синдром дистресса дыхательных путей взрослого человека, инфаркт миокарда, воспаление легких, гиперактивное отторжение (отторжение при трансплантации), сепсис, сердечно-легочное шунтирование, ожоги, астму, рестеноз, синдром множественной дисфункции органов, синдром Гийена-Барре, геморрагический шок, пароксизмальную ночную гемоглобинурию, гломерулонефрит, системную красную волчанку, ревматоидный артрит, бесплодие, болезнь Альцгеймера, отторжение органа (трансплантация), тяжелую миастению, рассеянный склероз, нарушения накопления тромбоцитов или гемодиализ.

В других вариантах осуществления заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA) (AAV), тепловой аутоиммунной гемолитической анемии, IgA-нефропатии, C3-гломерулонефрита и фокально-сегментарного гломерулосклероза.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой гематологическое нарушение.

В других вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой офтальмологическое заболевание или нарушение со стороны органа зрения.

В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой дегенерацию желтого пятна, возрастную дегенерацию желтого пятна (AMD), влажную форму AMD, географическую атрофию, отек желтого пятна, диабетический отек желтого пятна, хориоидальную неоваскуляризацию (CNV), увеит, увеит Бехчета, пролиферативную диабетическую ретинопатию, непролиферативную диабетическую ретинопатию, глаукому, гипертоническую ретинопатию, болезнь неоваскуляризации роговицы, отторжение посттрансплантата роговицы, дистрофию роговицы, аутоиммунную болезнь сухого глаза, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Шегрена, обусловленное окружающими условиями заболевание сухого глаза, эндотелиальную дистрофию Фукса, окклюзию вен сетчатки или послеоперационное воспаление.

В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой ангионевротический отек, например, наследственный ангионевротический отек или приобретенный ангионевротический отек.

В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой ожирение, резистентность к инсулину, диабет, дислипидемию, нефропатию или нейропатию.

В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA) (AAV), пароксизмальной ночной гемоглобинурии и тромботической микроангиопатии.

В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, рассеянного склероза, оптиконейромиелита, генерализованной миастении, синдрома Гийена-Барре, болезни Паркинсона и шизофрении.

В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой периодонтит.

В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой болезнь Крона.

В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из астмы, хронической обструктивной болезни легких и острого респираторного дистресс-синдрома.

В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой атеросклероз.

В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из возрастной дегенерации желтого пятна (AMD), увеита, глаукомы и влажной формы AMD.

В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой инфаркт миокарда.

В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из атипичного гемолитико-уремического синдрома, гломерулопатии C3, волчаночного нефрита, IgA-нефропатии и мембранозной нефропатии.

В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из ревматоидного артрита, остеоартрита, буллезного пемфигоида, псориаза, гнойного гидраденита и ожогов.

В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой гемодиализ.

В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из ишемического/реперфузионного повреждения, острого повреждения почек и трансплантации органов, например, трансплантации почки.

В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из синдрома системной воспалительной реакции, сепсиса, септического шока, травмы, системной красной волчанки, наследственного ангионевротического отека и рака.

В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из опосредованного антителами отторжения, антифосфолипидного синдрома, болезни Бергера, гломерулонефрита С3, болезни холодовых агглютининов, искусственного кровообращения, болезни плотных отложений, замедленной функции трансплантата, географической атрофии, гранулематоза с полиангиитом, реакции трансплантат против хозяина, гемопоэтической тромботической микроангиопатии, связанной с трансплантацией стволовых клеток, опосредованного иммунными комплексами мембранопролиферативного гломерулонефрита, иммуноопосредованной некротизирующей миопатии, идиопатической полипоидной хориоидальной васкулопатии, микроскопического полиангита, гангренозной пиодермии, болезни Штаргардта 1 и аутоиммунной гемолитической анемии теплого типа.

Составы, пути введения и дозирование

Соединения по данному изобретению и их фармацевтически приемлемые соли могут быть приготовлены в виде фармацевтических композиций и введены млекопитающему-хозяину, такому как пациент-человек, в различных формах, адаптированных к выбранному пути введения, например, перорально или парентерально, внутривенно, внутрибрюшинно, внутримышечно, местно или подкожно. Данным изобретением подразумеваются также дополнительные пути введения.

Таким образом, соединения по данному изобретению можно вводить системно, например, перорально, в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем, таким как инертный разбавитель или усваиваемый пищевой носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы с твердой или мягкой оболочкой, могут быть спрессованы в таблетки или могут быть включены непосредственно с пищей, входящей в рацион пациента. Для перорального терапевтического введения активное соединение можно комбинировать с одним или более вспомогательными веществами и применять в форме проглатываемых таблеток, буккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, плиток и тому подобного. Такие композиции и препараты должны содержать не менее 0,1% активного соединения. Процентное содержание композиций и препаратов может, конечно, варьироваться и обычно может составлять от около 2% до около 60% массы данной единичной лекарственной формы. Количество активного соединения в таких терапевтически полезных композициях таково, что будет получен эффективный уровень дозировки.

Таблетки, пастилки, пилюли, капсулы и тому подобное также могут содержать следующее разбавители и носители: связующие, такие как трагакантовая камедь, аравийская камедь, кукурузный крахмал или желатин; вспомогательные вещества, такие как дикальцийфосфат; разрыхлитель, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота и т.п.; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; и может быть добавлен подсластитель, такой как сахароза, фруктоза, лактоза или аспартам, или ароматизатор, такой как мята перечная, масло грушанки или вишневый ароматизатор. Когда единичная лекарственная форма представляет собой капсулу, она может содержать, помимо веществ вышеуказанного типа, жидкий носитель, такой как растительное масло или полиэтиленгликоль. Разнообразные другие материалы могут присутствовать в виде покрытий или могут иным образом модифицировать физическую форму твердой единичной лекарственной формы. Например, таблетки, пилюли или капсулы могут быть покрыты желатином, воском, шеллаком или сахаром и тому подобным. Сироп или эликсир может содержать активное соединение, сахарозу или фруктозу в качестве подслащивающего агента, метил- и пропилпарабены в качестве консервантов, краситель и ароматизатор, такой как вишневый или апельсиновый ароматизатор. Конечно,

любой материал, используемый при приготовлении любой единичной лекарственной формы, должен быть фармацевтически приемлемым и по существу нетоксичным в используемых количествах. Кроме того, активное соединение может быть включено в препараты и устройства с замедленным высвобождением.

Активное соединение также можно вводить внутривенно или внутрибрюшинно путем инфузии или инъекции. Растворы активного соединения или его солей могут готовить в воде или физиологически приемлемом водном растворе, необязательно смешанным с нетоксичным поверхностно-активным веществом. Дисперсии также могут быть приготовлены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, триацетине и их смесях, и в маслах. В обычных условиях хранения и применения эти препараты содержат консервант, предотвращающий рост микроорганизмов.

Фармацевтические лекарственные формы, подходящие для инъекций или инфузий, могут включать стерильные водные растворы или дисперсии, или стерильные порошки, содержащие активный ингредиент, которые приспособлены для экстемпорального приготовления стерильных инъекционных или инфузионных растворов или дисперсий, необязательно инкапсулированных в липосомы. Во всех случаях конечная лекарственная форма должна быть стерильной, жидкой и стабильной в условиях производства и хранения. Жидкий носитель или несущая среда могут быть растворителем или жидкой дисперсионной средой, включающей, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкие полиэтиленгликоли и тому подобное), растительные масла, нетоксичные сложные эфиры глицерина и их подходящие смеси. Подходящую текучесть можно поддерживать, например, путем образования липосом, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий или с использованием поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов можно достигать с помощью различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и тому подобного. Во многих случаях предпочтительно включать изотонические средства, например сахара, буферы или хлорид натрия. Пролонгированное всасывание инъекционных композиций может достигаться путем использования в композициях агентов, замедляющих всасывание, например моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные растворы для инъекций готовят путем включения активного соединения в необходимом количестве в соответствующий растворитель с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, по мере необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных инъекционных растворов способы приготовления могут включать вакуумную сушку и методики лиофилизации, которые дают порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый ингредиент, присутствующий в предварительно стерильно фильтрованных растворах.

Для местного введения соединения по данному изобретению можно применять в чистом виде, т.е. когда они представляют собой жидкости. Однако, как правило, желательно наносить их на кожу в виде композиций или составов в комбинации с дерматологически приемлемым носителем, который может быть твердым или жидким.

Подходящие твердые носители включают тонкодисперсные твердые вещества, такие как тальк, глина, микрокристаллическая целлюлоза, диоксид кремния, оксид алюминия и тому подобное. Подходящие жидкие носители включают воду, спирты или гликоли, или смеси вода-спирт/гликоль, в которых настоящие соединения могут быть растворены или диспергированы в эффективных концентрациях, необязательно с помощью нетоксичных поверхностно-активных веществ. Адъюванты, такие как ароматизаторы и дополнительные антимикробные агенты, могут быть добавлены для оптимизации свойств для данного

применения. Полученные жидкие композиции могут наносить с помощью впитывающих салфеток, применять для пропитки бинтов и других повязок, или распылять на пораженный участок с использованием насосных или аэрозольных распылителей.

Загустители, такие как синтетические полимеры, жирные кислоты, соли и сложные эфиры жирных кислот, жирные спирты, модифицированные целлюлозы или модифицированные минеральные вещества, также могут использоваться с жидкими носителями для образования легко намазывающихся паст, гелей, мазей, мыл и тому подобного, для непосредственного нанесения на кожу пользователя.

Примеры полезных дерматологических композиций, которые могут быть использованы для доставки соединений по данному изобретению на кожу, известны в данной области техники; например см. Jacquet et al. (патент США № 4608392; включенный в данный документ посредством ссылки), Geria (патент США № 4992478; включенный в данный документ посредством ссылки), Smith et al. (патент США № 4559157; включенный в данный документ посредством ссылки) и Wortzman (патент США № 4820508; включенный в данный документ посредством ссылки).

Подходящие дозировки соединений по данному изобретению, по меньшей мере первоначально, могут определять путем сравнения их активности *in vitro* и активности *in vivo* на моделях на животных. Способы экстраполяции эффективных доз для мышей и других животных на человека известны в данной области техники; например, см. патент США № 4938949 (включенный в данный документ посредством ссылки).

Количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, необходимое для лечения, будет варьироваться не только в зависимости от конкретного выбранного соединения или соли, но и от способа введения, природы состояния, подвергаемого лечению, а также возраста и состояния пациента. пациентом и в конечном итоге остается на усмотрение лечащего врача или клинициста.

В целом, однако, подходящая доза будет находится в диапазоне от около 0,5 до около 100 мг/кг массы тела реципиента в сутки, например от около 3 до около 90 мг/кг массы тела в сутки, от около 6 до около 75 мг на килограмм массы тела в сутки, от около 10 до около 60 мг/кг массы тела в сутки или от около 15 до около 50 мг/кг массы тела в сутки.

Соединения по данному изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут быть легко приготовлены в виде стандартной лекарственной формы; например, содержащие от 5 до 1000 мг, от 10 до 750 мг или от 50 до 500 мг активного ингредиента на единицу лекарственной формы. В одном варианте осуществления в данном изобретении предлагается композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемые соли, приготовленные в виде такой стандартной лекарственной формы. Желаемая доза может быть удобно представлена в виде разовой дозы или в виде разделенных доз для введения через соответствующие интервалы, например, в виде двух, трех, четырех или более дополнительных доз в день. Саму часть дозы могут дополнительно разделять, например на ряд отдельных свободно разнесенных введений.

Соединения по данному изобретению или их фармацевтически приемлемые соли можно также вводить в комбинации с другими терапевтическими агентами, например, другими агентами, применимыми для лечения или профилактики ишемии, кровопотери или реперфузионного повреждения. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли также можно вводить в комбинации с одним или более другими терапевтическими агентами, применимыми для лечения или профилактики офтальмологическое заболевание или заболевания глаз.

Другие системы доставки могут включать системы доставки с длительным высвобождением, отсроченным высвобождением или замедленным высвобождением, как хорошо известно в данной области техники. Повторных введений активного соединения можно избегать при помощи таких систем, увеличивая удобство для субъекта и врача. Многие типы систем доставки с контролируемым высвобождением доступны и хорошо известны обычному специалистам средней квалификации в данной области техники. Может быть желательно использовать имплантат с продолжительным замедленным высвобождением. Долгосрочное высвобождение, используемое в данном документе, означает, что система доставки или имплантат сконструированы и приспособлены для доставки терапевтических уровней активного ингредиента в течение по меньшей мере 30 дней, а предпочтительно 60 дней.

В определенных вариантах осуществления соединение по данному изобретению составлено для внутриглазного введения, например, прямой инъекции, или введения внутрь или совместно с внутриглазным медицинским устройством. В определенных вариантах осуществления соединение по данному изобретению составлено в виде офтальмологического раствора. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение по данному изобретению могут вводить посредством окулярной доставки, например локальным окулярным введением, включая местное, внутривитреальное, периокулярное, транссклеральное, ретробульбарное, околосклеральное, супрахориоидальное или субтеноновое введение.Соединение по данному изобретению могут вводить посредством окулярной доставки или отдельно, или в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами.

Соединения по данному изобретению могут составлять для размещения в медицинском устройстве, которое может включать любой из множества обычных трансплантатов, стентов, включая стентовые трансплантаты, катетеры, надувные баллоны, корзины или другое устройство, которое может размещаться или постоянно имплантироваться в просвет тела. В качестве конкретного примера желательно иметь устройства и способы, которые могут доставлять соединения по данному изобретению в область тела, которая прошла подготовку инвазивной техникой.

В примере осуществления изобретения соединение по данному изобретению могу помещать внутрь медицинского устройства, такого как стент, и доставлять к месту лечения для лечения части тела.

Стенты использовали в качестве носителей для доставки терапевтических средств (т. е. лекарственных средств). Внутрисосудистые стенты обычно постоянно имплантируют в коронарные или периферийные сосуды. Конструкции стентов включают конструкции из патента США № 4733655 (Palmaz), патента США № 4800882 (Gianturco) или патента США № 4886062 (Wiktor). К таким конструкциям относятся как металлические, так и полимерные стенты, а также саморасширяющиеся стенты и стенты с расширяющимися баллонами. Стенты также могут использоваться для доставки лекарственного средства в место контакта с сосудистой сетью, как раскрыто, например, в патенте США № 5102417 (Palmaz), патенте США № 5419760 (Narciso, Jr.), патенте США № 5429634 (Narciso, Jr.) и в международных патентных заявках № WO 91/12779 (Medtronic, Inc.) и WO 90/13332 (Cedars-Sanai Medical Center).

Термин «осажденный» означает, что соединение наносится, адсорбируется, помещается или иным образом включается в устройство известными в данной области техники способами. Например, соединение может быть погружено в полимерные материалы (матричный тип) и высвобождено из них, или окружено полимерными материалами (резервуарный тип) и высвобождено через них, материалы покрывают или охватывают медицинское устройство. В последнем примере соединение может быть заключено внутрь полимерных материалов или связано с полимерными материалами с использованием одной или более методик получения таких материалов, известных в данной области техники. В других составах соединение

может связываться с поверхностью медицинского устройства без необходимости нанесения покрытия, например с помощью отделяемых связей, и со временем высвобождаться, или может удаляться активными механическими или химическими процессами. В других составах соединение может находиться в постоянно иммобилизованной форме, которая предоставляет соединение в месте имплантации.

В некоторых вариантах осуществления соединение может быть включено в полимерные композиции во время формирования биосовместимых покрытий для медицинских устройств, таких как стенты. Покрытия, полученные из этих компонентов, как правило, однородные и пригодные для покрытия ряда устройств, предназначенных для имплантации.

Полимер может быть как биологически стабильным, так и биорассасывающимся в зависимости от желаемой скорости высвобождения или желаемой степени стабильности полимера, но часто для этого варианта осуществления изобретения предпочтительнее использовать биорассасывающийся полимер, поскольку в отличие от биологически стабильного полимера, он не будет присутствовать долгое время после имплантации, что вызывает какую-либо неблагоприятную хроническую локальную реакцию. Биорассасывающиеся полимеры, которые могут использовать, включают, но не ограничиваются ими, поли(L-молочную кислоту), поликапролактон, полигликолид (PGA), поли(лактид-гликолид) (PLLA/PGA), поли(гидроксибутират), поли(гидроксибутират-ковалерат), полидиоксанон, сложный полиортоэфир, полиангидрид, поли(гликолевую кислоту), поли(D-молочную кислоту), поли(L-молочную кислоту), поли(D,L-молочную кислоту), поли(D,L-лактид) (PLA), поли(L-лактид) (PLLA), поли(гликолевую кислоту-триметиленкарбонат) (PGA/PTMC), полиэтиленоксид (PEO), полидиоксанон (PDS), сложный полифосфоэфир, сложный полифосфоэфируретана, поли(аминокислоты), цианоакрилаты, поли(триметиленкарбонат), поли(иминокарбонат), сополи(эфир-сложные эфиры) (например, PEO/PLA), полиалкиленоксалаты, полифосфазены и биомолекулы, такие как фибрин, фибриноген, целлюлоза, крахмал, коллаген и гиалуроновая кислота, поли-эпсилон капролактон, полигидроксимасляная кислота, сложные полиортоэфиры, полиацетали, полидигидропираны, полицианоакрилаты, перекрестно сшитые или амфипатические блок-сополимеры гидрогелей и другие подходящие биорассасывающиеся поплимеры, известные в данной области техники. Кроме того, можно использовать биологически стабильные полимеры с относительно низкой хронической реакцией тканей, такие как полиуретаны, силиконы и сложные полиэфиры, а также другие полимеры, если их можно растворять и отверждать или полимеризовать на медицинском устройстве, например полиолефины, сополимеры полиизобутилена и этилен-альфа-олефинов; акриловые полимеры и сополимеры, винилгалогенные полимеры и сополимеры, такие как поливинилхлорид; поливинилпирролидон; поливиниловые эфиры, такие как поливинилметиловый эфир; поливинилиденгалогениды, такие как поливинилиденфторид и поливинилиденхлорид; полиакрилонитрил, поливиниловые кетоны; поливиниловые ароматические соединения, такие как полистирол, сложные поливиниловые эфиры, такие как поливинилацетат; сополимеры виниловых мономеров друг с другом и олефины, такие как сополимеры этилен-метилметакрилата, сополимеры акрилонитрил-стирола, смолы ABS и сополимеры этилен-винилацетата; пирановый сополимер; полигидроксипропилметакриламидфенол; полигидроксиэтиласпартамид-фенол; полиэтиленоксид-полилизин, замещенный остатками пальмитоила; полиамиды, такие как нейлон 66 и поликапролактам; алкидные смолы, поликарбонаты; полиоксиметилены; полиимиды; сложные полиэфиры; эпоксидные смолы, полиуретаны; вискоза; триацетат вискозы; целлюлоза, ацетат целлюлозы, бутират целлюлозы; бутират ацетат целлюлозы; целлофан; нитрат целлюлозы; пропионат целлюлозы; эфиры целлюлозы; и карбоксиметилцеллюлоза.

Полимеры и полупроницаемые полимерные матрицы могут быть сформованы в изделия определенной формы, такие как клапаны, стенты, трубки, протезы и т.п.

В некоторых вариантах осуществления соединение по данному изобретению связано с полимерной или полупроницаемой полимерной матрицей, которую формуют в виде стента или стент-трансплантата.

Обычно полимеры наносят на поверхность имплантируемого устройства путем нанесения покрытия центрифугированием, погружения или распыления. Для этой цели также могут быть использованы дополнительные способы, известные в данной области техники. Способы распыления включают как традиционные способы, так и методы микроосаждения с использованием дозатора струйного типа. Кроме того, полимер могут осаждать на имплантируемое устройство с использованием фотолитографии, чтобы поместить полимер только на определенные части устройства. Такое покрытие устройства обеспечивает равномерный слой вокруг устройства, что позволяет улучшить диффузию различных аналитов через покрытие устройства.

В некоторых вариантах осуществления соединение составляют для высвобождения из полимерного покрытия в окружающую среду, в которую помещено медицинское устройство. Предпочтительно, чтобы соединение высвобождалось контролируемым образом в течение длительного периода времени (например, месяцев) с использованием по меньшей мере одного из нескольких хорошо известных методов с применением полимерных носителей или слоев для контроля элюирования. Некоторые из этих способов описаны в патентной заявке США 2004/0243225A1, полное раскрытие которой включено в данный документ в полном объеме.

Более того, как описано, к примеру, в патенте США № 6770729, который полностью включен в данное описание, реагентами и условиями реакции полимерных композиций можно управлять так, чтобы можно было контролировать высвобождение соединения из полимерного покрытия. Например, можно модулировать коэффициент диффузии одного или более полимерных покрытий, чтобы контролировать высвобождение соединения из полимерного покрытия. В варианте на эту тему можно контролировать коэффициент диффузии одного или более полимерных покрытий, чтобы модулировать способность аналита, присутствующего в среде, в которой находится медицинское устройство (например, аналита, который облегчает разрушение или гидролиз некоторой части полимера), на получения доступа к одному или более компонентам внутри полимерной композиции (и, например, модулировать таким образом высвобождение соединения из полимерного покрытия). Еще один вариант осуществления изобретения включает устройство, имеющее множество полимерных покрытий, каждое из которых имеет множество коэффициентов диффузии. В таких вариантах осуществления данного изобретения высвобождение соединения из полимерного покрытия может модулироваться множеством полимерных покрытий.

В еще одном варианте осуществления данного изобретения высвобождение соединения из полимерного покрытия контролируется модулированием одного или более свойств полимерной композиции, таких как наличие одного или более эндогенных или экзогенных соединений, или, альтернативно, pH полимерной композиции. Например, некоторые полимерные композиции могут предназначаться для высвобождения соединения в ответ на уменьшение pH полимерной композиции.

Наборы

В данном изобретении также предлагается набор, включающий соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, по меньшей мере, одно другое терапевтическое средство, упаковочный материал и инструкции по введению соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и другого терапевтического средства или средств млекопитающему для

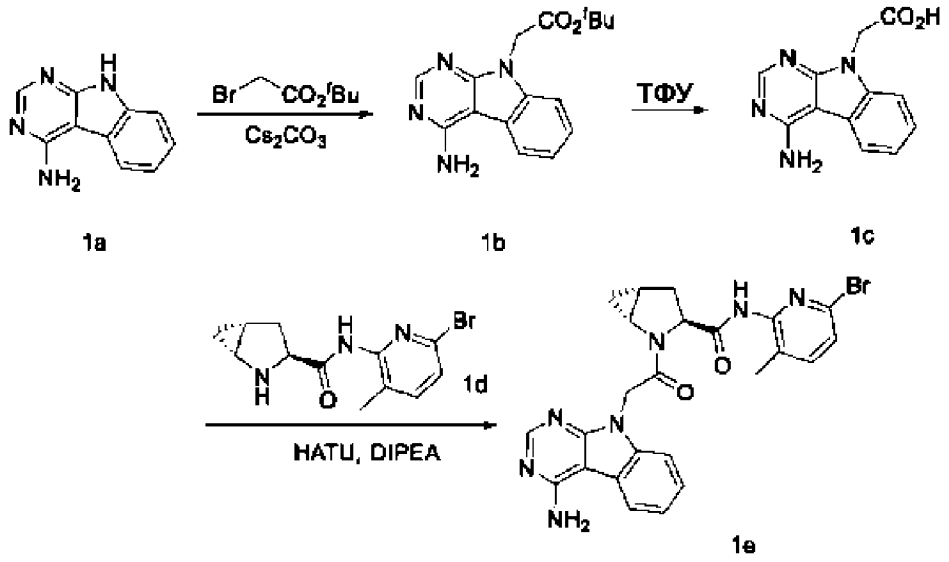
лечения или профилактики заболевания или состояния, характеризующегося аберрантной активностью комплемента. В одном варианте осуществления млекопитающее представляет собой человека.

Специалисту обычной квалификации в соответствующих областях техники будет понятно, что другие подходящие модификации и адаптации в отношении композиций и способов, описанных в данном документе, легко видны из описания изобретения, содержащегося в данном документе, в свете информации, известной обычному специалисту, и могут быть сделаны без отступления от объема изобретения или его любого варианта осуществления.

ПРИМЕРЫ

После подробного описания настоящего изобретения, оно также будет более четко понято путем рассмотрения следующих примеров, которые включены в настоящий документ только в целях иллюстрации и не предназначены для ограничения данного изобретения.

Схема 1



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**1e**)

Стадия 1. Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**1b**)

Смесь 9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**1a**) (0,50 г, 2,71 ммоль; № CAS 400754-64-5), *трет*-бутил-2-бромацетата (0,582 г, 2,99 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,061 г, 3,26 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали при к. т. в течение 3 ч., разбавляли с помощью H_2O (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические вещества промывали с помощью H_2O (30 мл x 4), солевого раствора (30 мл), высушивали, фильтровали и концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-3%] с получением *трет*-бутил-2-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**1b**) (0,64 г, выход 79%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,35 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,41 (dd, J = 8,3, 7,1 Гц, 1H), 7,35 – 7,18 (m, 3H), 5,12 (s, 2H), 1,41 (s, 9H).

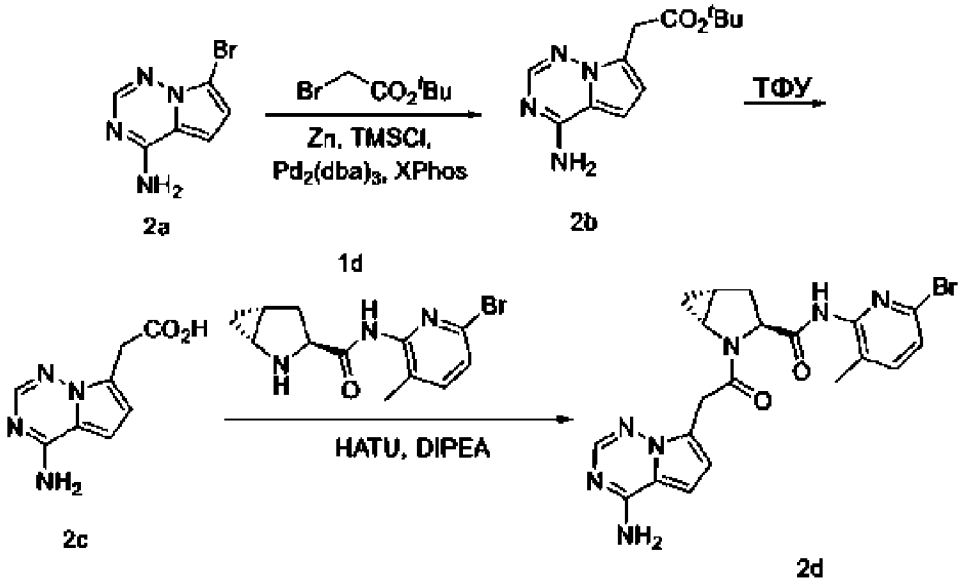
Стадия 2: Получение 2-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**1c**)

Смесь *трет*-бутил-2-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**1b**) (0,63 г, 2,112 ммоль) и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (12,12 мл, 31,7 ммоль) в ДХМ (20 мл) перемешивали при к. т. в течение 16 ч. и концентрировали в вакууме досуха с получением соли TFA 2-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**1c**) (0,74 г, 99%) в виде оранжевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,55 (s, 1H), 8,49 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,43 – 8,20 (m, 2H), 7,77 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,58 – 7,48 (m, 1H), 7,42 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 5,26 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -74,71.

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**1e**)

В раствор соли TFA 2-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**1c**) (50,7 мг, 0,142 ммоль), соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**1d**) [(43 мг, 0,129 ммоль); получено согласно процедуре, указанной Wiles, Jason A. et al., PCT Int. Appl. (2017), WO 2017035353 A1 20170302; включено посредством ссылки], и HATU (59,0 мг, 0,155 ммоль) в DMF (5 мл) по каплям добавляли DIPEA (84 мг, 0,646 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили H_2O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Объединенные органические вещества промывали с помощью 0,5 M NaOH (25 мл), H_2O (25 мл x 3), солевого раствора (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме досуха. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-5%] с получением продукта в виде бледного масла, которое растворяли в MeOH (5 мл), и очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-60%] с получением соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**1e**) (48 мг, выход 71%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,28 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,83 - 8,59 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,54 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,56 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,45 (m, 2H), 5,75 (d, J = 17,5 Гц, 1H), 5,47 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,39 (dd, J = 9,1, 5,1 Гц, 1H), 3,93 - 3,86 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 1,99 (s, 4H), 1,11 (m, 1H), 0,82 (m, 1H); МС (ЭР+): 520,0 (M+1); (ЭР-): 518,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{22}BrN_7O_2$.1.1HCl.2.5H_2O: C, 47,60; H, 4,68; Cl, 6,44; N, 16,19; найдено: C, 47,57; H, 4,60; Cl, 6,33; N, 16,19.

Схема 2



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**2d**)

Стадия 1. Получение *трет*-бутил-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)ацетата (**2b**)

В суспензию цинка (1,842 г, 28,2 ммоль) (примечание: цинковая пыль активировалась с применением водного раствора 0,1 М HCl, с последующей тщательной промывкой с помощью H_2O, EtOH и Et_2O и высушиванием при 100°C в вакууме перед применением) и TMSCl (0,179 мл, 1,408 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 50°C добавляли по каплям *трет*-бутил-2-бромацетат (2,75 г, 14,08 ммоль) в ТГФ (5 мл) в атмосфере аргона. Смесь нагревали при 50°C в течение 30 мин., охлаждали до к. т. и добавляли посредством шприца в суспензию 7-бромпирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-амина (**2a**) (1,00 г, 4,69 ммоль; № CAS 937046-98-5), $Pd_2(dba)_3$ (0,215 г, 0,235 ммоль) и XPhos (0,224 г, 0,469 ммоль) в ТГФ (10 мл) при к. т. в атмосфере аргона и нагревали при 60°C в атмосфере аргона в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью EtOAc (30 мл), добавляли твердый NH_4Cl (2 г) перемешивали при к. т. в течение 15 мин. и фильтровали с удалением нерастворимых твердых веществ. Нерастворимый остаток промывали с помощью EtOAc (20 мл) и фильтрат промывали с помощью насыщенного NH_4Cl (30 мл), H_2O (30 мл), солевого раствора (30 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии [гель SiO_2 (24 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-50%] с получением *трет*-бутил-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)ацетата (**2b**) (0,65 г, выход 56%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,82 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 6,83 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 6,52 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 3,84 (s, 2H), 1,40 (s, 9H); МС (ЭР+): 249 (M+1), (ЭР-): 247 (M-1).

Стадия 2: Получение 2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)уксусной кислоты (**2c**)

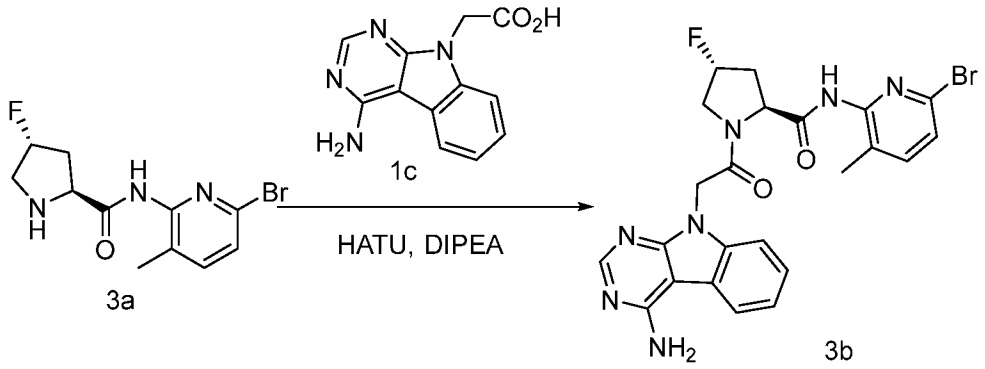
Соединение **2c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)ацетата (**2b**) (0,65 г, 2,62 ммоль) с применением TFA (4,01 мл, 52 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением соли TFA 2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)уксусной кислоты (**2c**) (1,05 г) в виде оранжевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,67 (dd, J = 5,7, 2,9 Гц, 1H), 9,11 (s,

1H), 8,18 (s, 1H), 7,37 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 3,96 (s, 2H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -74,71; МС (ЭР+): 193 (M+1), (ЭР-): 191 (M-1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**2d**)

Соединение **2d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1 из соли TFA 2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)уксусной кислоты (**2c**) (54,7 мг, 0,179 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**1d**) (54 мг, 0,162 ммоль), HATU (74,1 мг, 0,195 ммоль), DIPEA (105 мг, 0,812 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г) с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 5%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-60%] (1R,3S,5R)-2-(2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**2d**) (20 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,25 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 10,01 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,21 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,20 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,84 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 4,38 (dd, J = 9,1, 5,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J = 17,0 Гц, 1H), 4,17 (d, J = 17,0 Гц, 1H), 3,68 - 3,66 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,92 - 1,77 (m, 1H), 0,96 (m, 1H), 0,62 (m, 1H); МС (ЭР+): 470,0 (M+1), (ЭР-): 468,0 (M-1).

Схема 3

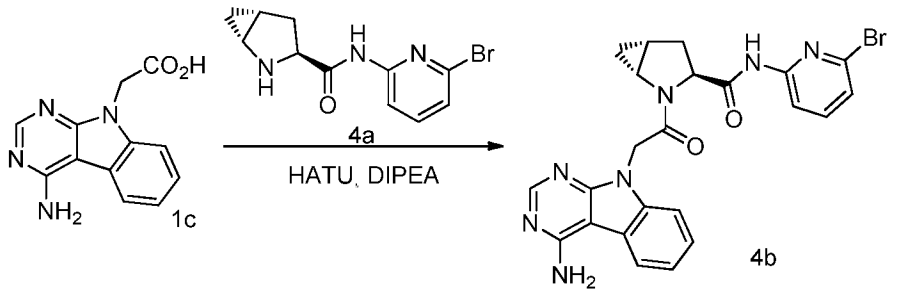


Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**3b**)

Соединение **3b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**1c**) (150 мг, 0,421 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (2S,4R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**3a**) [(143 мг, 0,421 ммоль); получено согласно процедуре, указанной Wiles, Jason A. et al., PCT Int. Appl. (2017), WO 2017035355 A1 20170302; включено посредством ссылки], HATU (192 мг, 0,505 ммоль) DIPEA (272 мг, 2,105 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-60%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-

ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**3b**) (123 мг, выход 56%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ (смесь двух ротамеров) 10,92 (s) и 10,48 (s) (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,73 (s, 3H, D_2O способный к обмену), 8,62 (s, 1H), 8,53 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,67 – 7,49 (m, 2H), 7,43 (t, J = 7,9 Гц, 2H), 5,67 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 5,63 – 5,45 (m, 1H), 5,37 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,57 (t, J = 9,4, 7,6 Гц, 1H), 4,48 – 4,23 (m, 1H), 4,20 – 3,95 (m, 1H), 2,79 – 2,49 (m, 4H), 2,32 – 2,05 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -176,05, -176,37; МС (ЭР+): 526,0 (M+1), 524,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{23}H_{21}BrFN_7O_2$.HCl 2.75H_2O: C, 45,11; H, 4,53; Cl, 5,79; N, 16,01; найдено: C, 45,12; H, 4,29; Cl, 5,71; N, 15,84.

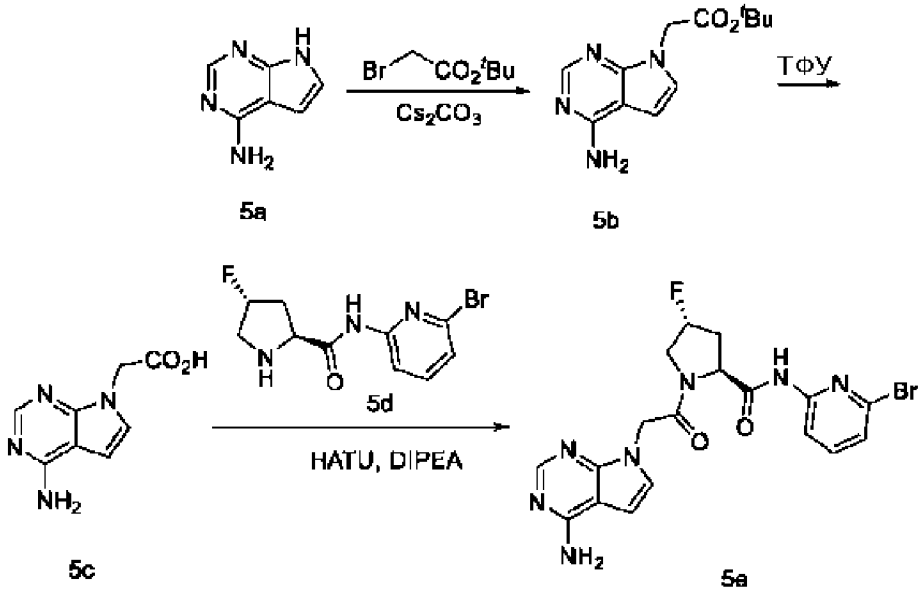
Схема 4



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4b**)

Соединение **4b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**1c**) (150 мг, 0,421 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) [(134 мг, 0,421 ммоль); получено согласно процедуре, указанной Altmann, Eva et al., PCT Int. Appl. (2012), WO 2012093101 A1 20120712; включенной посредством ссылки], HATU (192 мг, 0,505 ммоль), DIPEA (272 мг, 2,105 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 5%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-60%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4b**) (110 мг, выход 52%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,63 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,53 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,76 - 7,66 (m, 2H), 7,58 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,44 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,78 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,44 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,43 (dd, J = 9,0, 5,5 Гц, 1H), 3,93 (m, 1H), 2,44 - 2,16 (m, 2H), 2,01 - 1,86 (m, 1H), 1,08 (m, 1H), 0,78 (m, 1H); МС (ЭР+) 506,0 (M+1); (ЭР-): 504,0 (M-1); анализ рассчитан для: $C_{23}H_{20}BrN_7O_2$.HCl. 2.25H_2O: C, 47,36; H, 4,41; Cl, 6,08; N, 16,81; найдено: C, 47,25; H, 4,18; Cl, 6,02; N, 16,70.

Схема 5



Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**5e**)

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**5b**)

Соединение **5b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**5a**) (1,0 г, 7,45 ммоль; № CAS 1500-85-2) в DMF (20 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (1,600 г, 8,20 ммоль), Cs_2CO_3 (2,91 г, 8,95 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 3 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью 0-3% MeOH в ДХМ] *трет*-бутил-2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**5b**) (0,62 г, выход 34%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,04 (s, 1H), 7,12 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,54 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 4,86 (s, 2H), 1,41 (s, 9H); МС (ЭР+): 249 (M+1).

Стадия 4: Получение 2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**5c**)

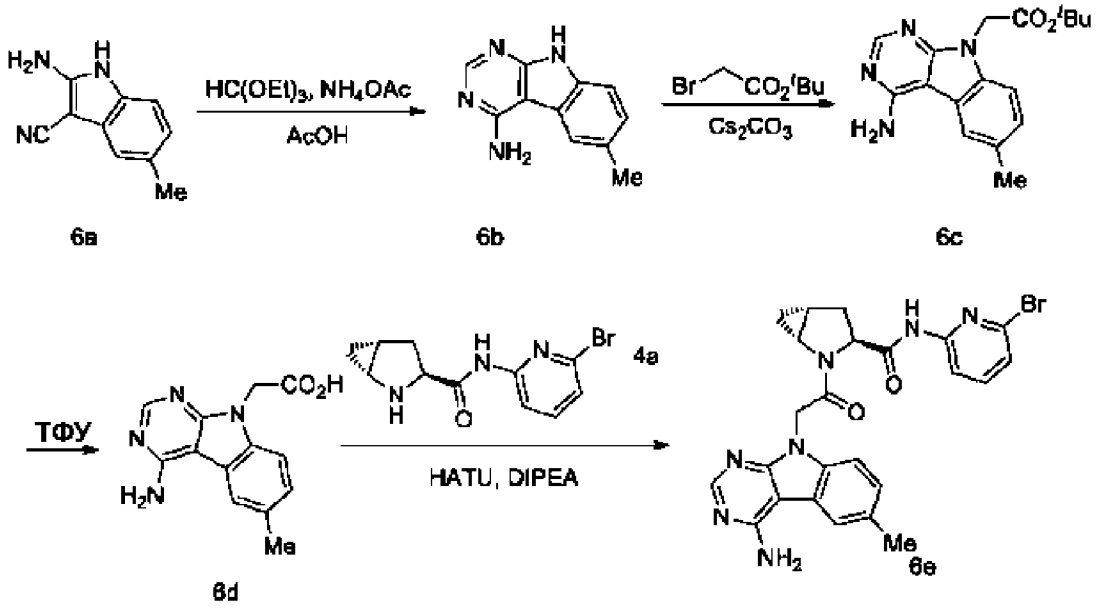
Соединение **5c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**5b**) (0,62 г, 2,497 ммоль) с применением TFA (19,11 мл, 49,9 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**5c**) (1,42 г) в виде оранжевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,00 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 3,5 Гц, 1H), 6,93 (d, *J* = 3,5 Гц, 1H), 5,05 (s, 2H); МС (ЭР+): 193 (M+1); (ЭР-): 191 (M-1).

Стадия 5: Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**5e**)

Соединение **5e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**5c**) (137 мг, 0,448 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли TFA (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**5d**) [(150 мг, 0,373 ммоль); получено согласно процедуре, указанной Wiles, Jason A. et al., PCT Int. Appl. (2017), WO 2017035348 A1

20170302; включено посредством ссылки], HATU (170 мг, 0,448 ммоль), DIPEA (241 мг, 1,865 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью 0 - 5% MeOH в ДХМ] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-60%] (2S,4R)-1-(2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**5e**) (84 мг, выход 49%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ (смесь двух ротамеров) 11,36 (s) и 11,03 (s) (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,22 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,36 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,66 – 5,39 (m, 1H), 5,33 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 5,18 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 4,65 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 4,26 – 4,06 (m, 1H), 3,89 (ddd, J = 38,2, 12,2, 3,0 Гц, 1H), 2,63 – 2,43 (m, 1H), 2,25 – 1,95 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -175,70, -175,96; МС (ЭР+): 462,0 (M+1), 460,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{18}H_{17}BrFN_7O_2$.HCl.2H_2O: C, 40,43; H, 4,15; Cl, 6,63; N, 18,33; найдено: C, 40,19; H, 3,86; Cl, 6,98; N, 17,96.

Схема 6



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**6e**)

Стадия 1. Получение 6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**6b**)

В раствор триэтил-ортоформиата (47,7 мл, 450 ммоль), AcOH (6,43 мл, 112 ммоль) добавляли 2-амино-5-метил-1H-индол-3-карбонитрил (**6a**) (3,85 г, 22,49 ммоль) и NH_4OAc (8,67 г, 112 ммоль) в сосуде под давлением объемом 350 мл и нагревали при 100°C под давлением в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O (20 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Смесь затем фильтровали и твердое вещество промывали с помощью H_2O и сушили на воздухе с получением 6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**6b**) (3,60 г, 81%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,67 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,17 (dd, J = 8,3, 1,5 Гц, 1H), 7,07 (s, 2H), 2,45 (s, 3H); МС (ЭР+): 1,99 (M+1), (ЭР-): 197 (M-1).

Стадия 2: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**6c**)

Соединение **6c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**6b**) (2,00 г, 10,09 ммоль; № CAS 1242140-67-5) в DMF (20 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (2,362 г, 12,11 ммоль), Cs_2CO_3 (6,57 г, 20,18 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (20 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-3%] *трет*-бутил-2-(4-амино-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**6c**) (2,57 г, выход 82%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,29 – 7,15 (m, 3H), 5,08 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,40 (s, 9H); МС (ЭР+): 313 (M+1), (ЭР-): 311 (M-1).

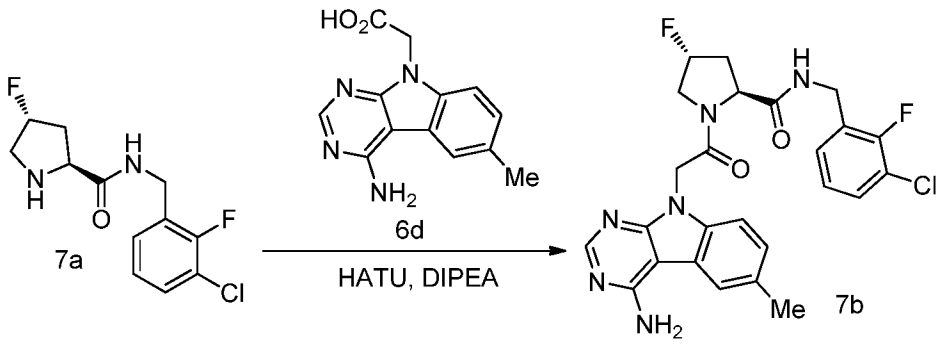
Стадия 3: Получение 2-(4-амино-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**6d**)

Соединение **6d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**6c**) (0,220 г, 0,704 ммоль) с применением TFA (8,03 мг, 7,04) в ДХМ (10 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**6d**) (300 мг) в виде фиолетового твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (d, *J* = 1,1 Гц, 1H), 8,48 – 8,26 (m, 3H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 5,24 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -74,24; МС (ЭР+): 257 (M+1), (ЭР-): 255 (M-1).

Стадия 4: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**6e**)

Соединение **6e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**6d**) (50 мг, 0,135 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (43 мг, 0,135 ммоль), HATU (61,6 мг, 0,162 ммоль), DIPEA (87 мг, 0,675 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью 0 - 5% MeOH в ДХМ] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-60%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**6e**) (48 мг, выход 68%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,76 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,88 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,68 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,71 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,3, 1,6 Гц, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,76 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 5,41 (d, *J* = 17,1 Гц, 1H), 4,42 (dd, *J* = 9,0, 5,5 Гц, 1H), 3,92 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,07 (m, 1H), 0,77 (m, 1H); МС (ЭР+): 520,0 (M+1); (ЭС-): 518,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{22}BrN_7O_2.1.25HCl.2.75H_2O$: C, 46,83; H, 4,71; Cl, 7,20; N, 15,93; найдено: C, 46,68; H, 4,62; Cl, 7,26; N, 15,75.

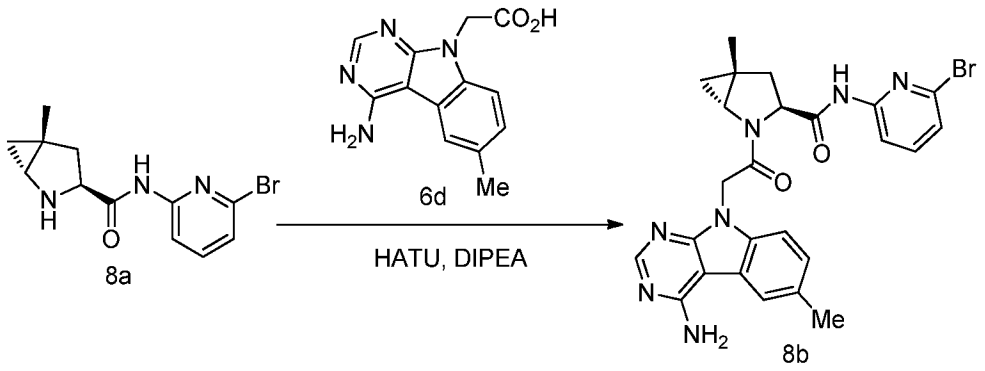
Схема 7



Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**7b**)

Соединение **7b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**6d**) (50 мг, 0,135 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли TFA (2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**7a**) [(52,5 мг, 0,135 ммоль); получено согласно процедуре, указанной в Wiles, Jason A. et al., PCT Int. Appl. (2017), WO 2017035349 A1 20170302; включено посредством ссылки], HATU (61,6 мг, 0,162 ммоль) DIPEA (0,118 мл, 0,675 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 5%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-60%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**7b**) (30 мг, выход 43%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ (смесь двух ротамеров) 9,12 (s) и 8,73 – 8,47 (m)(s и m, 4H, 2H способный к обмену), 8,37 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,46 – 7,35 (m, 1H), 7,35 – 7,25 (m, 1H), 7,14 (td, J = 8,8, 8,4, 3,0 Гц, 1H), 6,86 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 5,65 – 5,49 (m, 1H), 5,46 – 5,37 (m, 1H), 5,32 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,51 – 4,13 (m, 4H), 4,00 (ddd, J = 37,1, 12,7, 3,1 Гц, 1H), 2,45 (s, 4H), 2,25 – 1,90 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -121,26, -121,77, -176,26, -176,48; МС (ЭР+): 513,0 (M+1), 511,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{23}ClF_2N_6O_2$.HCl.2H_2O: C, 51,29; H, 4,82; Cl, 12,11; N, 14,36; найдено: C, 51,22; H, 4,90; Cl, 12,01; N, 14,43.

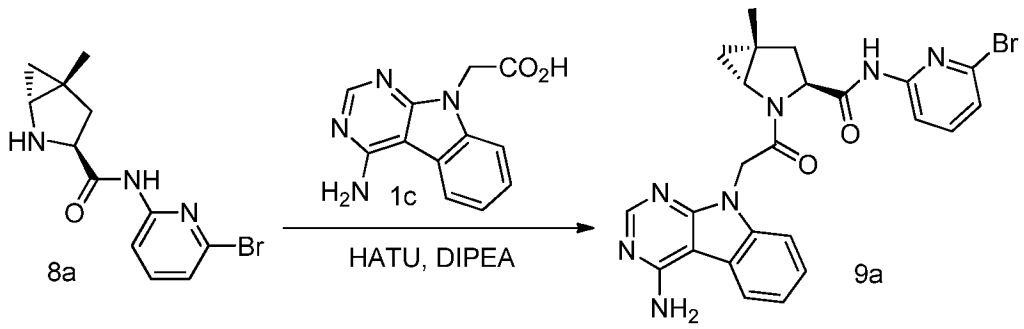
Схема 8



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8b**)

Соединение **8b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**6d**) (50 мг, 0,135 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) [(44,9 мг, 0,135 ммоль); получено согласно процедуре, указанной Wiles, Jason A. et al., PCT Int. Appl. (2017), WO 2017035353 A1 20170302], HATU (61,6 мг, 0,162 ммоль), DIPEA (87 мг, 0,675 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью 0 - 5% MeOH в ДХМ] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-60%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8b**) (40 мг, выход 55%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,76 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,57 (s, 1H), 8,47 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,33 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,68 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,34 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,36 (dd, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,71 – 3,66 (m, 1H), 2,59 – 2,39 (m, 4H), 1,97 (dd, J = 13,2, 5,8 Гц, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,05 – 0,96 (m, 1H), 0,96 – 0,88 (m, 1H); МС (ЭР+) 534,0 (M+1), 532,0 (M-1).

Схема 9

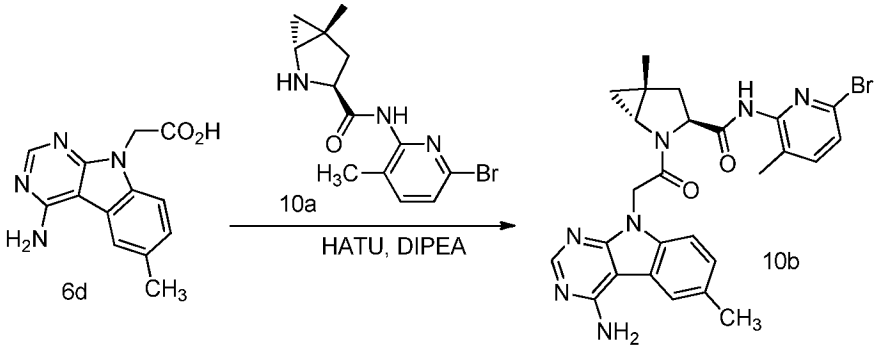


Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**9a**)

Соединение **9a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**1c**) (50 мг, 0,14 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (46,7 мг, 0,14 ммоль), HATU (80 мг, 0,211 ммоль), DIPEA (0,122 мл, 0,702 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**9a**) (49 мг, выход 67%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,78 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,77 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,66 (s, 1H), 8,54 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,75 – 7,67 (m, 2H), 7,61 – 7,55 (m, 1H), 7,45 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,75 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,39 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,38 (dd, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 3,71 (dd, J = 5,5, 2,4 Гц, 1H), 2,49

– 2,41 (m, 1H), 1,99 (dd, *J* = 13,3, 5,9 Гц, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,02 (t, *J* = 5,4 Гц, 1H), 0,94 (dd, *J* = 5,4, 2,4 Гц, 1H); МС (ЭР+): 520,0 (M+1), 542,0 (M+Na); (ЭР-): 518,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{22}BrN_7O_2.1.75(H_2O).1.25(HCl)$: C, 48,25; H, 4,51; Cl, 7,42; N, 16,41; найдено: C, 48,06; H, 4,27; Cl, 7,28; N, 16,27.

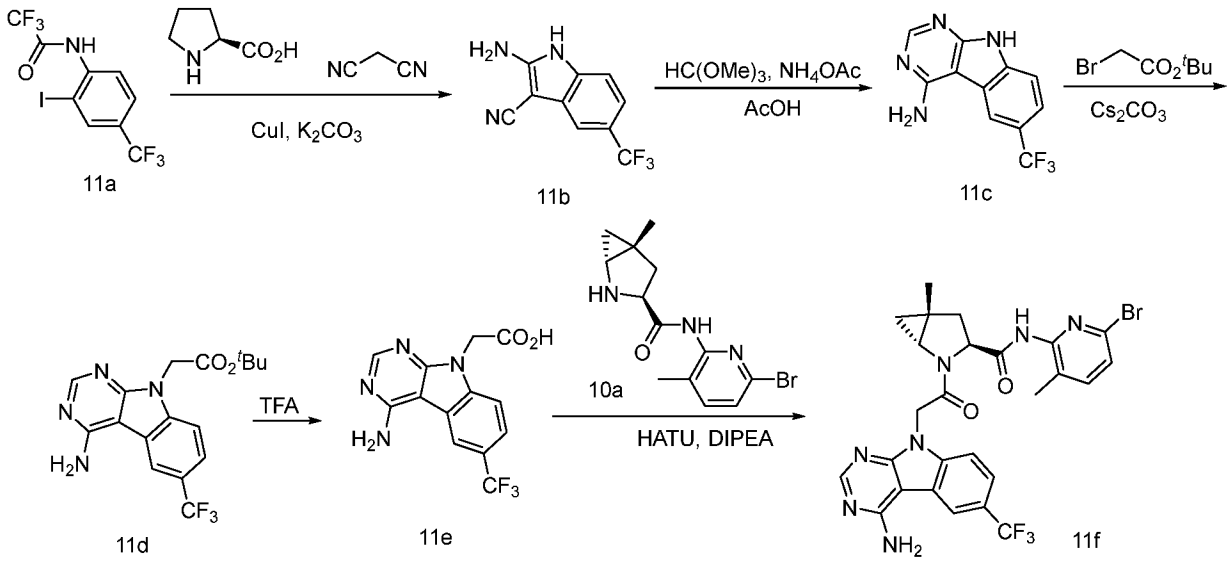
Схема 10



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**10b**)

Соединение **10b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**6d**) (50 мг, 0,135 ммоль) в DMF (2 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**10a**) [(46,7 мг, 0,14 ммоль); получено согласно процедуре, указанной Wiles, Jason A. et al., PCT Int. Appl. (2018), WO 2018160889 A1 20180907; включено посредством ссылки], HATU (80 мг, 0,211 ммоль), DIPEA (0,122 мл, 0,702 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**10b**) (49 мг, выход 67%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,29 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,72 – 8,51 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,37 (s, 1H), 7,71 – 7,53 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 5,67 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 5,38 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 4,36 (dd, *J* = 9,2, 5,2 Гц, 1H), 3,66 (dd, *J* = 5,6, 2,4 Гц, 1H), 2,61 – 2,52 (m, 4H), 2,05 (d, *J* = 5,4 Гц, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,14 – 0,91 (m, 2H); МС (ЭР+): 548,0 (M+1), 569,9 (M+Na); (ЭР-): 546,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{26}H_{26}BrN_7O_2.3H_2O.1.15HCl$: C, 48,46; H, 5,19; Cl, 6,33; N, 15,21; найдено: C, 48,64; H, 5,03; Cl, 6,07; N, 15,02.

Схема 11



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**11f**)

Стадия 1. Получение 2-амино-5-(трифторметил)-1H-индол-3-карбонитрила (**11b**)

Смесь 2,2,2-трифтор-N-(2-йод-4-(трифторметил)фенил)ацетамида (**11a**) (4,00 г, 10,44 ммоль), малононитрила (0,828 г, 12,53 ммоль), L-пролина (0,240 г, 2,089 ммоль), CuI (0,199 г, 1,044 ммоль) и K_2CO_3 (2,89 г, 20,89 ммоль) суспендировали в смеси ДМСО (20 мл) и H_2O 1:1 (20 мл) и перемешивали при 60°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Реакционную смесь разбавляли насыщенным NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические вещества промывали с помощью H_2O (30 мл x 4), солевым раствором (30 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии [гель SiO_2 (40 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-50%] с получением 2-амино-5-(трифторметил)-1H-индол-3-карбонитрила (**11b**) (1,24 г, выход 53%) в виде оранжевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 7,37 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,22 (dd, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,12 (s, 2H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,93; МС (ЭР+): 226 (M+1); (ЭР-): 224 (M-1).

Стадия 2: Получение 6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**11c**)

Соединение **11c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 6, из 2-амино-5-(трифторметил)-1H-индол-3-карбонитрила (**11b**) (1,24 г, 5,51 ммоль) с применением триметилортоформиата (18,12 мл, 165 ммоль), AcOH (1,575 мл, 27,5 ммоль) и NH_4OAc (2,122 г, 27,5 ммоль). Это обеспечило получение после обработки и очистки [гель SiO_2 (24 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-5%] 6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**11c**) (1,13 г, 4,48 ммоль) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,25 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 8,4, 1,7 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,46 (s, 2H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,13; МС (ЭР+): 253 (M+1); (ЭР-): 251 (M-1).

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**11d**)

Соединение **11d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**11c**) (0,75 г, 2,97 ммоль) в DMF (20 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,580 г, 2,97 ммоль), Cs_2CO_3 (1,163 г, 3,57 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч.

Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-3%] *трет*-бутил-2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**11d**) (0,89 г, выход 82%) в виде бледно-оранжевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,84 – 7,70 (m, 2H), 7,60 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 1,41 (s, 9H).

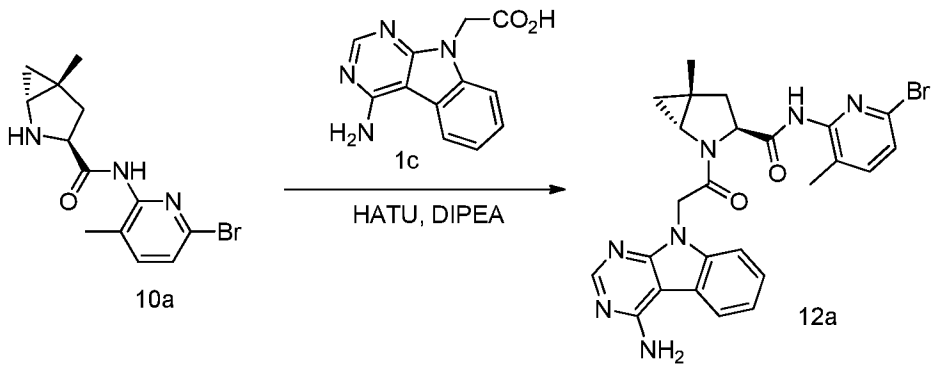
Стадия 4: Получение 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**11e**)

Соединение **11e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**11d**) (0,89 г, 2,429 ммоль) с применением TFA (4,43 г, 38,9 ммоль) в ДХМ (7 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**11e**) (1,26 г) в виде оранжевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,96 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 7,96 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,84 (dd, J = 8,6, 1,7 Гц, 1H), 5,31 (s, 2H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,51, -74,65; МС (ЭР+): 311 (M+1); (ЭС-): 309 (M-1).

Стадия 5: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**11f**)

Соединение **11f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**11e**) (50 мг, 0,118 ммоль) в DMF (2 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**10a**) (40,9 мг, 0,118 ммоль), HATU (67,2 мг, 0,177 ммоль), DIPEA (76 мг, 0,589 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 5%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**11f**) (55 мг, выход 77%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,29 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,99 (s, 1H), 8,59 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 7,84 (d, *J* = 2,1 Гц, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 5,73 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 5,45 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 4,36 (dd, *J* = 9,2, 5,2 Гц, 1H), 3,67 (dd, *J* = 5,4, 2,5 Гц, 1H), 2,60 – 2,54 (m, 1H), 2,09 – 2,02 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,06 (t, *J* = 5,3 Гц, 1H), 0,99 (dd, *J* = 5,4, 2,4 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,51; МС (ЭР+): 602,0 (M+1), 623,9 (M+Na); (ЭР-): 600,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{26}H_{23}BrF_3N_7O_2.2.5H_2O.1HCl$: C, 45,66; H, 4,27; Cl, 5,18; N, 14,34; найдено: C, 45,66; H, 4,02; Cl, 5,29; N, 14,26.

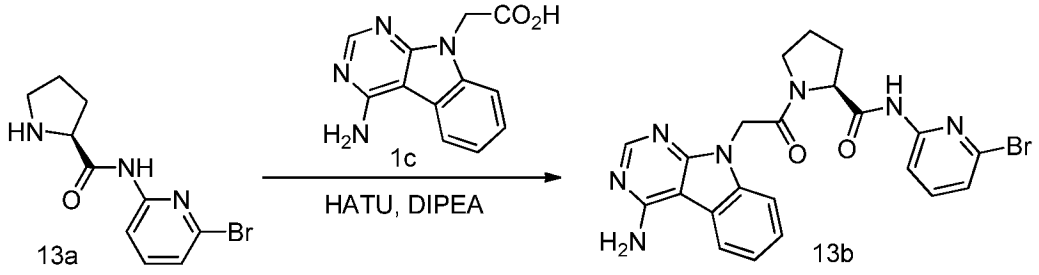
Схема 12



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**12a**)

Соединение **12a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**1c**) (50 мг, 0,14 ммоль) в DMF (2 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**10a**) (48,7 мг, 0,14 ммоль), HATU (80 мг, 0,211 ммоль), DIPEA (0,122 мл, 0,702 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-60%] (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**12a**) (47 мг, выход 63%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,31 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,77 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,66 (s, 1H), 8,55 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,56 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 7,9, 6,0 Гц, 2H), 5,72 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,42 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,37 (dd, J = 9,2, 5,3 Гц, 1H), 3,68 (dd, J = 5,6, 2,4 Гц, 1H), 2,61 – 2,52 (m, 1H), 2,09 – 2,01 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,06 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 0,99 (dd, J = 5,3, 2,4 Гц, 1H). МС (ЭР+): 534,0 (M+1), 556,0 (M+Na); (ЭР-): 532,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{24}BrN_7O_2.2.5H_2O.1.1HCl$: C, 48,47; H, 4,90; Cl, 6,29; N, 15,83; найдено: C, 48,70; H, 4,84; Cl, 6,26; N, 15,63.

Схема 13

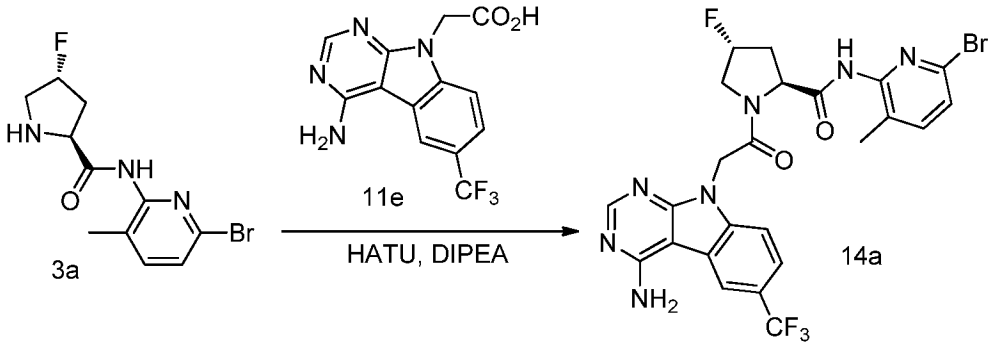


Получение (S)-1-(2-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (**13b**)

Соединение **13b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**1c**) (50 мг, 0,14 ммоль) в DMF (2 мл) с применением соли TFA (S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (**13a**) [(53,9 мг, 0,140 ммоль); Wiles, Jason A. et al.,

PCT Int. Appl. (2017), WO 2017035353 A1 20170302], HATU (80 мг, 0,211 ммоль), DIPEA (0,122 мл, 0,702 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-60%] соли HCl (S)-1-(2-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (**13b**) (42 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,23 и 10,80 (2s, 1H D_2O способный к обмену), 8,63 – 8,50 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,45 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,11 и 7,93 (2d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,64 (q, J = 8,2 Гц, 2H), 7,55 – 7,44 (m, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 1H), 7,24 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,45 – 5,28 (m, 2H), 4,46 (dd, J = 8,3, 4,3 Гц, 1H), 3,80 (tt, J = 9,7, 5,3 Гц, 2H), 2,23 – 1,76 (m, 4H); МС (ЭР+): 494,0 (M+1); (ЭС-): 492,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{22}H_{20}BrN_7O_2.2.75H_2O.1HCl$: C, 45,53; H, 4,60; Cl, 6,11; N, 16,89; найдено: C, 45,78; H, 4,22; Cl, 6,37; N, 16,65.

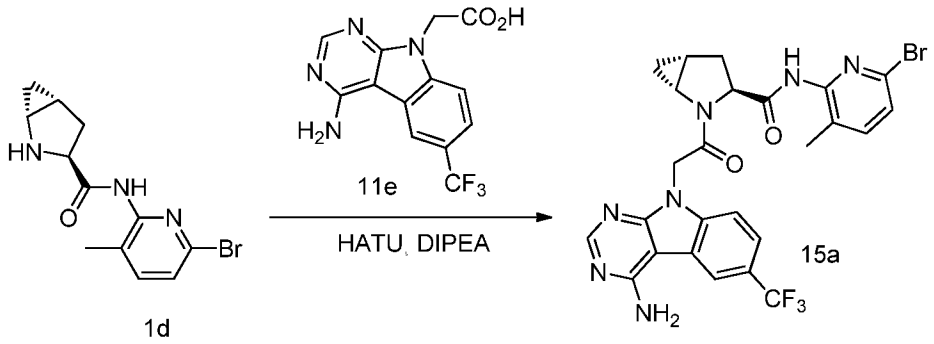
Схема 14



Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**14a**)

Соединение **14a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**11e**) (50 мг, 0,118 ммоль) в DMF (2 мл) с применением соли HCl (2S,4R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**3a**) (39,9 мг, 0,118 ммоль), HATU (67,2 мг, 0,177 ммоль), DIPEA (0,103 мл, 0,589 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-60%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**14a**) (40 мг, выход 57%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ (смесь двух ротамеров)10,89 и 10,46 (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,96 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,44 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 7,90 – 7,69 (m, 2H), 7,59 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,76 – 5,33 (m, 3H), 4,57 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 4,33 (dd, J = 21,8, 12,7 Гц, 1H), 4,18 – 3,95 (m, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,30 – 2,11 (m, 1H), 1,93 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,47, -58,75, -176,20; МС (ЭР+): 594,0 (M+1); (ЭС-): 592,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{20}BrF_4N_7O_2.1.75H_2O.1HCl$: C, 43,52; H, 3,73; Cl, 5,35; N, 14,80; найдено: C, 43,54; H, 3,24; Cl, 4,96; N, 14,54.

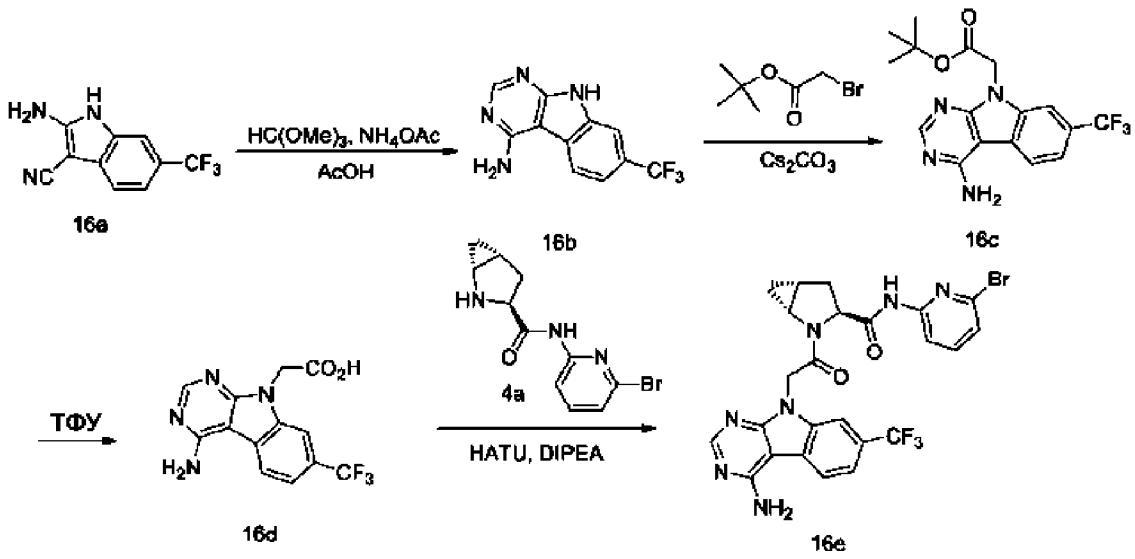
Схема 15



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**15a**)

Соединение **15a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**11e**) (50 мг, 0,118 ммоль) в DMF (2 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**1d**) (39,2 мг, 0,118 ммоль), HATU (67,2 мг, 0,177 ммоль), DIPEA (0,103 мл, 0,589 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**15a**) (47 мг, выход 68%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,27 (s, 1H, D.O способный к обмену), 9,00 (s, 1H), 8,70 – 8,54 (m, 3H, 2H D.O способный к обмену), 7,93 – 7,80 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 5,78 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,51 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,38 (dd, J = 9,2, 5,1 Гц, 1H), 3,90 (td, J = 6,3, 5,4, 2,3 Гц, 1H), 2,46 – 2,18 (m, 2H), 2,03 – 1,86 (m, 4H), 1,11 (dt, J = 9,4, 5,3 Гц, 1H), 0,83 (dt, J = 7,1, 3,4 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,52; МС (ЭР+): 587,9 (M+1); (ЭС-): 586,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{21}BrF_3N_7O_2$.HCl.1.75H_2O: C, 45,75; H, 3,92; Cl, 5,40; N, 14,94; найдено: C, 45,96; H, 3,65; Cl, 4,95; N, 14,71.

Схема 16



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**16e**)

Стадия 1: Получение 7-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**16b**)

Соединение **16b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 6, из 2-амино-6-(трифторметил)-1H-индол-3-карбонитрила (**16a**) (1,95 г, 8,66 ммоль; № CAS 1242140-69-7) с применением триметилортоформиата (18,95 мл, 173 ммоль), AcOH (2,476 мл, 43,3 ммоль) и NH_4OAc (3,34 г, 43,3 ммоль). Это обеспечило получение после обработки соли уксусной кислоты 7-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**16b**) (2,08 г, выход 77%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,20 (s, 1H), 11,98 (s, 1H), 8,52 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,76 – 7,65 (m, 1H), 7,58 – 7,47 (m, 1H), 7,43 (s, 2H), 1,91 (s, 3H); МС (ЭР+): 253,10 (M+1).

Стадия 2: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-7-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**16c**)

Соединение **16c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 7-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**16b**) (2 г, 7,93 ммоль) в DMF (50 мл) с применением Cs_2CO_3 (3,10 г, 9,52 ммоль). Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-100%] *трет*-бутил-2-(4-амино-7-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**16c**) (0,93 г, выход 32%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,57 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,06 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,65 – 7,51 (m, 3H), 5,25 (s, 2H), 1,40 (s, 9H); МС (ЭР+): 367,10 (M+1).

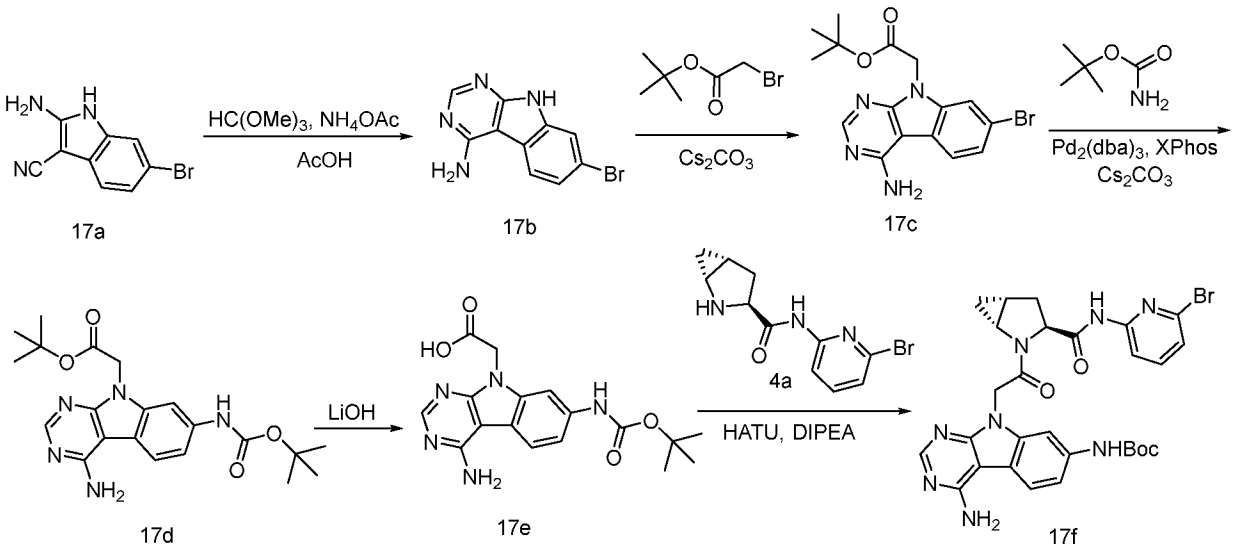
Стадия 3: Получение 2-(4-амино-7-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**16d**)

Соединение **16d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-7-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**16c**) (0,92 г, 2,51 ммоль) с применением TFA (14,41 мл, 37,7 ммоль; 20% TFA в ДХМ) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-7-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**16d**) (0,9 г, выход 84%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,64 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,67 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,31 (s, 2H); МС (ЭР+): 311,00 (M+1).

Стадия 4: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**16e**)

Соединение **16e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-7-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**16d**) (75 мг, 0,177 ммоль) в DMF (2 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (70,0 мг, 0,177 ммоль), HATU (101 мг, 0,265 ммоль), DIPEA (0,154 мл, 0,884 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**16e**) (62 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,76 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,73 (d, J = 8,1 Гц, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,65 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,77 – 7,61 (m, 2H), 7,30 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,87 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,51 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,42 (dd, J = 9,0, 5,5 Гц, 1H), 3,91 (ddd, J = 7,4, 5,4, 2,3 Гц, 1H), 2,41 – 2,13 (m, 2H), 1,92 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 1,09 (dt, J = 8,7, 5,5 Гц, 1H), 0,77 (td, J = 5,2, 2,3 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -59,33; МС (ЭР+): 574,0 (M+1); (ЭС-): 572,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{19}BrF_3N_7O_2.1.5H_2O.1HCl$: C, 45,19; H, 3,63; Cl, 5,56; N, 15,37; найдено: C, 45,06; H, 3,61; Cl, 5,38; N, 15,36.

Схема 17



Получение *трет*-бутил-(4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-7-ил)карбамата (**17f**)

Стадия 1: Получение 7-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**17b**)

Соединение **17b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 6, из 2-амино-6-бром-1H-индол-3-карбонитрила (**17a**) (2 г, 8,47 ммоль; № CAS 1427028-36-1) с применением триметилортоформиата (18,54 мл, 169 ммоль), AcOH (2,423 мл, 42,4 ммоль) и NH_4OAc (3,27 г, 42,4 ммоль). Это обеспечило получение после обработки 7-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**17b**) (2,29 г, выход 84%) в виде бледно-желтого

твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,97 (s, 2H), 8,27 (t, J = 4,2 Гц, 2H), 7,58 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,36 (dd, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,26 (s, 2H), 1,92 (s, 3H).

Стадия 2: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-7-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**17c**)

Соединение **17c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 16, из 7-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**17b**) (2,2 г, 6,81 ммоль) в DMF (75 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (1,056 мл, 7,15 ммоль), Cs_2CO_3 (4,88 г, 14,98 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 15 ч. Дополнительное количество *трет*-бутил-2-бромацетата (1,006 мл, 6,81 ммоль) и K_2CO_3 (0,941 г, 6,81 ммоль) требовалось для завершения реакции. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-100%] *трет*-бутил-2-(4-амино-7-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**17c**) (1,25 г, выход 49%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,31 (t, J = 4,2 Гц, 2H), 7,91 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,46 – 7,36 (m, 3H), 5,14 (s, 2H), 1,41 (s, 9H).

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-7-((трет-бутоксикарбонил)амино)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**17d**)

В дегазированный раствор *трет*-бутил-2-(4-амино-7-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**17c**) (200 мг, 0,530 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли XPhos (50,5 мг, 0,106 ммоль), трет-бутил-карбамат (93 мг, 0,795 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (48,5 мг, 0,053 ммоль) и карбонат цезия (173 мг, 0,530 ммоль), заполняли азотом и нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (50 мл), солевым раствором (50 мл), сушили и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-50%] с получением *трет*-бутил-2-(4-амино-7-(трет-бутоксикарбониламино)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**17d**) (92 мг, выход 42%) в виде желтого твердого вещества; МС (ЭР+): 414,20 (M+1).

Стадия 4: Получение 2-(4-амино-7-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**17e**)

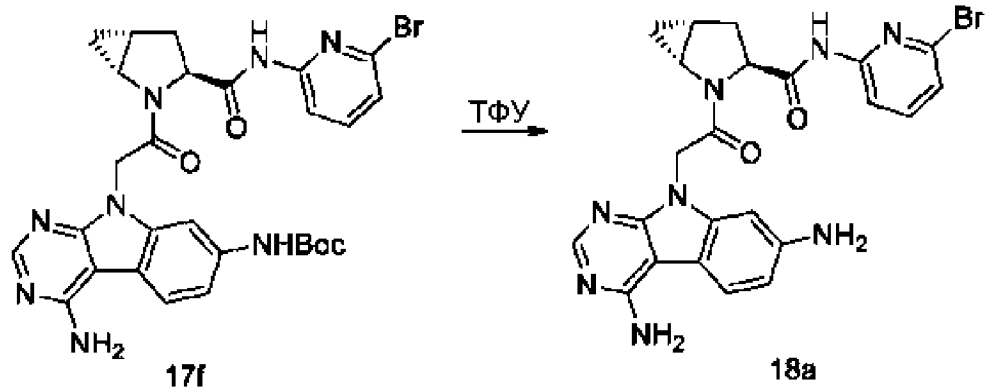
В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-2-(4-амино-7-(*трет*-бутоксикарбониламино)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**17d**) (90 мг, 0,218 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл; соотношение 1:1) добавляли гидрат гидроксида лития (1,088 мл, 1,088 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, разбавляли водой (1 мл), подкисляли до pH 5-7 с применением 1 M HCl и концентрировали досуха с получением 2-(4-амино-7-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**17e**) (67 мг, выход 86%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,71 (s, 1H), 8,63 – 8,45 (m, 4H), 8,38 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 8,7, 1,8 Гц, 1H), 5,19 (s, 2H), 1,51 (s, 9H); МС (ЭР+): 358,10 (M+1); (ЭР-): 356,10 (M-1).

Стадия 5: Получение *трет*-бутил-(4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-7-ил)карбамата (**17f**)

Соединение **17f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-7-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**17e**) (60 мг, 0,168 ммоль) в DMF (1 мл) с применением соли TFA (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (66,5 мг, 0,168 ммоль), HATU (96 мг, 0,252 ммоль), DIPEA (0,146 мл, 0,839 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и

очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] *трет*-бутил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-7-илкарбамат (**17f**) (48 мг, выход 46%). 10 мг этого соединения очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] с получением соли HCl *трет*-бутил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-7-илкарбамата (**17f**) (6 мг) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD-d_4) δ 8,46 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,60 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,7, 1,9 Гц, 1H), 7,24 (dd, *J* = 7,8, 0,7 Гц, 1H), 5,74 (d, *J* = 17,2 Гц, 1H), 5,53 (d, *J* = 17,1 Гц, 1H), 4,56 (t, *J* = 7,1 Гц, 1H), 3,89 (ddd, *J* = 7,4, 5,4, 2,4 Гц, 1H), 2,46 (dd, *J* = 7,9, 3,6 Гц, 2H), 2,04 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 1,56 (s, 9H), 1,24 (dt, *J* = 8,6, 5,5 Гц, 1H), 1,00 (dt, *J* = 7,6, 3,7 Гц, 1H). МС (ЭР+): 621,2 (M+1); (ЭР-): 619,1 (M-1).

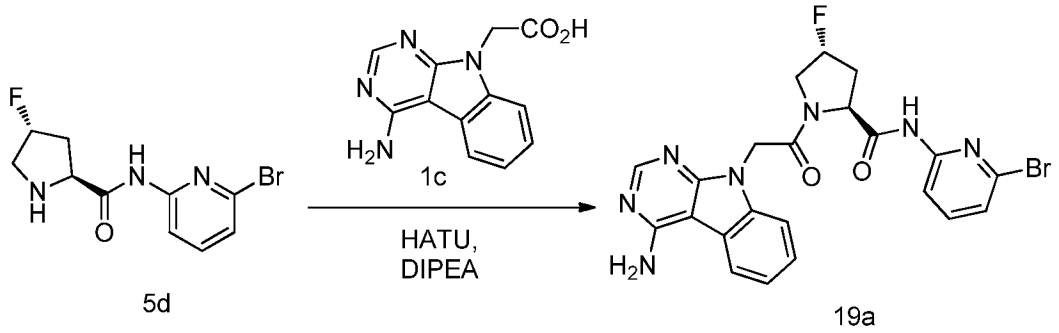
Схема 18



Получение (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-(2-(4,7-диамино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**18a**)

Соединение **18a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из *трет*-бутил-(4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-7-ил)карбамата (**17f**) (35 мг, 0,056 ммоль) в ДХМ (1 мл) с применением 2,2,2-трифторуксусной кислоты (0,087 мл, 1,126 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки дважды посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-(2-(4,7-диамино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (17 мг, выход 58%) (**18a**) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,74 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,45 (s, 1H), 8,29 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,18 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,64 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,81 (d, *J* = 7,0 Гц, 2H), 5,58 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 5,22 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 4,36 (dd, *J* = 9,0, 5,4 Гц, 1H), 3,89 – 3,76 (m, 1H), 2,34 – 2,06 (m, 2H), 1,85 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 1,10 – 0,92 (m, 1H), 0,68 (d, *J* = 5,9 Гц, 1H). МС (ЭС+): 521,1 (M+1); (ЭС-): 519,1 (M-1).

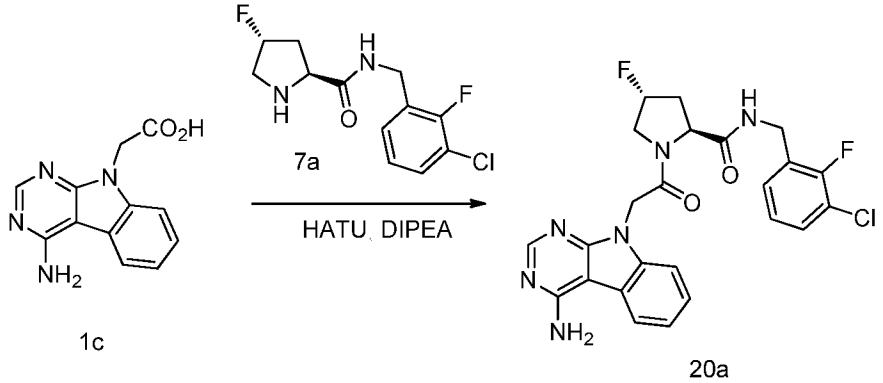
Схема 19



Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**19a**)

Соединение **19a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**1c**) (150 мг, 0,421 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли TFA (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**5d**) (169 мг, 0,421 ммоль), HATU (192 мг, 0,505 ммоль), DIPEA (272 мг, 2,105 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 5%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**19a**) (62 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ (смесь двух ротамеров) 11,37 (s) и 10,98 (s) (2s, 1H, D2O способный к обмену),, 8,80 – 8,56 (m, 3H, 2H D2O способный к обмену), 8,51 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,75 – 7,63 (m, 2H), 7,55 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,50 – 7,37 (m, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,64 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,60 – 5,45 (m, 1H), 5,40 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,71 – 4,57 (m, 1H), 4,43 – 4,21 (m, 1H), 4,18 – 3,96 (m, 1H), 2,74 – 2,50 (m, 1H), 2,29 – 2,02 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -175,73, -176,14; МС (ЭР+): 512,0 (M+1), (ЭР-): 510,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{22}H_{19}BrFN_7O_2$.HCl.2.5H_2O: C, 44,50; H, 4,24; Cl, 5,97; N, 16,51; найдено: C, 44,36; H, 4,10; Cl, 5,76; N, 16,25.

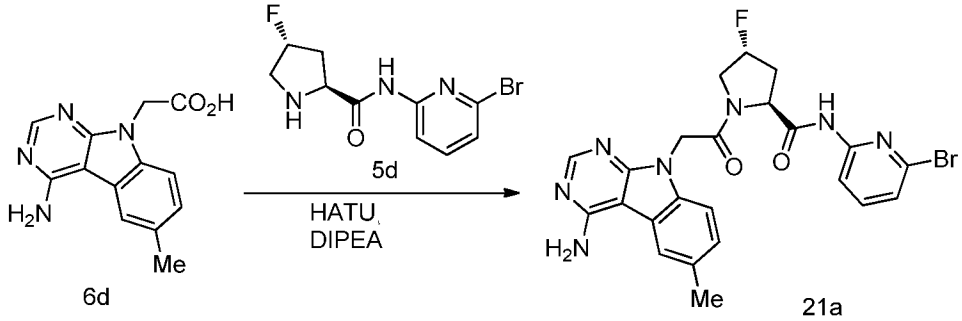
Схема 20



Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**20a**)

Соединение **20a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**1c**) (200 мг, 0,561 ммоль) в DMF (10 мл) с применением соли TFA (2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**7a**) (218 мг, 0,561 ммоль), HATU (256 мг, 0,674 ммоль), DIPEA (0,490 мл, 2,81 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой с применением колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C-18, 100 г, с элюированием с помощью 0,1% водного раствора HCl в H_2O и MeCN из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**20a**) (121 мг, выход 43%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 9,15 (t, J = 5,8 Гц) и 8,79 – 8,64 (m, 3H, D_2O способный к обмену), 8,61 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 8,59 – 8,50 (m, 1H), 7,74 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,58 – 7,34 (m, 4H), 7,21 – 7,11 (m, 1H), 6,92 – 6,79 (m, 1H), 5,72 – 5,53 (m, 1H), 5,54 – 4,76 (m, 2H), 4,56 – 4,14 (m, 4H), 4,14 – 3,92 (m, 1H), 2,62 – 2,40 (m, 1H), 2,22 – 1,95 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -121,24, -121,76, -176,25, -176,47; МС (ЭР+): 499/501 (M+1).

Схема 21

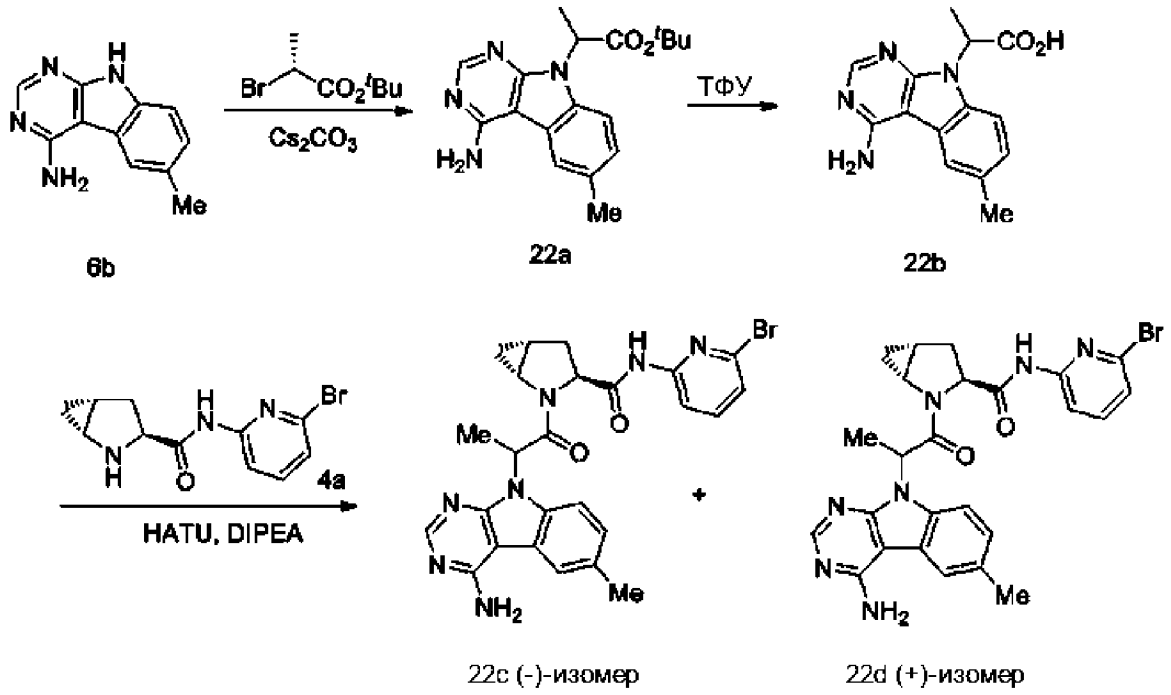


Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**21a**)

Соединение **21a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**6d**) (50 мг, 0,135 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли TFA (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**5d**) (54,3 мг, 0,135 ммоль), HATU (61,6 мг, 0,162 ммоль), DIPEA (87 мг, 0,675 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-5%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**21a**) (35 мг, выход 49%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ (смесь ротамеров) 11,35 (s) и 10,97 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,76 – 8,52 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,35 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,69 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,71 – 5,25 (m, 3H), 4,62 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 4,37 – 4,23 (m, 1H), 4,16 – 3,96 (m, 1H), 2,66 – 2,43 (m, 4H), 2,30 – 1,95 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -175,73, -176,15; МС (ЭР+): 526,0 (M+1), (ЭР-): 524,0 (M-1); анализ рассчитан для

$C_{23}H_{21}BrFN_7O_2.1.1HCl.2.25H_2O$: C, 45,51; H, 4,42; Cl, 6,42; N, 16,15; найдено: C, 45,21; H, 4,47; Cl, 6,40; N, 15,88.

Схема 22



Получение (1R,3S,5R)-2-((-)-2-(4-амино-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)пропаноил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**22c**) и (1R,3S,5R)-2-((+)-2-(4-амино-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)пропаноил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**22d**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)пропаноата (**22a**)

Соединение **22a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**6b**) (200 мг, 1,009 ммоль) в DMF (10 мл) с применением (R)-*трет*-бутил-2-бромпропаноата (253 мг, 1,211 ммоль; № CAS 54631-38-8), Cs_2CO_3 (657 мг, 2,018 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-3%] смеси двух энантиомеров *трет*-бутил-2-(4-амино-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)пропаноата (**22a**) (250 мг, выход 76%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 8,23 - 8,15 (m, 1H), 7,40 (dd, J = 7,4, 3,1 Гц, 1H), 7,30 - 7,07 (m, 3H), 5,81 - 5,63 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,66 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,30 (d, J = 5,7 Гц, 9H); МС (ЭР+): 327 (M+1).

Стадия 2: Получение 2-(4-амино-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)пропановой кислоты (**22b**)

Соединение **22b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)пропаноата (**22a**) (250 мг, 0,766 ммоль) в ДХМ (20 мл) с применением TFA (0,879 мл, 11,49 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки смеси двух энантиомеров соли TFA 2-(4-амино-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-

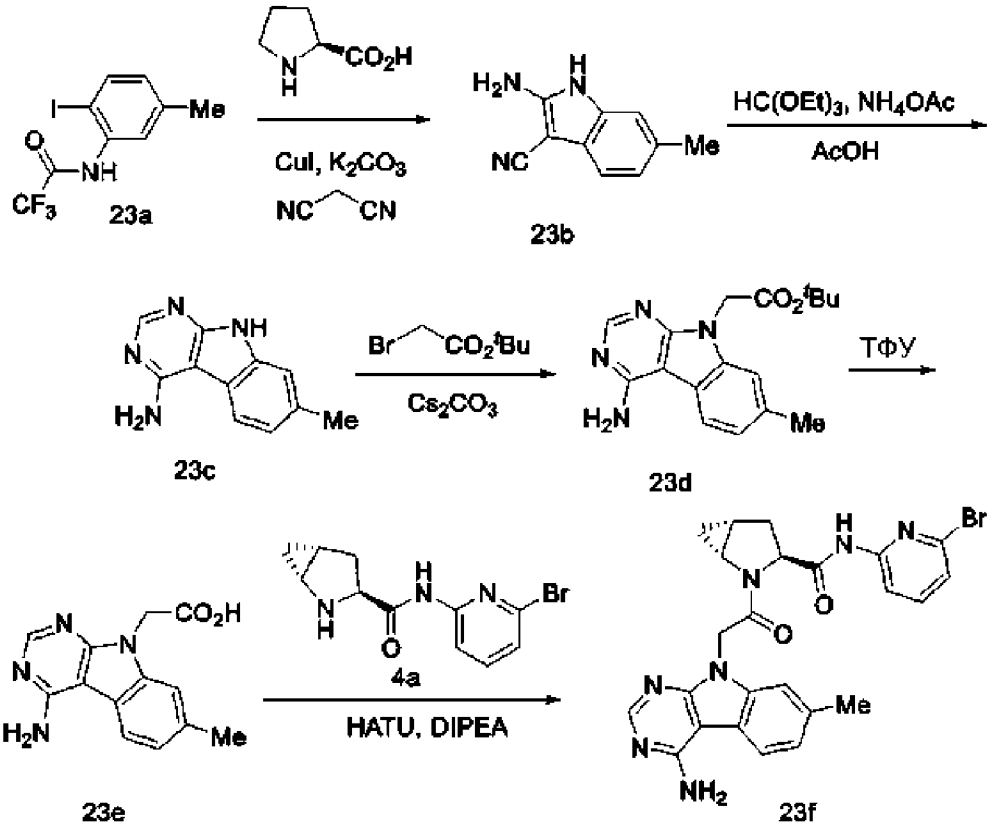
ил)пропановой кислоты (**22b**) (304 мг) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,55 (s, 1H), 8,49 – 8,36 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 5,86 (q, *J* = 7,1 Гц, 1H), 1,75 (d, *J* = 7,2 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -74,15; МС (ЭР+): 271 (M+1), (ЭР-): 269 (M-1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-((-)-2-(4-амино-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)пропаноил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**22c**) и (1R,3S,5R)-2-((+)-2-(4-амино-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)пропаноил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**22d**)

Соединения **22c** и **22d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)пропановой кислоты (**22b**) (50 мг, 0,130 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (41,5 мг, 0,130 ммоль), HATU (59,4 мг, 0,156 ммоль), DIPEA (84 мг, 0,651 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%]

1. соли HCl (1R,3S,5R)-2-((-)-2-(4-амино-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)пропаноил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**22c**) (17 мг, 25%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,80 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,64 (s, 1H), 8,62 - 8,50 (m, 2H, D_2O способный к обмену), 8,40 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,76 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,37 (dd, J = 7,9, 2,6 Гц, 2H), 6,28 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 4,27 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 3,27 - 3,24 (m, 1H), 2,04 - 1,95 (m, 2H), 1,61 (m, 3H), 1,57 - 1,47 (m, 1H), -0,36 (m, 1H), -1,03 (m, 1H); МС (ЭР+): 534/536 (M+1), (ЭР-): 532/534 (M-1); хиральная ВЭЖХ: колонка AD-H 80/20 [(0,1% DEA в н-гексане в 0,1% DEA в этаноле)] 1,0 мл/мин., УФ-обнаружение 245 нм, 30 мин. время прохода (темп. 40°C). R_t = 10,54 (пик 1 (**22c**), 98,0742 %); R_t = 19,473 (пик 2; (**22d**) 1,388%) 97,4084% э.и.; оптическое вращение $[\alpha]_D$ = -224 (c = 0,1, MeOH)
2. соли HCl (1R,3S,5R)-2-((+)-2-(4-амино-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)пропаноил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**22d**) (22 мг, 32%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,64 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,62 (s, 1H), 8,59 - 8,46 (m, 2H, D_2O способный к обмену), 8,36 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,22 (q, J = 7,0 Гц, 1H), 4,53 (dd, J = 9,1, 5,6 Гц, 1H), 3,06 - 2,96 (m, 1H), 2,30 - 2,17 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,68 (m, 4H), 0,88 (m, 1H), 0,77 (m, 1H); МС (ЭР+): 534/536 (M+1), (ЭР-): 532/534 (M-1); хиральная ВЭЖХ: колонка AD-H 80/20 [(0,1% DEA в н-гексане за 0,1% DEA в этаноле)] 1,0 мл/мин., УФ-обнаружение 245 нм, 30 мин. время прохода (темп. 40°C); R_t = 10,54 (пик 1 (**22c**) 0%); R_t = 19,427 (пик 2; (**22d**) 100%) >99,99% э. и.; оптическое вращение $[\alpha]_D$ = +92,632 (c = 0,095, MeOH).

Схема 23



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**23f**)

Стадия 1: Получение 2-амино-6-метил-1H-индол-3-карбонитрила (**23b**)

Соединение **23b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из 2,2,2-трифтор-N-(2-йод-5-метилфенил)ацетамида (**23a**) (7,03 г, 21,36 ммоль) в ДМСО (20 мл) с применением малононитрила (1,694 г, 26,6 ммоль), L-пролина (0,492 г, 4,27 ммоль), CuI (0,407 г, 2,136 ммоль), K_2CO_3 (5,91 г, 42,7 ммоль) и нагреванием при 60°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки [гель SiO_2 (40 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-40%] 2-амино-6-метил-1H-индол-3-карбонитрила (**23b**) (2,65 г, выход 73%) в виде коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,58 (s, 1H), 7,00 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,78 (dd, J = 8,3, 1,5 Гц, 1H), 6,63 (s, 2H), 2,31 (s, 3H); МС (ЭР+): 172 (M+1); (ЭР-): 170 (M-1).

Стадия 2: Получение 7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**23c**)

Соединение **23c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 6, из 2-амино-6-метил-1H-индол-3-карбонитрила (**23b**) (2,65 г, 15,48 ммоль) с применением триэтил-ортоформиата (51,5 мл, 310 ммоль), AcOH (4,43 мл, 77 ммоль) и NH_4OAc (5,97 г, 77 ммоль). Это обеспечило получение после обработки и очистки [гель SiO_2 (24 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-5%] 7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**23c**) (1,45 г) в виде коричневато-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,70 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,15 - 6,96 (m, 3H), 2,45 (s, 3H); МС (ЭР+): 199 (M+1); (ЭС-): 197 (M-1).

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**23d**)

Соединение **23d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**23c**) (1,45 г, 7,31 ммоль) в DMF (25 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (1,427 г, 7,31 ммоль) Cs_2CO_3 (2,86 г, 8,78 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-3%] *трет*-бутил-2-(4-амино-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**23d**) (0,84 г, выход 37%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,14 – 7,06 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); МС (ЭР+): 313 (M+1).

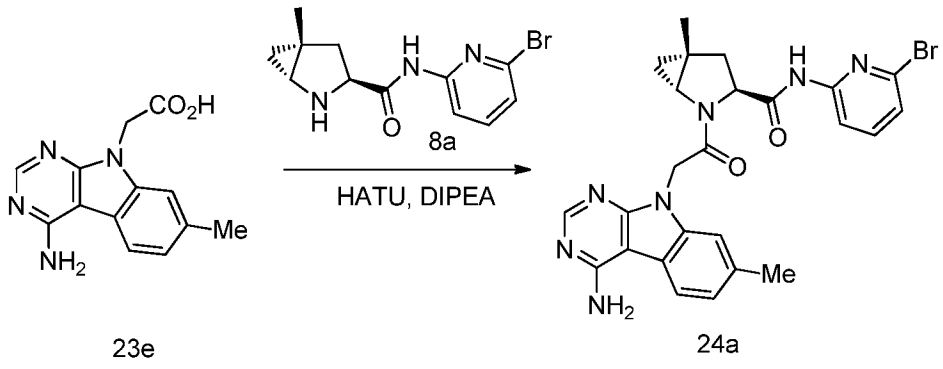
Стадия 4: Получение 2-(4-амино-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**23e**)

Соединение **23e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**23d**) (0,84 г, 2,69 ммоль) с применением TFA (6,13 г, 53,8 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**23e**) (1,01 г) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,49 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -74,09; МС (ЭР+): 257 (M+1), (ЭР-): 255 (M-1).

Стадия 5: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**23f**)

Соединение **23f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**23e**) (50 мг, 0,135 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (43,0 мг, 0,135 ммоль), HATU (61,6 мг, 0,162 ммоль), DIPEA (87 мг, 0,675 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**23f**) (44 мг, выход 63%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,76 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,57 (s, 1H), 8,44 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,37 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,29 – 7,23 (m, 1H), 5,71 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,38 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,42 (dd, J = 9,1, 5,6 Гц, 1H), 3,96 – 3,87 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,40 – 2,27 (m, 1H), 2,27 – 2,11 (m, 1H), 2,00 – 1,85 (m, 1H), 1,12 – 1,02 (m, 1H), 0,82 – 0,73 (m, 1H); МС (ЭР+): 520,0 (M+1), 518,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{22}BrN_7O_2.1.2HCl.2.5H_2O$: C, 47,32; H, 4,67; Cl, 6,98; N, 16,10; найдено: C, 47,10; H, 4,59; Cl, 6,75; N, 15,97.

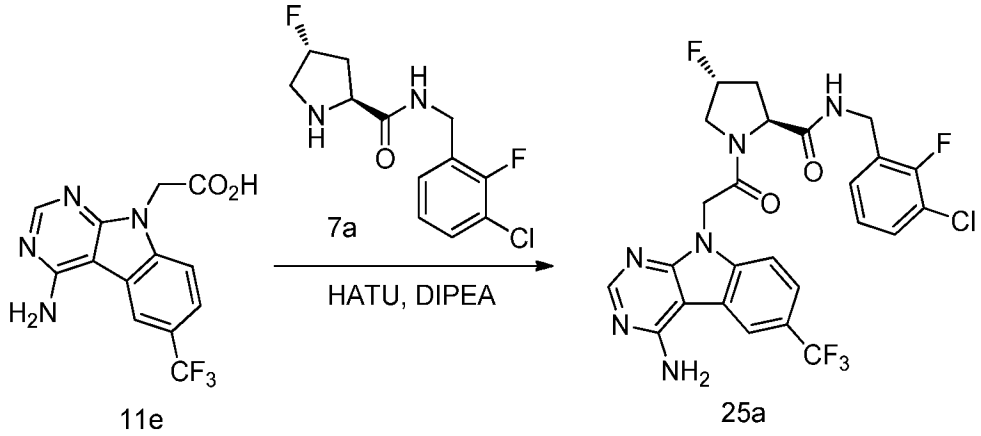
Схема 24



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**24a**)

Соединение **24a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**23e**) (50 мг, 0,135 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (44,9 мг, 0,135 ммоль), HATU (61,6 мг, 0,162 ммоль), DIPEA (87 мг, 0,675 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**24a**) (36 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,61 (s, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,39 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 5,68 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,34 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,37 (dd, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 3,69 (dd, J = 5,5, 2,4 Гц, 1H), 2,55 – 2,41 (m, 4H), 1,98 (dd, J = 13,2, 5,9 Гц, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,08 – 0,97 (m, 1H), 0,97 – 0,89 (m, 1H); МС (ЭР+) 534,0 (M+1), 532,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{24}BrN_7O_2$.HCl.2.25H_2O: C, 49,11; H, 4,86; Cl, 5,80; N, 16,04; найдено: C, 48,98; H, 4,79; Cl, 6,02; N, 15,90.

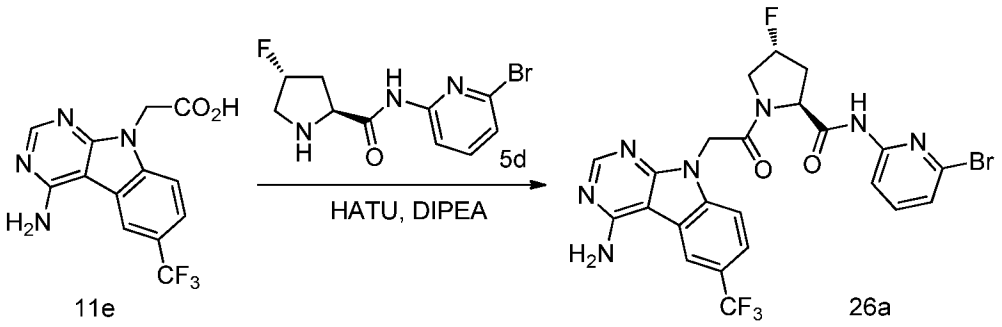
Схема 25



Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**25a**)

Соединение **25a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**11e**) (50 мг, 0,118 ммоль) в DMF (10 мл) с применением соли TFA (2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**7a**) (45,8 мг, 0,118 ммоль), HATU (53,8 мг, 0,141 ммоль), DIPEA (0,103 мл, 0,589 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 5%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**25a**) (28 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ (смесь двух ротамеров) 8,98 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,71 – 8,52 (m, 4H, 2H D_2O способный к обмену), 7,88 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,75 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 7,45 – 7,31 (m, 1H), 7,17 – 7,08 (m, 1H), 6,80 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 5,64 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,43 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 4,54 – 4,26 (m, 3H), 4,23 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 4,19 – 4,05 (m, 1H), 3,96 (dd, J = 12,3, 2,9 Гц, 1H), 2,62 – 2,41 (m, 1H), 2,23 – 1,91 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -58,53, -121,26, -121,72, -176,26, -176,42; МС (ЭР+): 567,0 (M+1), (ЭР-): 565,0 (M-1).

Схема 26

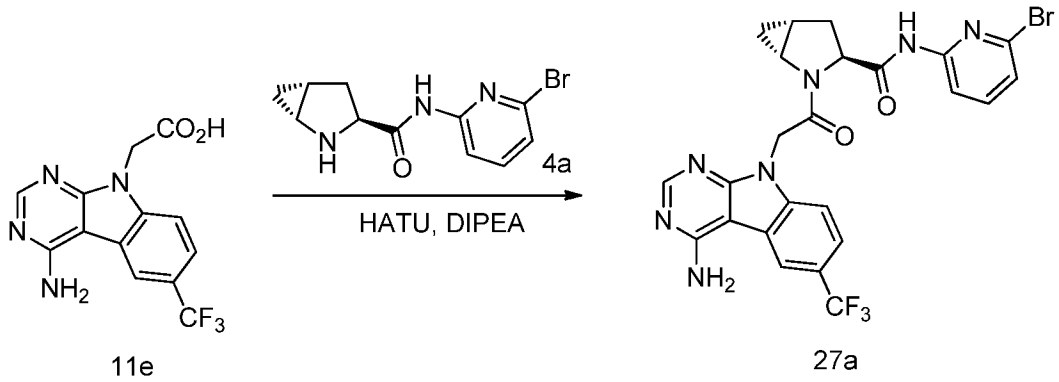


Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**26a**)

Соединение **26a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**11e**) (50 мг, 0,118 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли TFA (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**5d**) (47,4 мг, 0,118 ммоль), HATU (53,8 мг, 0,141 ммоль), DIPEA (76 мг, 0,589 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 5%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 g), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**26a**) (33 мг, выход 48%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,97 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,95 (s, 1H), 8,64 – 8,38 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 7,98 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,84 (dd, J = 8,4, 5,0 Гц, 2H), 7,68 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,71 – 5,57 (m, 1H), 5,51 – 5,39 (m, 1H), 4,62 (dd, J = 9,7, 7,5 Гц, 1H), 4,32 (dd, J = 22,1, 12,6 Гц, 1H), 4,18 – 4,08 (m, 1H), 4,01 (dd, J = 12,8, 3,0 Гц, 1H), 2,68 – 2,33 (m, 1H), 2,30 – 1,97 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,51, -175,70; МС (ЭР+): 580,0 (M+1), (ЭР-): 578,0 (M-1);

анализ рассчитан для $C_{23}H_{18}BrF_4N_7O_2.HCl.2.5H_2O$: C, 41,74; H, 3,66; Cl, 5,36; N, 14,81; найдено: C, 41,66; H, 3,49; Cl, 5,10; N, 14,74.

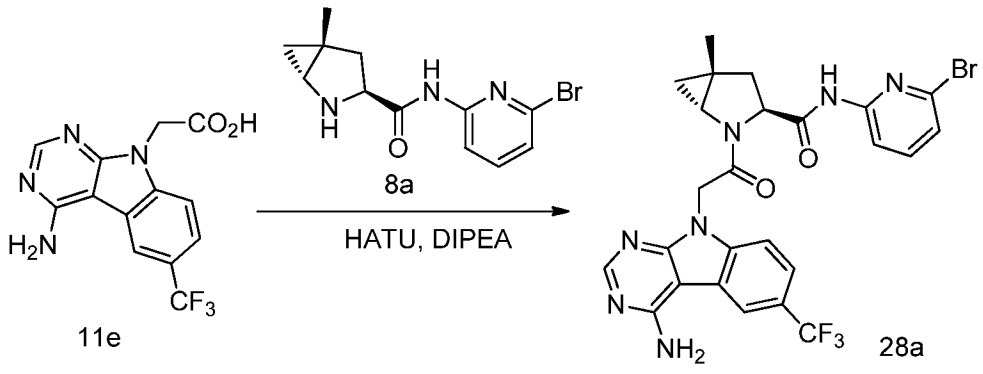
Схема 27



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**27a**)

Соединение **27a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**11e**) (50 мг, 0,118 ммоль) в DMF (10 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (37,5 мг, 0,118 ммоль), HATU (53,8 мг, 0,141 ммоль), DIPEA (76 мг, 0,589 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 5%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**27a**) (42 мг, выход 62%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,75 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,96 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,52 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,00 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,80 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,46 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,41 (dd, J = 9,1, 5,5 Гц, 1H), 3,95 – 3,88 (m, 1H), 2,40 – 2,28 (m, 1H), 2,28 – 2,13 (m, 1H), 1,99 – 1,82 (m, 1H), 1,14 – 1,00 (m, 1H), 0,81 – 0,74 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,47; МС (ЭР+): 574,0 (M+1); (ЭС-): 572,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{19}BrF_3N_7O_2.HCl.2H_2O$: C, 44,56; H, 3,74; Br, 12,35; Cl, 5,48; N, 15,16; найдено: C, 44,27; H, 3,69; Cl, 5,59; N, 14,75.

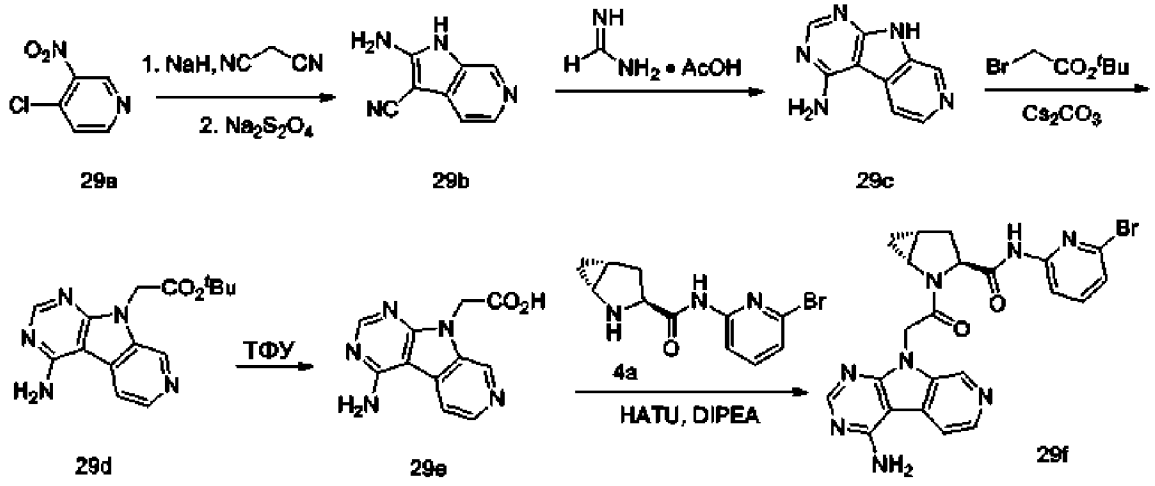
Схема 28



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**28a**)

Соединение **28a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**11e**) (50 мг, 0,118 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (39,2 мг, 0,118 ммоль), HATU (53,8 мг, 0,141 ммоль), DIPEA (76 мг, 0,589 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**28a**) (50 мг, выход 72%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,76 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,96 (s, 1H), 8,71 – 8,43 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,91 – 7,80 (m, 2H), 7,69 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,76 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,41 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,36 (dd, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 3,69 (dd, J = 5,5, 2,4 Гц, 1H), 2,52 – 2,39 (m, 1H), 1,98 (dd, J = 13,2, 5,9 Гц, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,07 – 0,98 (m, 1H), 0,98 – 0,87 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,53; МС (ЭР+): 588,0 (M+1), (ЭР-): 586,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{21}BrF_3N_7O_2$.1.1HCl.1.75H_2O: C, 45,49; H, 3,91; Cl, 5,91; N, 14,86; найдено: C, 45,32; H, 3,90; Cl, 5,87; N, 14,62.

Схема 29



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-9H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**29f**)

Стадия 1. Получение 2-амино-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-3-карбонитрила (**29b**)

В NaH (2,55 г, 63,7 ммоль), охлажденный до 0°C, добавляли порциями раствор малононитрила (4,21 г, 63,7 ммоль) в ТГФ (40 мл). Полученную мутную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч., затем медленно добавляли 4-хлор-3-нитропиридин (**29a**) (5,00 г, 31,5 ммоль) в ТГФ (10 мл). Затем смесь нагревали при 60°C в атмосфере аргона в течение 3 ч. Охлажденную смесь гасили с помощью H_2O (30 мл) и экстрагировали с

помощью EtOAc (50 мл x 5). Объединенный органический экстракт промывали с помощью H_2O (50 мл x 2), солевого раствора (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 2-(3-нитропиридин-4-ил)малононитрила (8,77 г) в виде оранжево-красного твердого вещества, которое использовали как таковое в следующей реакции; МС (ЭР+) 189 (М+1), (ЭР-) 187 (М-1). В 2-(3-нитропиридин-4-ил)малононитрил (4,40 г, 23,39 ммоль), суспендированный в DMF (20 мл) при к. т., добавляли раствор $NaHCO_3$ (9,82 г, 117 ммоль) в H_2O (20 мл), затем твердый $Na_2S_2O_4$ (12,22 г, 70,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. и фильтровали. Фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 4). Объединенный органический экстракт промывали с помощью H_2O (30 мл x 4), солевого раствора (30 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (SiO_2, 40 г, с элюированием с помощью 0-20% DMA-80 в ДХМ) с получением 2-амино-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-3-карбонитрила (**29b**) (0,673 г, выход 18%) в виде бежевого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,14 (d, J = 5,3 Гц, 1H); МС (ЭР+): 159 (М+1), (ЭР-): 157 (М-1).

Стадия 2. Получение 9H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**29c**)

В суспензию 2-амино-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-3-карбонитрила (**29b**) (0,46 г, 2,91 ммоль) в EtOH (10 мл) в сосуде под давлением добавляли формамидина ацетат (2,422 г, 23,27 ммоль). Мутную бледно-желтую смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч., во время чего мутная смесь превращалась в прозрачный раствор, и затем образовывался осадок. Полученную мутную бледно-желтую смесь отфильтровывали в горячем состоянии. Отфильтрованный осадок тщательно промывали кипящим EtOH с получением продукта 9H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**29c**) (0,35 г, выход 65,0%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,15 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,31 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,49 (s, 2H); МС (ЭР+): 186 (М+1), (ЭР-): 184 (М-1).

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-9H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**29d**)

Соединение **29d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 9H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**29c**) (0,35 г, 1,890 ммоль) в DMF (25 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,369 г, 1,890 ммоль), Cs_2CO_3 (1,232 г, 3,78 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-7%] *трет*-бутил-2-(4-амино-9H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**29d**) (0,27 г, выход 48%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,94 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,3 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,38 – 8,34 (m, 1H), 7,66 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 1,41 (s, 9H); МС (ЭР+): 300 (М+1), (ЭР-1): 298 (М-1).

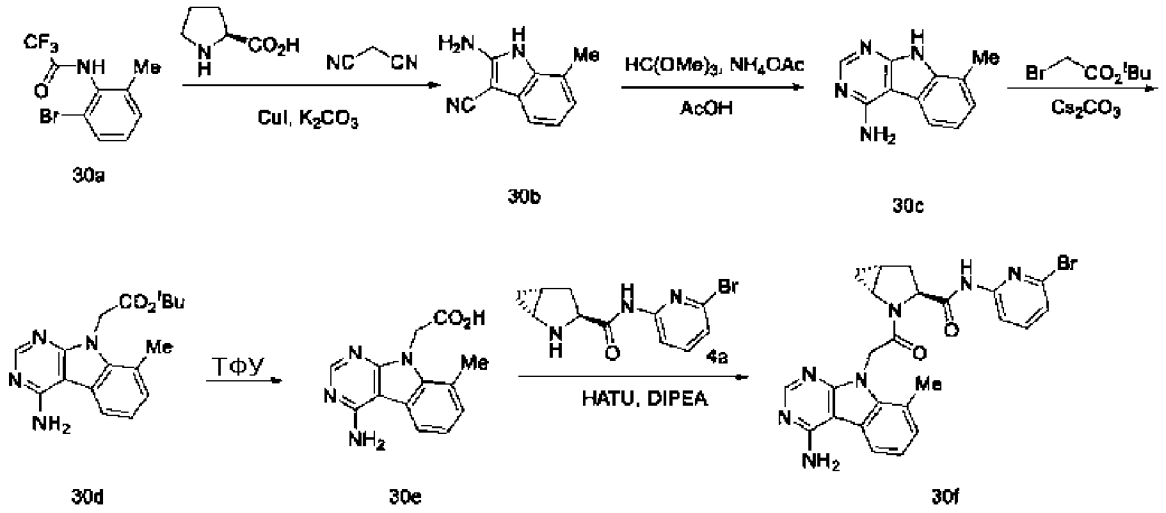
Стадия 4: Получение 2-(4-амино-9H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**29e**)

Соединение **29e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-9H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**29d**) (270 мг, 0,902 ммоль) в ДХМ (10 мл) с применением TFA (1029 мг, 9,02 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-9H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**29e**) (0,53 г) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,51 (s, 1H), 8,96 (d, *J* = 6,2 Гц, 1H), 8,78 (d, *J* = 6,2 Гц, 1H), 8,56 (s, 1H), 5,35 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -74,66; МС (ЭР+): 244 (М+1), (ЭР-): 242 (М-1).

Стадия 5: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-9H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**29f**)

Соединение **29f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-9H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**29e**) (50 мг, 0,140 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (70,0 мг, 0,177 ммоль), HATU (63,9 мг, 0,168 ммоль), DIPEA (90 мг, 0,7 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-9H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**29f**) (57 мг, выход 80%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,80 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,13 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 8,94 (s, 2H), 8,80 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,96 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,53 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,47 – 4,44 (m, 1H), 3,91 – 3,86 (m, 1H), 2,40 – 2,29 (m, 1H), 2,29 – 2,13 (m, 1H), 2,00 – 1,85 (m, 1H), 1,16 – 1,00 (m, 1H), 0,98 – 0,80 (m, 1H); МС (ЭР+): 507/509 (M+1), (ЭР-): 505/507 (M-1).

Схема 30



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**30f**)

Стадия 1: Получение 2-амино-7-метил-1H-индол-3-карбонитрила (**30b**)

Соединение **30b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из N-(2-бром-6-метилфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**30a**) (7,45 г, 26,4 ммоль; № CAS 2007409-96-1) в ДМСО (20 мл) с применением малононитрила (2,094 г, 31,7 ммоль), L-пролина (0,608 г, 5,28 ммоль), CuI (0,503 г, 2,64 ммоль), раствора K_2CO_3 (7,30 г, 52,80 ммоль) в воде (20 мл) и нагреванием при 60°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки [гель SiO_2 (40 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-40%] 2-амино-7-метил-1H-индол-3-карбонитрила (**30b**) (2,35 г, выход 52%) в виде коричневого

твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,73 (s, 1H), 6,97 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,88 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 6,73 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,49 (s, 2H), 2,33 (s, 3H); МС (ЭР+): 172 (M+1); (ЭС-): 170 (M-1).

Стадия 2: Получение 8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**30c**)

Соединение **30c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 6, из 2-амино-7-метил-1H-индол-3-карбонитрила (**30b**) (4,28 г, 25 ммоль) с применением триметилортоформиата (26,5 г, 250 ммоль), AcOH (4,50 г, 75 ммоль) и NH_4OAc (5,78 г, 75 ммоль). Это обеспечило получение после обработки 8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**30c**) (4,24 г, выход 86%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,81 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,21 - 7,02 (m, 4H), 2,54 (s, 3H). МС (ЭР+): 199 (M+1).

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**30d**)

Соединение **30d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**30c**) (3,07 г, 15,49 ммоль) в DMF (20 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (3,02 г, 15,49 ммоль) Cs_2CO_3 (6,06 г, 18,59 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-3%] *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**30d**) (3,52 г, выход 73%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 5,8, 3,4 Гц, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,17 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,43 (s, 9H); МС (ЭР+): 313 (M+1); (ЭС-): 311 (M-1).

Стадия 4: Получение 2-(4-амино-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**30e**)

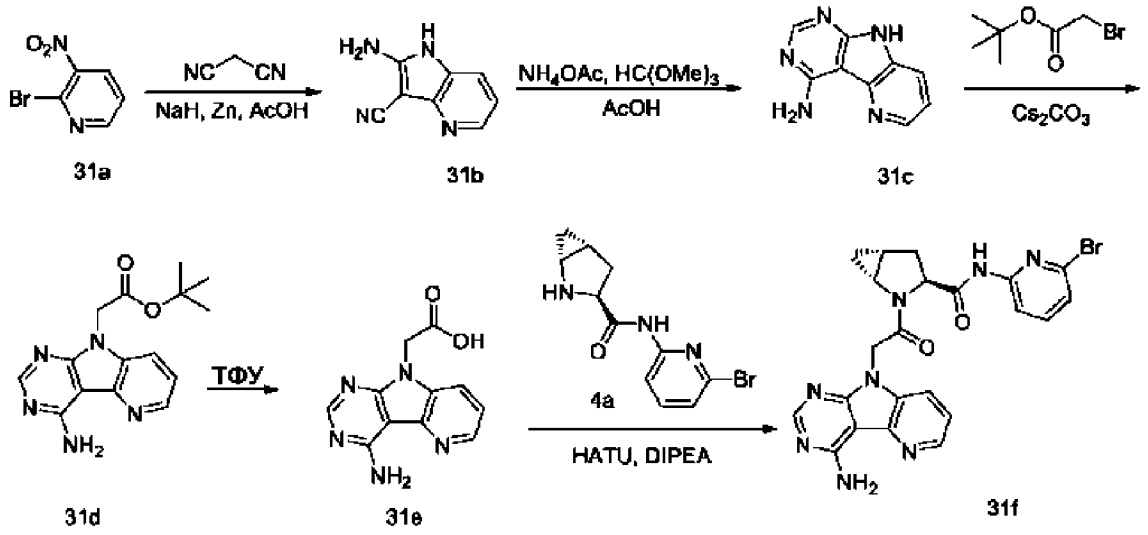
Соединение **30e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**30d**) (0,12 г, 0,384 ммоль) с применением TFA (438 мг, 3,84 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**30e**) (0,190 г) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,87 – 8,66 (m, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,36 (dd, J = 5,8, 3,4 Гц, 1H), 7,40 – 7,25 (m, 2H), 5,47 (s, 2H), 2,70 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -74,60; МС (ЭР+): 257 (M+1), (ЭР-): 255 (M-1).

Стадия 5: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**30f**)

Соединение **30f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**30e**) (50 мг, 0,135 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (43,0 мг, 0,135 ммоль), HATU (61,6 мг, 0,162 ммоль), DIPEA (87 мг, 0,675 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 4%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**30f**) (44 мг, выход 63%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,82 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,82 – 8,54 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,42 – 8,28 (m, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,38 – 7,24 (m, 3H), 5,93 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,65 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,42 (dd, J =

9,0, 5,7 Гц, 1H), 3,96 – 3,90 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,43 – 2,28 (m, 1H), 2,25 – 2,12 (m, 1H), 1,99 – 1,83 (m, 1H), 1,14 – 0,99 (m, 1H), 0,74 – 0,59 (m, 1H); МС (ЭР+): 520,0 (M+1), (ЭР-): 518,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{22}BrN_7O_2.1.1HCl.2.5H_2O$: C, 47,60; H, 4,68; Cl, 6,44; N, 16,19; найдено: C, 47,64; H, 4,48; Cl, 6,39; N, 16,14.

Схема 31



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**31f**)

Стадия 1: Получение 2-амино-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбонитрила (**31b**)

NaH (1,990 г, 49,8 ммоль) добавляли порциями в холодный раствор малононитрила (3,29 г, 49,8 ммоль) в ТГФ (40 мл) при 0°C. Полученную мутную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч., затем медленно добавляли 2-бром-3-нитропиридин (**31a**) (5,00 г, 24,63 ммоль) в ТГФ (10 мл). Затем смесь нагревали при 60°C в атмосфере аргона в течение 3 ч. Охлажденную смесь гасили с помощью H_2O (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 5). Объединенный органический экстракт промывали с помощью H_2O (50 мл x 2), солевого раствора (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали с получением 2-(3-нитропиридин-2-ил)малононитрила (8,62 г) в виде оранжево-красного твердого вещества, которое использовали как таковое в следующей реакции; МС (ЭР+): 189 (M+1), (ЭР-): 187 (M-1). Суспензию 2-(3-нитропиридин-2-ил)малононитрила (4,315 г, 22,93 ммоль), цинка (7,50 г, 115 ммоль) в уксусной кислоте (27,5 г, 459 ммоль) нагревали при 60°C в течение 2 ч. и фильтровали в горячем состоянии. Отфильтрованный осадок тщательно промывали кипящим EtOH. Фильтрат концентрировали досуха. Концентрат суспендировали в H_2O (50 мл), нейтрализовали с помощью 3 М водного раствора NaOH до pH 7, и затем экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенный экстракт промывали с помощью H_2O (30 мл x 2), солевого раствора (30 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (SiO_2, 40 г, с элюированием с помощью 0-20% DMA-80 в ДХМ) с получением 2-амино-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбонитрила (**31b**) (320 мг, выход 9%) в виде бежевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-$_{d6}$) δ 10,82 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 5,0, 1,4 Гц, 1H), 7,36 (dd, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,16 (s, 2H), 6,86 (dd, J = 7,8, 4,9 Гц, 1H); МС (ЭР+): 159 (M+1), (ЭР-): 157 (M-1).

Стадия 2: Получение 9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**31c**)

Соединение **31c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 6, из 2-амино-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбонитрила (**31b**) (0,31 г, 1,960 ммоль) с применением триметилортоформиата (4,16 г, 39,2 ммоль), AcOH (0,589 г, 9,80 ммоль) и NH_4OAc (0,755 г, 9,80 ммоль). Это обеспечило получение после обработки и очистки [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-30%] 9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**31c**) (100 мг, выход 28%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,02 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,49 (dd, J = 4,8, 1,4 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,37 (dd, J = 8,2, 4,8 Гц, 1H); МС (ЭР+): 186 (M+1), (ЭР-): 184 (M-1).

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**31d**)

Соединение **31d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 16, 9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**31c**) (80 мг, 0,432 ммоль) в DMF (2,5 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,077 мл, 0,518 ммоль), Cs_2CO_3 (282 мг, 0,864 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 1,5 ч. в атмосфере азота и гасили путем добавления воды. Отделенное твердое вещество фильтровали и сушили с получением *трет*-бутил-2-(4-амино-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**31d**) (109 мг, выход 84%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (dd, *J* = 4,9, 1,3 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,04 (dd, *J* = 8,3, 1,3 Гц, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,2, 4,8 Гц, 1H), 5,17 (s, 2H), 1,40 (s, 9H); МС (ЭР+): 300,1 (M+1).

Стадия 4: Получение 2-(4-амино-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**31e**)

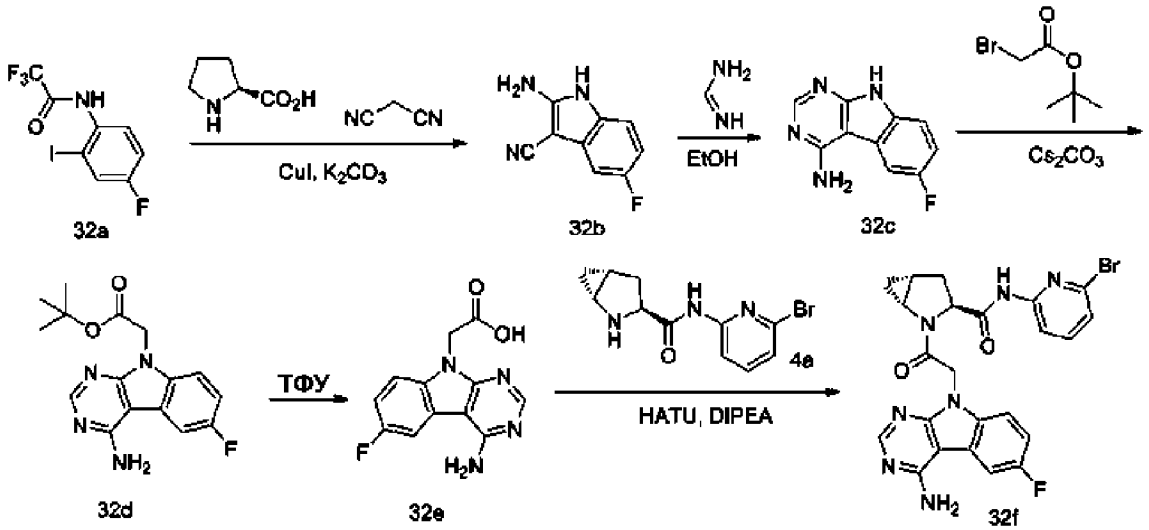
Соединение **31e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**31d**) (80 мг, 0,267 ммоль) с применением 20% TFA в ДХМ (1534 мкл, 4,01 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**31e**) (64 мг, выход 98%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,65 (dd, *J* = 4,9, 1,3 Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,3, 4,9 Гц, 1H), 5,28 (s, 2H); МС (ЭР+): 244,10 (M+1).

Стадия 5: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**31f**)

Соединение **31f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**31e**) (60 мг, 0,247 ммоль) в DMF (2 мл) с применением соли TFA (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (**4a**) (98,0 мг, 0,247 ммоль), HATU (141 мг, 0,370 ммоль), DIPEA (0,215 мл, 1,233 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 1 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**31f**) (79 мг, выход 63%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,97 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,75 – 8,64 (m, 2H), 8,31 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,75 – 7,61 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,84 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 5,47 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 4,45 – 4,37 (m, 1H), 3,89 (ddd, *J* = 7,5, 5,4, 2,4 Гц, 1H), 2,40 – 2,13 (m, 2H), 1,99 – 1,82 (m, 1H),

1,07 (dt, *J* = 8,7, 5,4 Гц, 1H), 0,80 (td, *J* = 5,2, 2,3 Гц, 1H); МС (ЭР+): 507,1 (M+1); (ЭС-): 505,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{22}H_{19}BrN_8O_2$ 1.75H_2O.1.2HCl: C, 45,35; H, 4,10; Cl, 7,30; N, 19,23; найдено: C, 45,38; H, 4,02; Cl, 7,16; N, 18,95.

Схема 32



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**32f**)

Стадия 1: Получение 2-амино-5-фтор-1H-индол-3-карбонитрила (**32b**)

Соединение **32b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из 2,2,2-трифтор-N-(4-фтор-2-йодфенил)ацетамида (**32a**) (7,03 г, 21,1 ммоль; № CAS 784183-55-7) в ДМСО (30 мл) с применением малононитрила (1,673 г, 25,3 ммоль), L-пролина (0,486 г, 4,22 ммоль), CuI (0,402 г, 2,110 ммоль), K_2CO_3 (5,83 г, 42,2 ммоль) и нагреванием при 60°C в течение 15 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки [гель SiO_2 (80 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-50%] 2-амино-5-фтор-1H-индол-3-карбонитрила (**32b**) (2,657 г, выход 72%) в виде коричневого твердого вещества; МС (ЭР+): 176,05 (M+1).

Стадия 2: Получение 6-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**32c**)

Соединение **32c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 29, из 2-амино-5-фтор-1H-индол-3-карбонитрила (**32b**) (1,2 г, 6,85 ммоль) в этаноле (30 мл) с применением формамидина ацетата (5,76 г, 54,8 ммоль) и нагреванием с обратным холодильником в течение 40 ч. Это обеспечило получение после обработки 6-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**32c**) в виде коричневого твердого вещества (2,706 г), которое использовали как таковое на следующей стадии; МС (ЭР+): 203,00 (M+1).

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-6-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**32d**)

Соединение **32d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 6-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**32c**) (346 мг, 1,71 ммоль) в DMF (10 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,252 мл, 1,71 ммоль), карбоната цезия (1,337 г) и перемешиванием при к. т. в течение 47 ч. Это обеспечило

получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), с элюированием с помощью гексанов/10% дихлорметана в этил-ацетате (от 1:0 до 1:1)] *трет*-бутил-2-(4-амино-6-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**32d**) (160 мг, выход 30%) в виде светло-желтого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,32 – 8,22 (m, 2H), 7,57 (dd, *J* = 8,9, 4,5 Гц, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,26 (td, *J* = 9,2, 2,5 Гц, 1H), 5,12 (s, 2H), 1,39 (s, 9H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -122,42; МС (ЭР+): 317,10 (M+1).

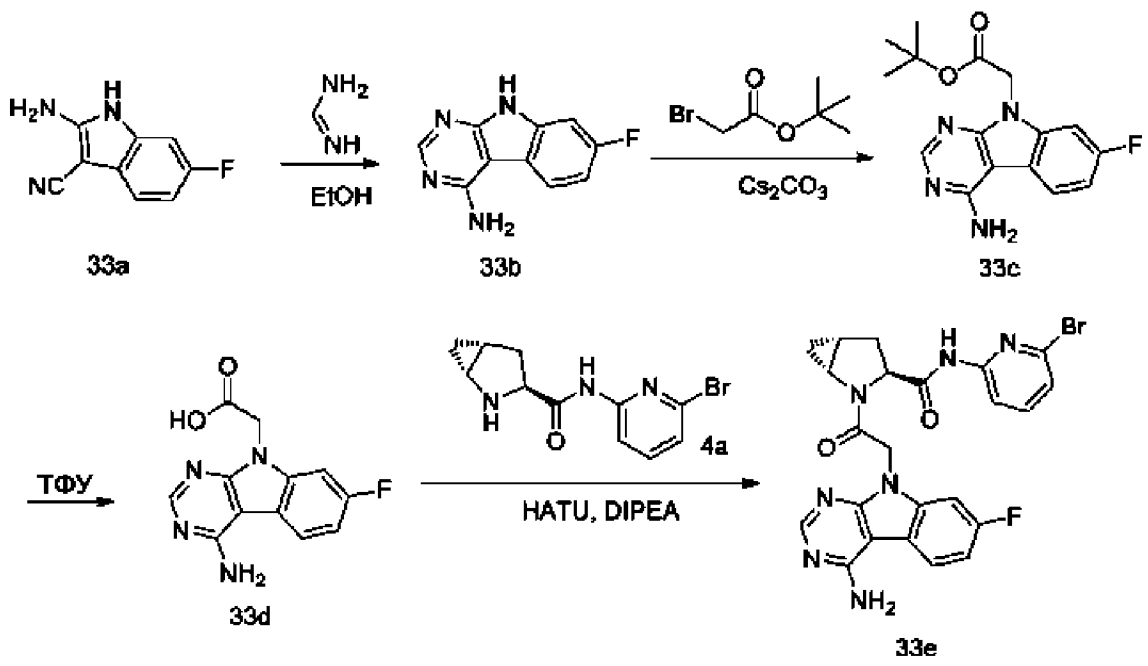
Стадия 4: Получение 2-(4-амино-6-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**32e**)

Соединение **32e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**32d**) (140 мг, 0,443 ммоль) в ДХМ (10 мл) с применением TFA. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением 2-(4-амино-6-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**32e**), которую использовали как таковую для следующей стадии; МС (ЭР+): 261,10 (M+1); (ЭР-): 259,00 (M-1).

Стадия 5: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**32f**)

Соединение **32f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**32e**) (0,443 ммоль, из указанной выше стадии 4) в DMF (15 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (141,0 мг, 0,443 ммоль), HATU (337 мг, 0,886 ммоль), DIPEA (0,386 мл, 2,215 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 5%], с последующей обработкой продукта, полученного с ацетонитрилом (2 мл), и 50 мМ водн. раствора HCl (8 мл) и лиофилизации соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**32f**) (53 мг, выход 23%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,76 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,73 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,63 (s, 1H), 8,47 (dd, *J* = 9,8, 2,5 Гц, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,79 – 7,65 (m, 2H), 7,45 (td, *J* = 9,2, 2,5 Гц, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,78 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 5,43 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 4,41 (dd, *J* = 9,0, 5,5 Гц, 1H), 4,02 – 3,82 (m, 1H), 2,41 – 2,12 (m, 2H), 1,99 – 1,79 (m, 1H), 1,16 – 0,97 (m, 1H), 0,82 – 0,71 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -119,89; МС (ЭР+): 524,10 и 526,10 (M+1); МС (ЭР-): 522,00 и 524,00 (M-1); анализ рассчитан для $C_{23}H_{19}BrFN_7O_2.1.2HCl.2.75H_2O$: C, 44,73; H, 4,19; N, 15,87; Cl, 6,89; найдено: C, 44,84; H, 4,13; N, 15,51; Cl, 6,81.

Схема 33



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**33e**)

Стадия 1: Получение 7-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**33b**)

Соединение **33b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 29, из 2-амино-6-фтор-1H-индол-3-карбонитрила (**33a**) (1,2 г, 6,85 ммоль; № CAS 378236-80-7) в этаноле (30 мл) с применением формамидина ацетата (5,76 г, 54,8 ммоль) и нагреванием с обратным холодильником в течение 20 ч. Это обеспечило получение после обработки 7-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**33b**) в виде коричневого твердого вещества (2,62 г), которое использовали как таковое на следующей стадии; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 (dd, J = 8,7, 5,4 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 9,7, 2,4 Гц, 1H), 7,10 – 7,01 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -116,72; МС (ЭР+): 203,10 (M+1).

Стадия 2: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-7-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**33c**)

Соединение **33c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 7-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**33b**) (346 мг, 1,71 ммоль) в DMF (10 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,252 мл, 1,71 ммоль), карбоната цезия (1,337 г) и перемешиванием при к. т. в течение 46 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), с элюированием с помощью гексаны/10% дихлорметан в этил-ацетате (от 1:0 до 1:1)] *трет*-бутил-2-(4-амино-7-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**33c**) (151 мг, выход 28%) в виде светло-желтого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,35 (dd, J = 8,7, 5,4 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 10,2, 2,4 Гц, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,17 – 7,04 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 1,40 (s, 9H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -116,10; МС (ЭР+): 317,20 (M+1).

Стадия 3: Получение 2-(4-амино-7-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**33d**)

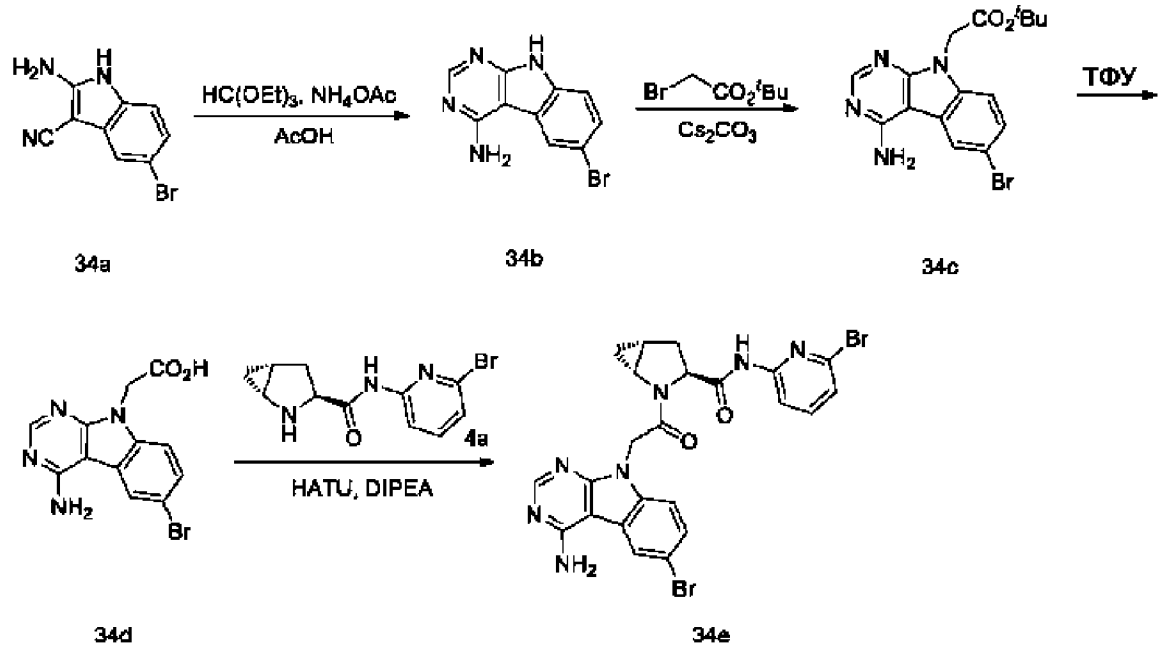
Соединение **33d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-7-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**33c**) (145 мг, 0,458 ммоль) в ДХМ (10 мл) с применением TFA. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-амино-7-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной

кислоты (**33d**), которую использовали как таковую на следующей стадии; МС (ЭР+): 261,10 (M+1); (ЭС-): 259,00 (M-1).

Стадия 4: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**33e**)

Соединение **33e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-7-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**33d**) (119 мг, 0,458 ммоль) в DMF (15 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (146,0 мг, 0,458 ммоль), HATU (348 мг, 0,916 ммоль), DIPEA (0,399 мл, 2,29 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%], с последующей очисткой с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 5%], путем растворения продукта в ацетонитриле (3 мл) и 0,1% водн. растворе HCl (20 мл), с последующей лиофилизацией соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**33e**) (31 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,76 – 8,66 (m, 3H, D_2O способный к обмену), 8,63 (s, 1H), 8,56 (dd, *J* = 8,8, 5,2 Гц, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,75 – 7,63 (m, 2H), 7,37 – 7,25 (m, 2H), 5,76 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 5,40 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 4,42 (dd, *J* = 9,1, 5,5 Гц, 1H), 3,95 – 3,84 (m, 1H), 2,42 – 2,12 (m, 2H), 2,02 – 1,76 (m, 1H), 1,12 – 0,99 (m, 1H), 0,89 – 0,75 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -113,65; МС (ЭР+): 524,10 и 526,10 (M+1); МС (ЭР-): 522,10 и 524,00 (M-1); анализ рассчитан для $C_{23}H_{19}BrFN_7O_2.1.1HCl.2.0H_2O$: C, 46,00; H, 4,05; Cl, 6,49; N, 16,33; найдено: C, 46,28; H, 4,10; Cl, 6,44; N, 15,96.

Схема 34



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**34e**)

Стадия 1: Получение 6-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**34b**)

Соединение **34b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 6, из 2-амино-5-бром-1H-индол-3-карбонитрила (**34a**) (2,20 г, 9,32 ммоль; № CAS 1242140-64-2) с применением триэтил-ортоформиата (31,0 мл, 186 ммоль), AcOH (2,66 мл, 46,6 ммоль) и NH_4OAc (3,59 г, 46,6 ммоль). Это обеспечило получение после обработки 6-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**34b**) (1,58 г, выход 64%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,99 (s, 1H), 8,58 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 8,6, 1,8 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,30 (s, 2H); МС (ЭР+): 263/265 (M+1).

Стадия 2: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-6-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**34c**)

Соединение **34c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 6-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**34b**) (1,58 г, 6,01 ммоль) в DMF (20 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (1,171 г, 6,01 ммоль), Cs_2CO_3 (2,348 г, 7,21 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-3%] *трет*-бутил-2-(4-амино-6-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**34c**) (2,265 г, выход 72%) в виде бледно-оранжевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,64 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,44 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 1,40 (s, 9H); МС (ЭР+): 377/379 (M+1), (ЭР-): 375/377 (M-1).

Стадия 3: Получение 2-(4-амино-6-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**34d**)

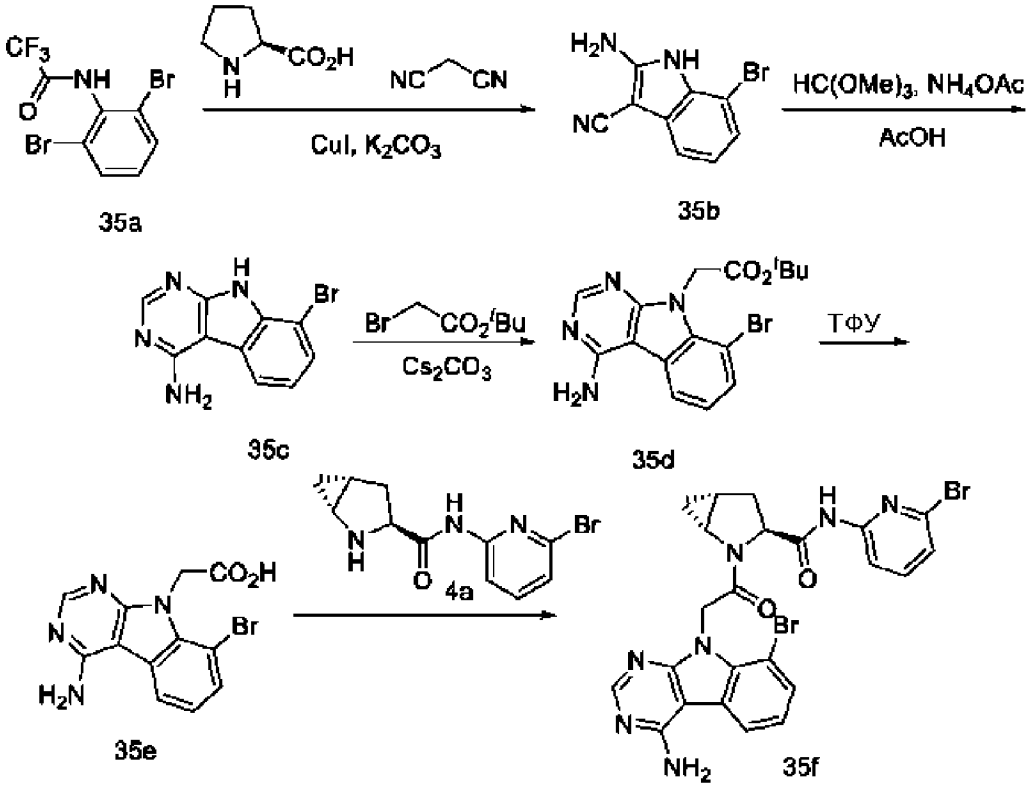
Соединение **34d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**34c**) (0,300 г, 0,795 ммоль) в ДХМ (10 мл) с применением TFA (0,907 г, 7,95 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-6-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**34d**) (0,387 г) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,79 (s, 1H), 8,70 – 8,44 (m, 3H), 7,77 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,69 (dd, J = 8,7, 1,8 Гц, 1H), 5,26 (s, 2H); МС (ЭР+): 321/323 (M+1), (ЭР-): 319/321 (M-1).

Стадия 4: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**34e**)

Соединение **34e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**34d**) (50 мг, 0,115 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (36,6 мг, 0,115 ммоль), HATU (52,4 мг, 0,138 ммоль), DIPEA (74,3 мг, 0,575 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 5%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**34e**) (26 мг, выход 39%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,75 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,76 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 8,54 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,38 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,00 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,75 – 7,58 (m, 3H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,73 (dd, J = 17,7, 1,8 Гц, 1H), 5,39 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 4,40 (dd, J = 9,2, 5,5 Гц, 1H), 3,94 – 3,86 (m, 1H), 2,38 – 2,26 (m, 1H), 2,26 – 2,15 (m, 1H), 1,96 – 1,84 (m, 1H), 1,13 – 0,97 (m, 1H), 0,81 – 0,72 (m, 1H); МС (ЭР+) 584,0 (M+1); (ЭР-): 582,0 (M-1); анализ

рассчитан для $C_{23}H_{19}Br_2N_7O_2.HCl.2.25H_2O$: C, 41,71; H, 3,73; Cl, 5,35; N, 14,81; найдено: C, 41,55; H, 3,58; Cl, 5,49; N, 14,65.

Схема 35



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**35f**)

Стадия 1: Получение 2-амино-7-бром-1H-индол-3-карбонитрила (**35b**)

Соединение **35b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из N-(2,6-дибромфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**35a**) (7,79 г, 22,45 ммоль; № CAS 340034-49-3) в ДМСО (20 мл) с применением малононитрила (1,780 г, 26,9 ммоль), L-пролина (0,517 г, 4,49 ммоль), CuI (0,428 г, 2,245 ммоль), K_2CO_3 (6,21 г, 44,9 ммоль) и нагреванием при 60°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки [гель SiO_2 (40 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-40%] 2-амино-7-бром-1H-индол-3-карбонитрила (**35b**) (4,18 г, выход 18%) в виде бледно-оранжевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,91 (s, 1H), 7,15 (dd, J = 7,7, 1,0 Гц, 1H), 7,11 (dd, J = 7,9, 0,9 Гц, 1H), 6,93 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,69 (s, 2H); МС (ЭР+): 236 ; (ЭР-): 234 (M-1).

Стадия 2: Получение 8-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**35c**)

Соединение **35c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 6, из 2-амино-7-бром-1H-индол-3-карбонитрила (**35b**) (4,18 г, 17,71 ммоль) с применением триметилортоформиата (37,6 мг, 354 ммоль), AcOH (5,06 мл, 89 ммоль) и NH_4OAc (6,82 г, 89 ммоль). Это обеспечило получение после обработки 8-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**35c**) в виде бледно-желтого твердого остатка, который использовали как таковой для следующей стадии; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,97 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,56 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,17 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H).

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-8-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**35d**)

Соединение **35d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 8-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**35c**) (4,11 г, 15,62 ммоль) в DMF (20 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (3,05 г, 15,62 ммоль), Cs_2CO_3 (6,62 г, 20,31 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-3%] *трет*-бутил-2-(4-амино-8-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**35d**) (4,11 г, выход 88%) в виде бледно-оранжевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,39 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,21 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 5,44 (s, 2H), 1,43 (s, 9H).

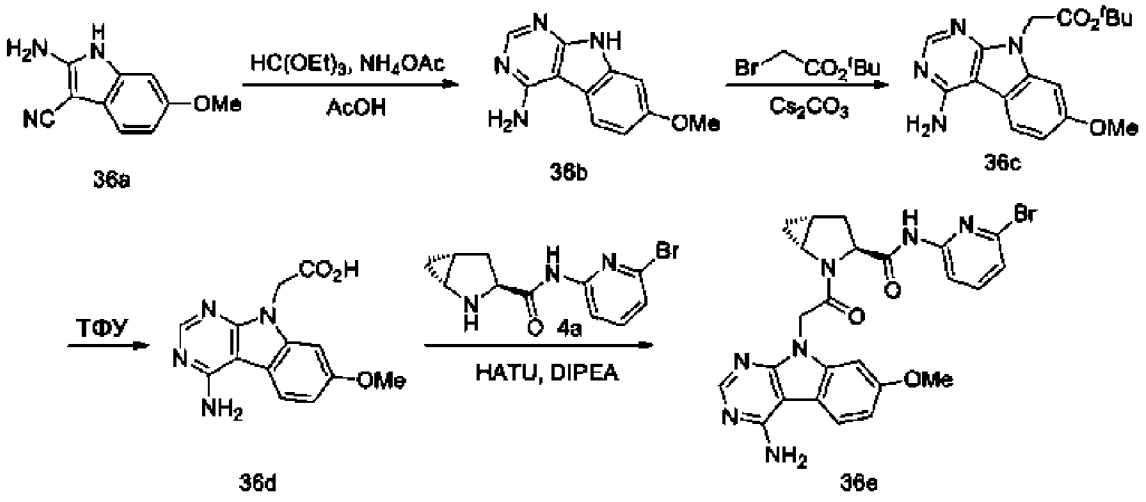
Стадия 4: Получение 2-(4-амино-8-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**35e**)

Соединение **35e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-8-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**35d**) (0,250 г, 0,663 ммоль) с применением TFA (1,511 г, 13,25 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-8-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**35e**) (0,356 г) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,57 (s, 1H), 8,51 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,49 – 8,24 (m, 2H), 7,72 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,32 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 5,54 (s, 2H).

Стадия 5: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**35f**)

Соединение **35f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**35e**) (50 мг, 0,115 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (36,6 мг, 0,115 ммоль), HATU (52,4 мг, 0,138 ммоль), DIPEA (74,3 мг, 0,575 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**35f**) (38 мг, выход 57%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,76 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,59 (s, 1H), 8,55 – 8,32 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,00 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 7,30 (dt, J = 7,9, 4,0 Гц, 2H), 5,98 (d, J = 17,7 Гц, 1H), 5,84 – 5,72 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 9,0, 5,7 Гц, 1H), 3,91 – 3,87 (m, 1H), 2,40 – 2,25 (m, 1H), 2,25 – 2,15 (m, 1H), 2,00 – 1,84 (m, 1H), 1,12 – 0,99 (m, 1H), 0,81 – 0,69 (m, 1H); МС (ЭР+): 584,0 (M+1), (ЭР-): 582,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{23}H_{19}Br_2N_7O_2$.HCl.2H_2O: C, 42,00; H, 3,68; Cl, 5,39; N, 14,91; найдено: C, 41,98; H, 3,61; Cl, 5,08; N, 14,77.

Схема 36



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**36e**)

Стадия 1: Получение 7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**36b**)

Соединение **36b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 6, из 2-амино-6-метокси-1H-индол-3-карбонитрила (**36a**) (2,50 г, 13,35 ммоль; № CAS 1016680-93-5) с применением триэтил-ортоформиата (44,4 мл, 267 ммоль), AcOH (3,82 мл, 66,8 ммоль) и NH_4OAc (5,15 г, 66,8 ммоль). Это обеспечило получение после обработки 7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**36b**) (0,89 г, выход 31%) в виде коричневато-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,70 (s, 1H), 8,17 (d, J = 9,9 Гц, 2H), 7,01 (s, 2H), 6,93 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,82 (dd, 1H), 3,83 (s, 3H).

Стадия 2: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**36c**)

Соединение **36c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**36b**) (0,89 г, 4,15 ммоль) в DMF (20 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,81 г, 4,15 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,624 г, 4,99 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-3%] *трет*-бутил-2-(4-амино-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**36c**) (0,83 г, выход 61%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,22 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,22 – 7,07 (m, 3H), 6,89 (dd, J = 8,6, 2,3 Гц, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

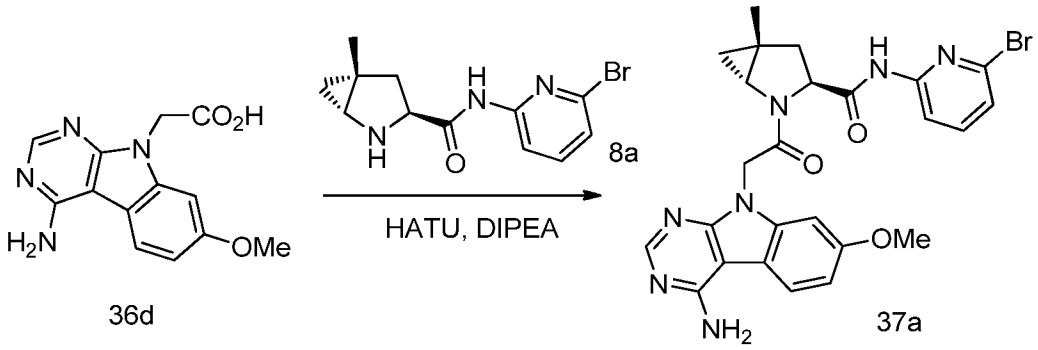
Стадия 3: Получение 2-(4-амино-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**36d**)

Соединение **36d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**36c**) (0,83 г, 2,53 ммоль) в DMF (20 мл) с применением TFA (5,76 г, 50,6 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением соли TFA 2-(4-амино-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**36d**) (1,18 г) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,61 (s, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,41 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,07 (dd, J = 8,8, 2,2 Гц, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,89 (s, 3H).

Стадия 4: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**36e**)

Соединение **36e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**36d**) (50 мг, 0,129 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (41,2 мг, 0,129 ммоль), HATU (59,1 мг, 0,155 ммоль), DIPEA (84 мг, 0,647 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**36e**) (52 мг, выход 75%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,67 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,48 (s, 1H), 8,35 (dd, J = 12,4, 6,2 Гц, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 7,94 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,64 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,97 (dd, J = 8,7, 2,2 Гц, 1H), 5,64 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,35 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,40 - 4,29 (m, 1H), 3,88 – 3,80 (m, 4H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,10 (m, 1H), 1,92 – 1,80 (m, 1H), 1,06 – 0,95 (m, 1H), 0,74 – 0,64 (m, 1H); МС (ЭР+): 536,0 (M+1), (ЭР-): 534,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{22}BrN_7O_3.1.2HCl.2.25H_2O$: C, 46,44; H, 4,50; Cl, 6,85; N, 15,80; найдено: C, 46,47; H, 4,50; Cl, 6,46; N, 15,867.

Схема 37

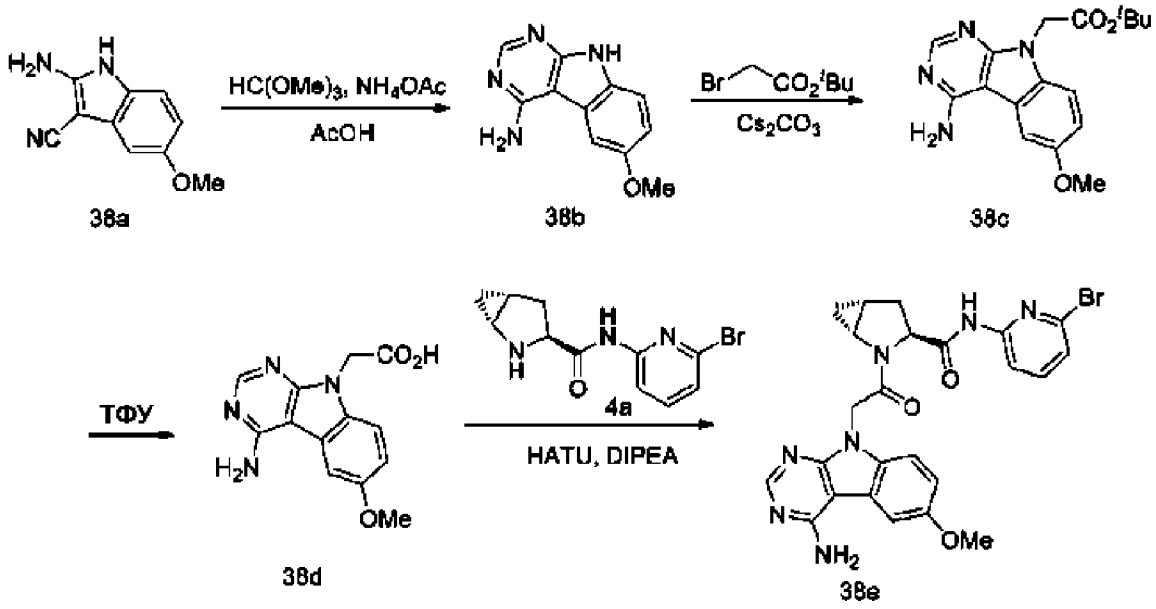


Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**37a**)

Соединение **37a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**36d**) (100 мг, 0,259 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (86 мг, 0,259 ммоль), HATU (118 мг, 0,311 ммоль), DIPEA (167 мг, 1,294 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**37a**) (85 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,73 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,55 (s, 1H), 8,46 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,39 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,04 (dd, J = 8,7, 2,3 Гц, 1H), 5,67 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,37 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,37 (dd, J = 9,2,

5,9 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,69 (dd, *J* = 5,5, 2,3 Гц, 1H), 2,54 – 2,47 (m, 1H), 1,99 (dd, *J* = 13,2, 5,9 Гц, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,07 – 0,97 (m, 1H), 0,96 – 0,83 (m, 1H); МС (ЭР+): 550,0 (M+1); (ЭС-): 548,0 (M-1).

Схема 38



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**38e**)

Стадия 1: Получение 6-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**38b**)

Соединение **38b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 6, из 2-амино-5-метокси-1H-индол-3-карбонитрила (**38a**) (3,10 г, 16,56 ммоль; № CAS 1304143-87-0) с применением триметилортоформиата (35,1 г, 331 ммоль), AcOH (4,74 мл, 83 ммоль) и NH_4OAc (6,38 г, 83 ммоль). Это обеспечило получение после обработки 6-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**38b**) (2,78 г, выход 78%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,62 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,17 (s, 2H), 6,96 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H). МС (ЭР+): 215 (M+1), (ЭР-): 213 (M-1).

Стадия 2: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-6-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**38c**)

Соединение **38c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 6-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**38b**) (0,59 г, 2,75 ммоль) в DMF (25 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,537 г, 2,75 ммоль), Cs_2CO_3 (1,077 г, 3,30 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-3%] *трет*-бутил-2-(4-амино-6-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**38c**) (0,56 г, выход 62%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,25 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,02 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).; МС (ЭР+): 329 (M+1), (ЭР-): 327 (M-1).

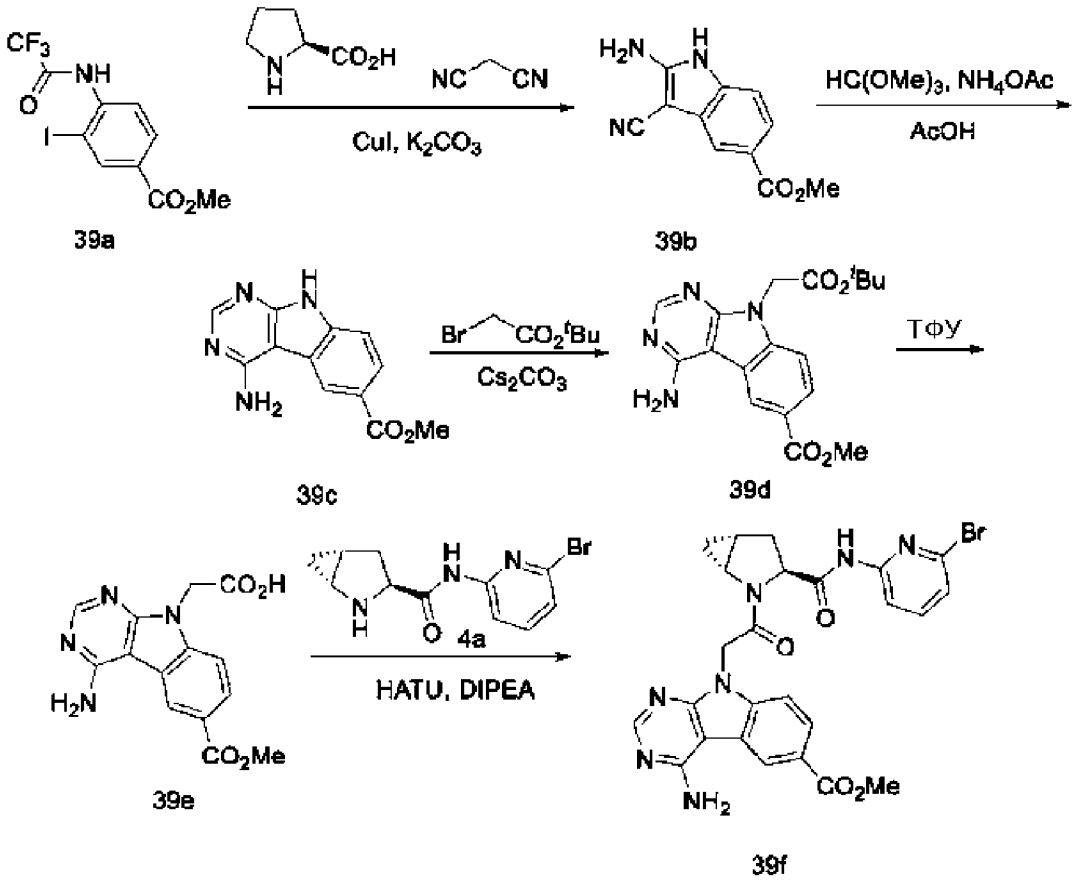
Стадия 3: Получение 2-(4-амино-6-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**38d**)

Соединение **38d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**38c**) (0,56 г, 1,705 ммоль) в ДХМ (20 мл) с применением TFA (1,945 г, 17,05 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-6-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**38d**) (0,68 г) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,69 – 8,44 (m, 3H), 8,05 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,17 (dd, J = 8,9, 2,4 Гц, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,89 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -74,16; МС (ЭР+): 273 (M+1), (ЭР-): 271 (M-1).

Стадия 4: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**38e**)

Соединение **38e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**38d**) (50 мг, 0,129 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (41,2 мг, 0,0,129 ммоль), HATU (59,1 мг, 0,155 ммоль), DIPEA (84 мг, 0,647 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**38e**) (41 мг, выход 59%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,75 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,69 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 5,71 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,39 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,40 (dd, J = 9,0, 5,5 Гц, 1H), 3,90 – 3,86 (m, 4H), 2,40 – 2,27 (m, 1H), 2,27 – 2,13 (m, 1H), 1,98 – 1,83 (m, 1H), 1,12 – 1,00 (m, 1H), 0,84 – 0,70 (m, 1H); МС (ЭР+): 536/538 (M+1), (ЭР-): 534/536 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{22}BrN_7O_3$.HCl.2.75H_2O: C, 46,31; H, 4,62; Cl, 5,70; N, 15,75; найдено: C, 46,48; H, 4,40; Cl, 5,45; N, 15,18.

Схема 39



Получение метил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксилата (**39f**)

Стадия 1: Получение метил-2-амино-3-циано-1H-индол-5-карбоксилата (**39b**)

Соединение **39b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из метил-3-йод-4-(2,2,2-трифторацетамидо)бензоата (**39a**) (6,61 г, 17,72 ммоль; № CAS 848485-43-8) в ДМСО (20 мл) с применением малононитрила (1,405 г, 21,26 ммоль), L-пролина (0,408 г, 3,54 ммоль), CuI (0,337 г, 1,772 ммоль), K_2CO_3 (4,90 г, 35,4 ммоль) и нагреванием при 60°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки [гель SiO_2 (40 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-40%] метил-2-амино-3-циано-1H-индол-5-карбоксилата (**39b**) (2,94 г, выход 77%) в виде коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,73 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,58 (dd, J = 8,2, 1,7 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,06 (s, 2H), 3,83 (s, 3H); МС (ЭР+): 216, (ЭР-): 214 (M-1).

Стадия 2: Получение метил-4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксилата (**39c**)

Соединение **39c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 6, из метил-2-амино-3-циано-1H-индол-5-карбоксилата (**39b**) (2,94 г, 13,66 ммоль) с применением триметилортоформиата (29,0 г, 273 ммоль), AcOH (3,91 мл, 68,3 ммоль) и NH_4OAc (5,27 г, 68,3 ммоль). Полученный бледно-желтый твердый остаток после обработки использовали как таковой для следующей стадии; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,25 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,42 (s, 2H), 3,89 (s, 3H).

Стадия 3: Получение метил-4-амино-9-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксилата (**39d**)

Соединение **39d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из метил-4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксилата (**39c**) (2,68 г, 11,06 ммоль) в DMF (20 мл) с применением трет-бутил-2-бромацетата (2,158 г, 11,06 ммоль), Cs_2CO_3 (4,33 г, 13,28 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-3%] метил-4-амино-9-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксилата (**39d**) (2,50 г, выход 63%) в виде бледно-оранжевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,00 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,04 (dd, *J* = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,54 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

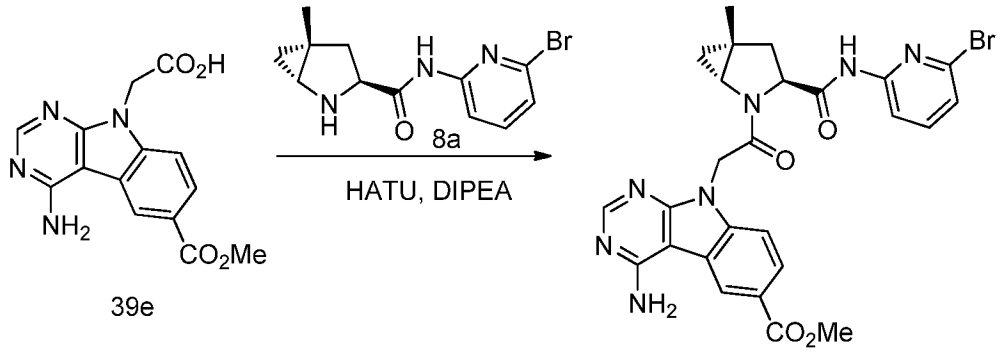
Стадия 4: Получение 2-(4-амино-6-(метоксикарбонил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**39e**)

Соединение **39e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из метил-4-амино-9-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксилата (**39d**) (2,50 г, 7,02 ммоль) с применением TFA (16 г, 140 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-6-(метоксикарбонил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**39e**) (3,70 г) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,16 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,13 (dd, *J* = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,93 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -74,65.

Стадия 5: Получение метил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксилата (**39f**)

Соединение **39f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-(метоксикарбонил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**39e**) (50 мг, 0,121 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (38,5 мг, 0,121 ммоль), HATU (55,1 мг, 0,145 ммоль), DIPEA (78 мг, 0,603 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl метил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксилата (**39f**) (53 мг, выход 78%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,76 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,13 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,54 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,12 (dd, *J* = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,70 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,79 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 5,44 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 4,41 (dd, *J* = 8,9, 5,5 Гц, 1H), 3,92 (s, 4H), 2,38 – 2,28 (m, 1H), 2,28 – 2,14 (m, 1H), 1,99 – 1,84 (m, 1H), 1,14 – 0,97 (m, 1H), 0,84 – 0,74 (m, 1H); МС (ЭР+): 564,0 (M+1), (ЭР-): 562,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{22}BrN_7O_4.HCl.2.75H_2O$: C, 46,17; H, 4,42; Cl, 5,45; N, 15,08; найдено: C, 46,19; H, 4,27; Cl, 5,68; N, 14,87.

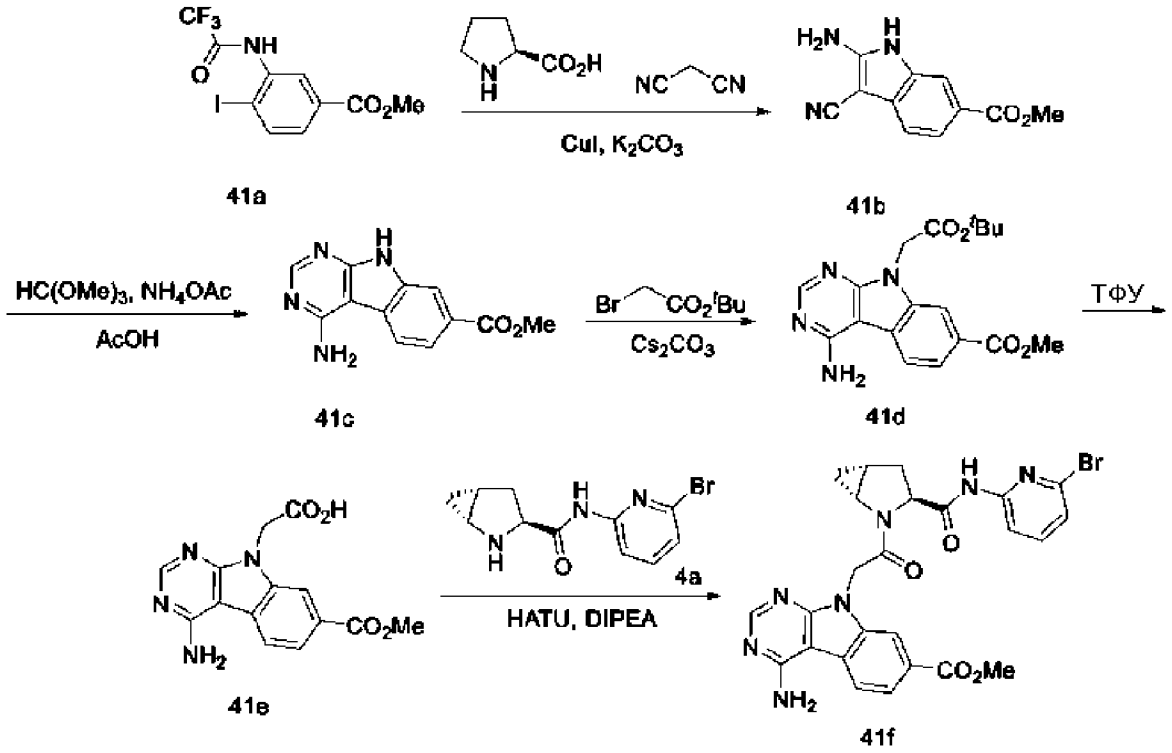
Схема 40



Получение метил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксилата (**40a**)

Соединение **40a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-(метоксикарбонил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**39e**) (100 мг, 0,241 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (80 мг, 0,241 ммоль), HATU (110 мг, 0,290 ммоль), DIPEA (156 мг, 1,207 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl метил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксилат (**40a**) (53 мг, выход 78%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,14 (s, 1H), 8,79 – 8,52 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,13 (dd, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,69 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,75 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,39 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,37 (dd, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,69 (dd, J = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 2,56 – 2,42 (m, 1H), 1,98 (dd, J = 13,2, 5,9 Гц, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,05 – 0,97 (m, 1H), 0,97 – 0,90 (m, 1H); МС (ЭР+): 578,0 (M+1), (ЭР-): 576,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{26}H_{24}BrN_7O_4$.HCl.2.25H_2O: C, 47,65; H, 4,54; Cl, 5,41; N, 14,96; найдено: C, 47,54; H, 4,50; Cl, 5,29; N, 14,92.

Схема 41



Получение метил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-7-карбоксилата (**41f**)

Стадия 1: Получение метил-2-амино-3-циано-1H-индол-6-карбоксилата (**41b**)

Соединение **41b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из метил-4-йод-3-(2,2,2-трифторацетамидо)бензоата (**41a**) (6,73 г, 18,04 ммоль; № CAS 494799-11-0) в ДМСО (20 мл) и с применением малононитрила (1,430 г, 21,65 ммоль), L-пролина (0,415 г, 3,61 ммоль), CuI (0,344 г, 1,804 ммоль), K_2CO_3 (4,99 г, 36,1 ммоль) и нагреванием при 60°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки [гель SiO_2 (40 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-50%] метил-2-амино-3-циано-1H-индол-6-карбоксилата (**41b**) (1,32 г, выход 34%) в виде коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 7,74 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 8,2, 1,5 Гц, 1H), 7,26 – 7,12 (m, 3H), 3,81 (s, 3H); МС (ЭР+): 216 (M+1), (ЭР-): 214 (M-1).

Стадия 2: Получение метил-4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-7-карбоксилата (**41c**)

Соединение **41c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 6, из метил-2-амино-3-циано-1H-индол-6-карбоксилата (**41b**) (1,32 г, 6,13 ммоль) с применением триметилортоформиата (13,02 г, 123 ммоль), AcOH (1,754 мл, 30,7 ммоль) и NH_4OAc (2,364 г, 30,7 ммоль). Это обеспечило получение после обработки метил-4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-7-карбоксилата (**41c**) (0,83 г, выход 56%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,14 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,03 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,82 (dd, J = 8,3, 1,5 Гц, 1H), 7,41 (s, 2H), 3,90 (s, 3H); МС (ЭР+): 243 (M+1), (ЭР-): 241 (M-1).

Стадия 3: Получение метил-4-амино-9-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-7-карбоксилата (**41d**)

Соединение **41d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из метил-4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-7-карбоксилата (**41c**) (0,83 г, 3,43 ммоль) в DMF (20 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,668 г, 3,43 ммоль), Cs_2CO_3 (1,340 г, 4,11 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-3%] метил-4-амино-9-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-7-карбоксилата (**41d**) (0,67 г, выход 55%) в виде бледно-оранжевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,18 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,89 (dd, J = 8,2, 1,4 Гц, 1H), 7,54 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); МС (ЭР+): 357 (M+1), (ЭР-): 355 (M-1).

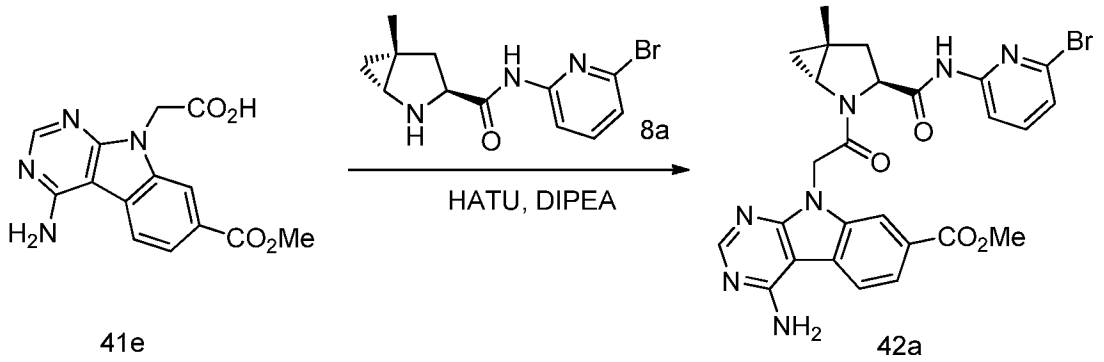
Стадия 4: Получение 2-(4-амино-7-(метоксикарбонил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**41e**)

Соединение **41e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из метил-4-амино-9-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-7-карбоксилата (**41d**) (0,67 г, 1,880 ммоль) с применением TFA (4,29 г, 37,6 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-7-(метоксикарбонил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**41e**) (3,70 г) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,71 – 8,47 (m, 4H), 8,36 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,99 (dd, J = 8,3, 1,4 Гц, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,93 (s, 3H); МС (ЭР+): 301 (M+1), (ЭР-): 299 (M-1).

Стадия 5: Получение метил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-7-карбоксилата (**41f**)

Соединение **41f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-7-(метоксикарбонил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**41e**) (50 мг, 0,121 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (38,5 мг, 0,121 ммоль), HATU (55,1 мг, 0,145 ммоль), DIPEA (78 мг, 0,603 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl метил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-7-карбоксилата (**41f**) (48 мг, выход 71%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,59 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,45 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,28 (s, 1H), 8,05 – 7,92 (m, 2H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,86 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,49 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,42 (dd, J = 9,1, 5,6 Гц, 1H), 3,92 (s, 4H), 2,39 – 2,29 (m, 1H), 2,29 – 2,16 (m, 1H), 2,01 – 1,87 (m, 1H), 1,15 – 1,03 (m, 1H), 0,76 – 0,69 (m, 1H); МС (ЭР+): 564/566 (M+1), (ЭР-): 562/564 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{22}BrN_7O_4.1.1.HCl.2.75.H_2O$: C, 45,91; H, 4,41; Cl, 5,96; N, 14,99; найдено: C, 45,90; H, 4,21; Cl, 5,98; N, 14,69.

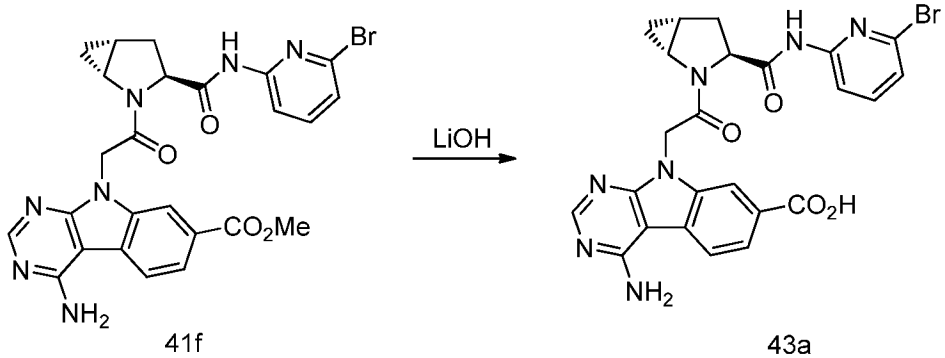
Схема 42



Получение метил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-7-карбоксилата (**42a**)

Соединение **42a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-7-(метоксикарбонил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**41e**) (100 мг, 0,241 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (80 мг, 0,241 ммоль), HATU (110 мг, 0,290 ммоль), DIPEA (156 мг, 1,207 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl метил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-7-карбоксилата (**42a**) (82 мг, выход 59%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,70 – 8,41 (m, 4H, 2H D_2O способный к обмену), 8,29 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 8,06 – 7,92 (m, 2H), 7,69 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,83 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,43 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,38 (dd, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,73 – 3,70 (m, 1H), 2,54 – 2,44 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,09 – 1,01 (m, 1H), 0,93 – 0,85 (m, 1H); МС (ЭР+): 578/580 (M+1), (ЭР-): 576/578 (M-1); анализ рассчитан для $C_{26}H_{24}BrN_7O_4$.HCl.2.5.H_2O: C, 47,32; H, 4,58; Cl, 5,37; N, 14,86; найдено: C, 47,48; H, 4,28; Cl, 5,23; N, 14,68.

Схема 43

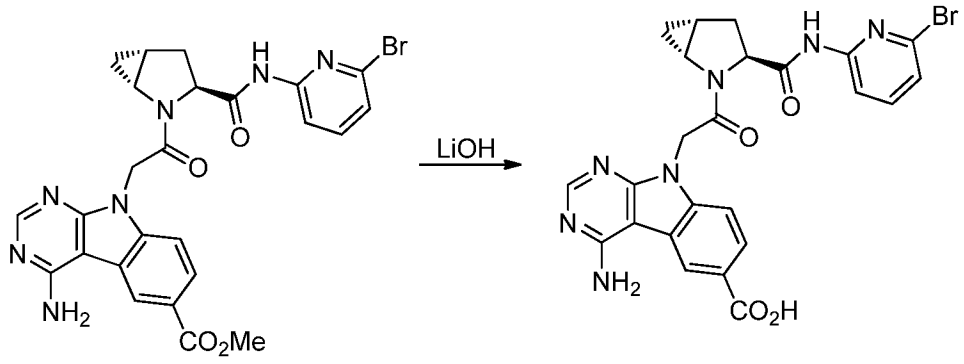


Получение 4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-7-карбоновой кислоты (**43a**)

Соединение **43a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из метил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-

пиримидо[4,5-b]индол-7-карбоксилата (**41f**) (78 мг, 0,138 ммоль) в ТГФ (1 мл) и воде (2 мл) с применением 2 М водного раствора гидрата гидроксида лития (0,138 мл, 0,276 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl 4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-7-карбоновой кислоты (**43a**) (34 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ (смесь двух ротамеров) 10,85 (s) и 10,77 (s) (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,93 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,69 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 8,63 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,67 (q, J = 7,7 Гц, 1H), 7,29 (dd, J = 7,7, 4,7 Гц, 1H), 5,87 (dd, J = 17,4, 11,5 Гц, 1H), 5,50 (dd, J = 17,3, 7,3 Гц, 1H), 4,42 (dd, J = 9,0, 5,5 Гц, 1H), 3,95 – 3,92 (m, 1H), 2,39 – 2,28 (m, 1H), 2,26 – 2,14 (m, 1H), 2,01 – 1,86 (m, 1H), 1,28 – 1,17 (m) и 1,16 – 1,04 (m) (2m, 1H), 1,02 – 0,83 (m) и 0,79 – 0,67 (m) (2m, 1H); МС (ЭР+): 550/552 (M+1), (ЭР-): 548/550 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{20}BrN_7O_4$.1.1HCl.3H_2O: C, 44,72; H, 4,24; Cl, 6,05; N, 15,21; найдено: C, 44,67; H, 4,12; Cl, 6,07; N, 15,23.

Схема 44

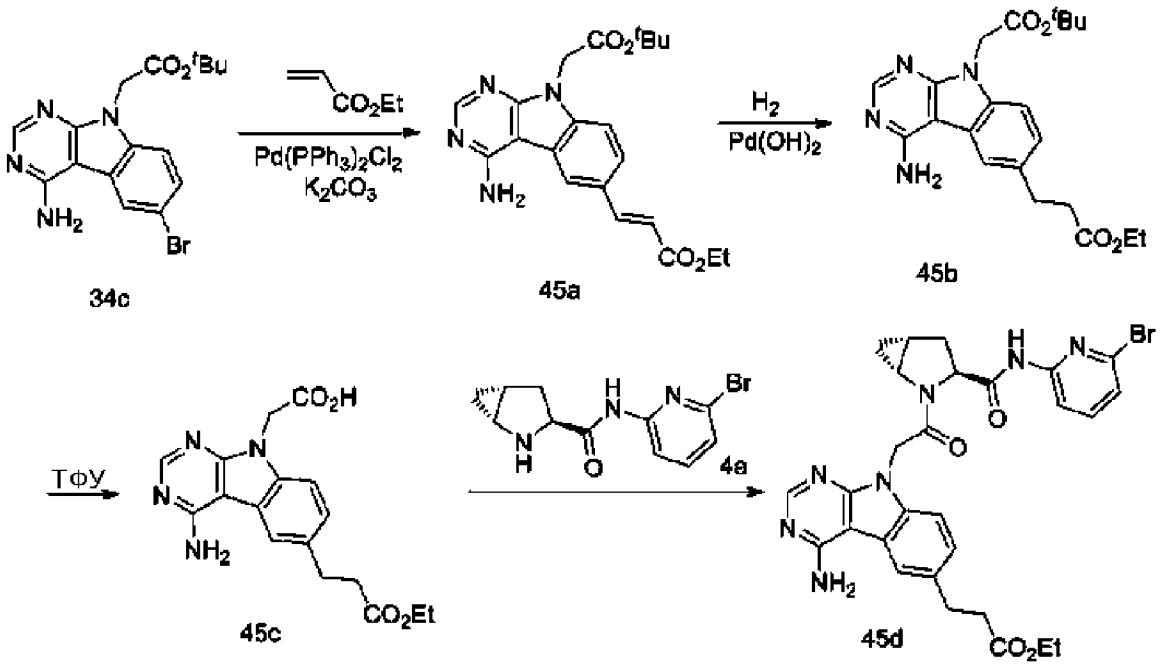


39f 44a

Получение 4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоновой кислоты (**44a**)

Соединение **44a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из соли TFA метил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксилата (**39f**) (156 мг, 0,276 ммоль) в ТГФ (2 мл) и воде (4 мл) с применением 2 М водного раствора гидрата гидроксида лития (0,553 мл, 0,553 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%) соли HCl 4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоновой кислоты (**44a**) (31 мг, выход 20%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 12,98 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 10,86 и 10,77 (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,11 (s, 1H), 8,60 и 8,58 (2s, 1H), 8,48 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,11 (dt, J = 8,6, 2,1 Гц, 1H), 8,01 и 7,96 (2d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,78 – 7,62 (m, 2H), 7,38 – 7,22 (m, 1H), 5,79 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,44 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 4,42 (dd, J = 9,1, 5,5 Гц, 1H), 3,91 (m, 1H), 2,40 – 2,12 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,30 – 0,53 (m, 2H). МС (ЭР+): 550,1 (M+1); (ЭР-): 548,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{20}BrN_7O_4$ 2.25H_2O.0.95HCl: C, 46,08; H, 4,10; Cl, 5,38; N, 15,67; найдено: C, 46,42; H, 4,03; Cl, 4,94; N, 15,29.

Схема 45



Получение этил-3-(4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-ил)пропаноата (**45d**)

Стадия 1. Получение (E)-этил-3-(4-амино-9-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-ил)акрилата (**45a**)

Смесь *трет*-бутил-2-(4-амино-6-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**34c**) (200 мг, 0,53 ммоль), этил-акрилата (80 мг, 0,795 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (37,2 мг, 0,053 ммоль) и K_2CO_3 (220 мг, 1,591 ммоль) суспендировали в DMF (4 мл) в герметичном сцинтилляционном флаконе. Флакон продували азотом и желтую смесь затем нагревали при 100°C в течение 16 ч. Полученную черную смесь фильтровали. Фильтрат разбавляли с помощью H_2O (25 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (25 мл x 3). Объединенный экстракт промывали с помощью H_2O (25 мл x 4), солевого раствора (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, с элюированием с помощью 0-60% EtOAc в гексане) с получением (E)-этил-3-(4-амино-9-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-ил)акрилата (**45a**) (102 мг, выход 49%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,78 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,79 (d, J = 15,9 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,48 (s, 2H), 6,86 (d, J = 15,9 Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,22 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,29 (t, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ЭР+): 397 (M+1), (ЭР-): 395 (M-1).

Стадия 2. Получение этил-3-(4-амино-9-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-ил)пропаноата (**45b**)

В раствор (E)-этил-3-(4-амино-9-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-ил)акрилата (**45a**) (100 мг, 0,252 ммоль) в ТГФ/этаноле (15 мл, 1:2), добавляли палладия гидроксид на угле (7 мг) и нагревали в атмосфере водорода в течение 16 ч. при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры фильтровали через целит, промывали с помощью этил-ацетата и концентрировали в вакууме

досуха. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ 0-3%] с получением этил-3-(4-амино-9-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-ил)пропаноата (**45b**) (80 мг, выход 80%) в виде белого полутвердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,25 (d, *J* = 9,1 Гц, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,36 – 7,14 (m, 3H), 5,08 (s, 2H), 4,06 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,01 (t, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,75 (t, *J* = 7,8 Гц, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,17 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H); МС (ЭР+): 399 (M+1).

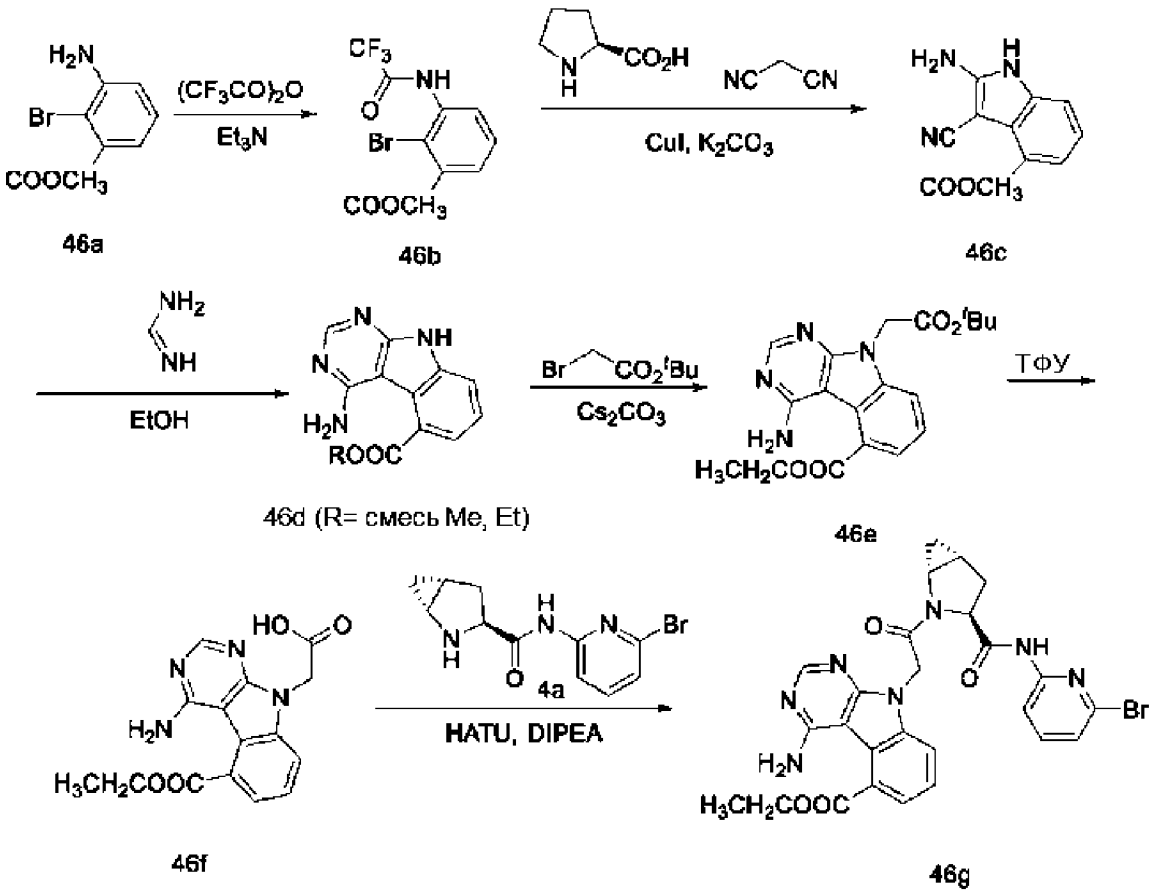
Стадия 3: Получение 2-(4-амино-6-(3-этокси-3-оксопропил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**45c**)

Соединение **45c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из этил-3-(4-амино-9-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-ил)пропаноата (**45b**) (78 мг, 0,196 ммоль) в ДХМ (5 мл) с применением TFA (223 мг, 1,96 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-6-(3-этокси-3-оксопропил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**45c**) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,55 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 10,5 Гц, 2H), 7,68 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,06 (q, *J* = 7,1 Гц, 3H), 3,04 (t, *J* = 7,7 Гц, 2H), 2,76 (t, *J* = 7,8 Гц, 2H), 1,17 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -74,25; МС (ЭР+): 343 (M+1), (ЭР-): 341 (M-1).

Стадия 4: Получение этил-3-(4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-ил)пропаноата (**45d**)

Соединение **45d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-(3-этокси-3-оксопропил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**45c**) (96 мг, 0,21 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (67,0 мг, 0,210 ммоль), HATU (96 мг, 0,252 ммоль), DIPEA (136 мг, 1,05 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl этил-3-(4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-ил)пропаноата (**45d**) (44 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,75 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,58 (s, 1H), 8,53 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,39 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,70 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,3, 1,7 Гц, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,73 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 5,39 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 4,41 (dd, *J* = 9,0, 5,5 Гц, 1H), 4,05 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,96 – 3,86 (m, 1H), 3,03 (t, *J* = 7,7 Гц, 2H), 2,74 (t, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,39 – 2,26 (m, 1H), 2,26 – 2,13 (m, 1H), 1,98 – 1,84 (m, 1H), 1,16 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,10 – 1,01 (m, 1H), 0,81 – 0,72 (m, 1H); МС (ЭР+): 606/608 (M+1), (ЭР-): 604/606 (M-1); анализ рассчитан для $C_{28}H_{28}BrN_7O_4$.1.25.HCl.1.75.H_2O: C, 49,20; H, 4,83; Cl, 6,48; N, 14,34; найдено: C, 49,16; H, 4,63; Cl, 6,68; N, 14,22.

Схема 46



Получение этил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-5-карбоксилата (**46g**)

Стадия 1. Получение метил-2-бром-3-(2,2,2-трифторацетамидо)бензоата (**46b**)

В раствор метил-3-амино-2-бромбензоата (**46a**) (4,5 г, 19,56 ммоль; № CAS 106896-48-4) и триэтиламина (6,82 мл, 48,9 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли ангидрид трифторуксусной кислоты (4,08 мл, 29,3 ммоль) по каплям и перемешивали при к. т. в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (75 мл), промывали водой (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метил-2-бром-3-(2,2,2-трифторацетамидо)бензоата (**46b**) в виде желтой камеди (8,17 г) и использовали как таковую для следующей стадии; МС (ЭР+): 325,90 (M+1); (ЭР-): 323,90 (M-1).

Стадия 2: Получение метил-2-амино-3-циано-1H-индол-4-карбоксилата (**46c**)

Соединение **46c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из метил-2-бром-3-(2,2,2-трифторацетамидо)бензоата (**46b**) (1594 г, 4,89 ммоль) в ДМСО (8 мл) с применением малононитрила (388 мг, 5,87 ммоль), L-пролина (0,113 г, 0,978 ммоль), CuI (93 мг, 0,489 ммоль), K_2CO_3 (1,352 г, 9,78 ммоль) в воде (8 мл) и нагреванием при 60°C в течение 13 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки [гель SiO_2 (24 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-66%] метил-2-амино-3-циано-1H-индол-4-карбоксилата (**46c**) (115 мг, выход 11%) в виде коричневого твердого вещества; (ЭР-): 214,00 (M-1).

Стадия 3: Получение метил/этил-4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-5-карбоксилата (**46d**)

Соединение **46d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 29, из метил-2-амино-3-циано-1H-индол-4-карбоксилата (**46c**) (105 мг, 0,488 ммоль) в этаноле (10 мл) с применением формамидина ацетата (513 мг, 4,88 ммоль) и нагреванием при 100^{0}C в микроволновой печи. Реакционную смесь фильтровали, промывали с помощью этанола и сушили в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии [гель SiO_2 (24 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-100% и затем с применением гексанов/10% дихлорметана в этил-ацетате (1:1)] смеси метил/этил-4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-5-карбоксилата (**46d**) (66 мг) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали как таковое для следующей стадии; МС (ЭР+): 243,10, 257,10 (M+1).

Стадия 4: Получение метил/этил-4-амино-9-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-5-карбоксилата (**46e**)

Соединение **46e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из смеси метил/этил-4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-5-карбоксилата (**46d**) (65 мг) в DMF (5 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,048 мл, 0,322 ммоль), Cs_2CO_3 (219 мг, 0,671 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 14 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [гель SiO_2 (24 г), с элюированием с помощью 10% дихлорметана в этил-ацетате в гексанах из 0-100%] метил-4-амино-9-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-5-карбоксилата (7 мг, 7%); МС (ЭР+): 357,10 (M+1); этил-4-амино-9-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-5-карбоксилата (**46e**) (16 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества; МС (ЭР+): 371,20 (M+1); (ЭР-): 369,00 (M-1).

Стадия 5: Получение 2-(4-амино-5-(этоксикарбонил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**46f**)

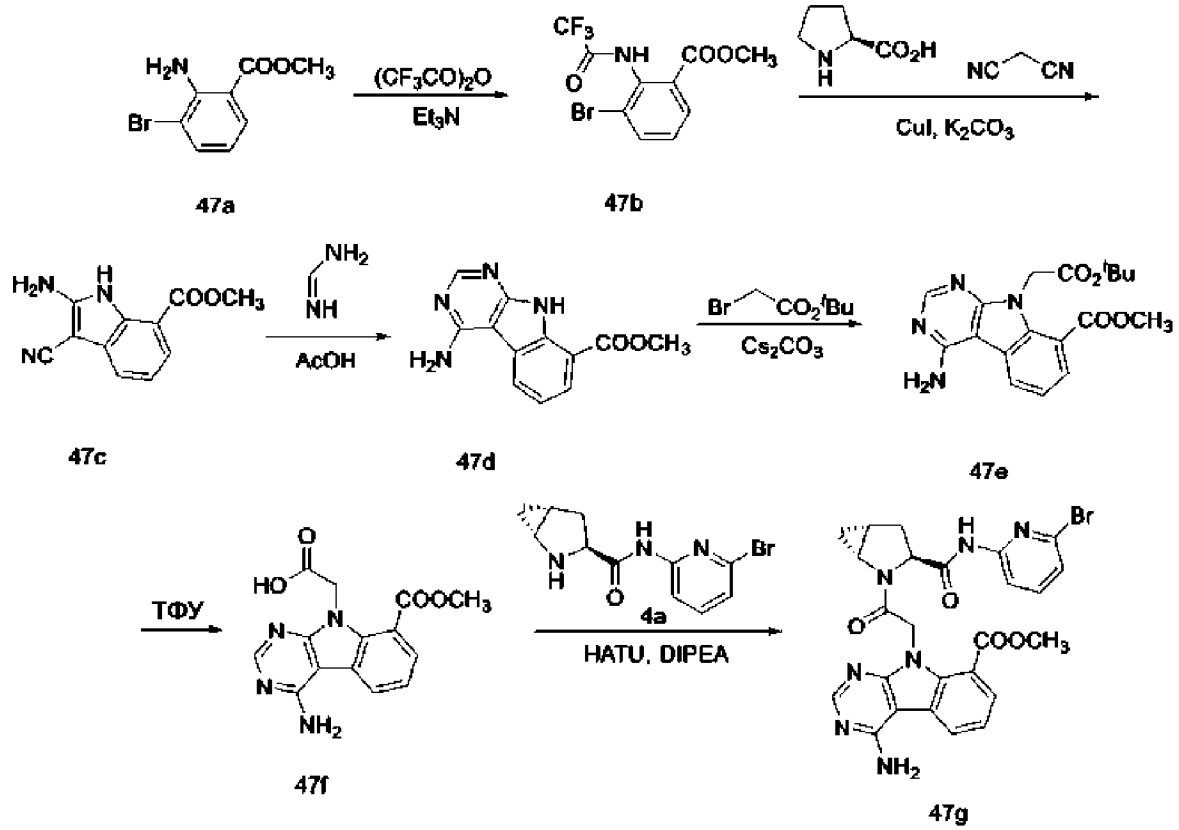
Соединение **46f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из этил-4-амино-9-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-5-карбоксилата (**46e**) (16 мг, 0,043 ммоль) с применением TFA (0,20 мл, 2,59 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 17 ч. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-амино-5-(этоксикарбонил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**46f**), которую использовали как таковую на следующей стадии 6 без дополнительной очистки; МС (ЭР+): 315,10 (M+1).

Стадия 6: Получение этил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-5-карбоксилата (**46g**)

Соединение **46g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-5-(этоксикарбонил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**46f**) (13,51 мг, 0,043 ммоль) в DMF (7 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (54,8 мг, 0,172 ммоль), HATU (65,4 мг, 0,172 ммоль), DIPEA (0,045 мл, 0,258 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 19 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью гексанов/10% MeOH в EtOAc из 0 - 100%] с последующим превращением в соль HCl путем растворения продукта в ацетонитриле (1,5 мл) и 0,1% водн. HCl (6 мл) и лиофилизации соли HCl этил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-5-карбоксилата (**46g**) (6,5 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,76 (s, 1H,), 8,57 (s, 1H), 8,14 – 7,93 (m, 4H,), 7,77 – 7,60 (m, 3H), 7,32 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 5,82 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 5,49 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 4,55 –

4,33 (m, 3H), 3,98 – 3,88 (m, 1H), 2,43 – 2,12 (m, 2H), 2,01 – 1,85 (m, 1H), 1,40 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,15 – 1,02 (m, 1H), 0,84 – 0,73 (m, 1H); МС (ЭР+): 578,10 и 580,10 (M+1).

Схема 47



Получение метил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-8-карбоксилата (**47g**)

Стадия 1: Получение метил-3-бром-2-(2,2,2-трифторацетамидо)бензоата (**47b**)

Соединение **47b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 46, из метил-2-амино-3-бромбензоата (**47a**) (5 г, 21,73 ммоль; № CAS 104670-74-8) в ДХМ (30 мл) с применением триэтиламина (7,57 мл, 54,3 ммоль), ангидрида трифторуксусной кислоты (4,53 мл, 32,6 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 43 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [гель SiO_2 (120 г), EtOAc в гексане из 0-14%] метил-3-бром-2-(2,2,2-трифторацетамидо)бензоата (**47b**) в виде желтого твердого вещества (5,27 г, выход 74%) и использовали как таковое для следующей стадии; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,40 (s, 1H), 8,03 (dd, *J* = 8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,91 (dd, *J* = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -74,44; МС (ЭР-): 323,90 и 325,90 (M-1).

Стадия 2: Получение метил-2-амино-3-циано-1H-индол-7-карбоксилата (**47c**)

Соединение **47c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из метил-3-бром-2-(2,2,2-трифторацетамидо)бензоата (**47b**) (2 г, 6,13 ммоль) в ДМСО (12 мл), с применением малононитрила (0,486 г, 7,36 ммоль), L-пролина (0,141 г, 1,227 ммоль), CuI (0,117 г, 0,613 ммоль), раствора K_2CO_3 (1,695 г, 12,27

ммоль) в воде (12 мл) и нагреванием при 60°C в течение 13 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [гель SiO_2 (24 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-33%] метил-2-амино-3-циано-1H-индол-7-карбоксилата (**47c**) (305 мг, выход 23%) в виде коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,75 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 7,8, 1,1 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,09 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 6,93 (s, 2H), 3,91 (s, 3H); МС (ЭР+): 216,00.

Стадия 3: Получение метил-4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-8-карбоксилата (**47d**)

Соединение **47d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 29, из метил-2-амино-3-циано-1H-индол-7-карбоксилата (**47c**) (300 мг, 1,394 ммоль) в этаноле (10 мл) с применением формамидина ацетата (1466 мг, 13,94 ммоль) и нагреванием с обратным холодильником в течение 45 ч. Это обеспечило получение после обработки серого твердого остатка (268 мг), который использовали как таковой для следующей стадии; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,59 (dd, J = 7,8, 1,2 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 7,8, 1,1 Гц, 1H), 7,41 – 7,28 (m, 3H), 3,97 (s, 3H); МС (ЭР+): 243,10.

Стадия 4: Получение метил-4-амино-9-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-8-карбоксилата (**47e**)

Соединение **47e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из метил-4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-8-карбоксилата (**47d**) (240 мг, 0,991 ммоль) в DMF (6 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,176 мл, 1,189 ммоль), Cs_2CO_3 (807 мг, 2,477 ммоль) и перемешиванием в течение ночи при к. т. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [гель SiO_2 (24 г), с элюированием с помощью 10% дихлорметана в этил-ацетате в гексанах из 0-100%] метил-4-амино-9-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-8-карбоксилата (**47e**) (353 мг, выход 25%) в виде грязно-белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,61 (dd, J = 7,9, 1,2 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,84 – 7,79 (m, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,37 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,36 (s, 9H); МС (ЭР+): 357,15.

Стадия 5: Получение 2-(4-амино-8-(метоксикарбонил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**47f**)

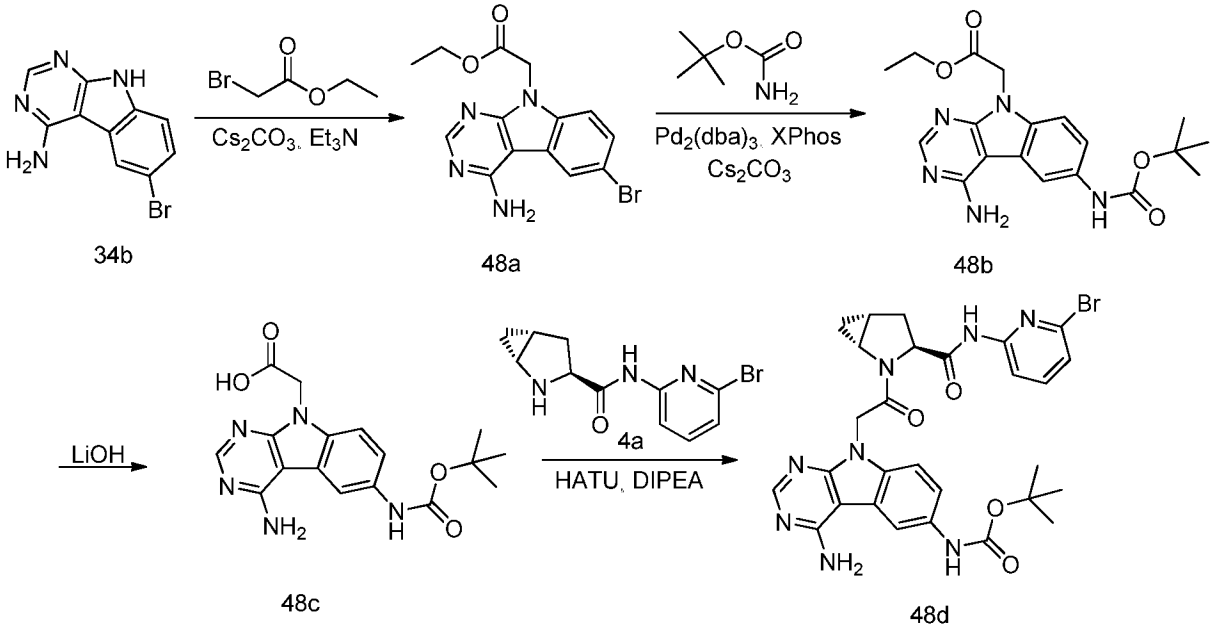
Соединение **47f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из метил-4-амино-9-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-8-карбоксилата (**47e**) (80 мг, 0,224 ммоль) с применением TFA в ДХМ (10 мл) и перемешиванием при к. т. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-амино-8-(метоксикарбонил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**47f**), которую использовали как таковую на следующей стадии 6 без очистки; МС (ЭР+): 301,10 (M+1).

Стадия 6: Получение метил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-8-карбоксилата (**47g**)

Соединение **47g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-8-(метоксикарбонил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**47f**) (67,3 мг, 0,224 ммоль) в DMF (10 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (71,4 мг, 0,224 ммоль), HATU (170 мг, 0,448 ммоль), DIPEA (0,195 мл, 1,12 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 5%] с последующим превращением в соль HCl путем растворения в продукта ацетонитриле (2 мл) и 0,1% водн. HCl (8 мл) и лиофилизации соли HCl метил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-

азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-8-карбоксилата (**47g**) (38 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,72 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,65 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,17 – 7,91 (m, 3H, 2H D2O способный к обмену), 7,82 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,69 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,41 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,95 (d, J = 17,5 Гц, 1H), 5,64 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,39 – 4,27 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,87 – 3,72 (m, 1H), 2,37 – 2,09 (m, 2H), 1,97 – 1,78 (m, 1H), 1,16 – 0,99 (m, 1H), 0,83 – 0,65 (m, 1H); МС (ЭР+): 564,10 и 566,10 (M+1); МС (ЭР-): 562,10 и 564,10 (M-1).

Схема 48



34b 48a 48b 48c 48d

Получение *трет*-бутил-(4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-ил)карбамата (**48d**)

Стадия 1: Получение этил-2-(4-амино-6-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**48a**)

Соединение **48a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 16, из 6-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**34b**) (540 мг, 2,053 ммоль) в DMF (10 мл) с применением этил-2-бромацетата (0,228 мл, 2,053 ммоль), Cs_2CO_3 (802 мг, 2,463 ммоль), триэтиламина (1,716 мл, 12,32 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 27 ч. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-амино-6-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**48a**) (166 мг) в виде светло-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,63 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,54 (dd, J = 8,7, 1,8 Гц, 1H), 7,45 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,13 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 1,19 (t, J = 7,0 Гц, 3H); МС (ЭР+): 349,00 и 350,90 (M+1).

Стадия 2: Получение этил-2-(4-амино-6-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**48b**)

Соединение **48b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 17, из этил-2-(4-амино-6-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**48a**) (150 мг, 0,430 ммоль) в толуоле (8 мл) с применением XPhos, трет-бутил-карбамата, $Pd_2(dba)_3$, Cs_2CO_3 (140 мг, 0,43 ммоль) и нагреванием при 90°C в течение 20 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки этил-2-(4-амино-6-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**48b**) (10 мг, выход 6%); МС (ЭР+): 386,20 (M+1).

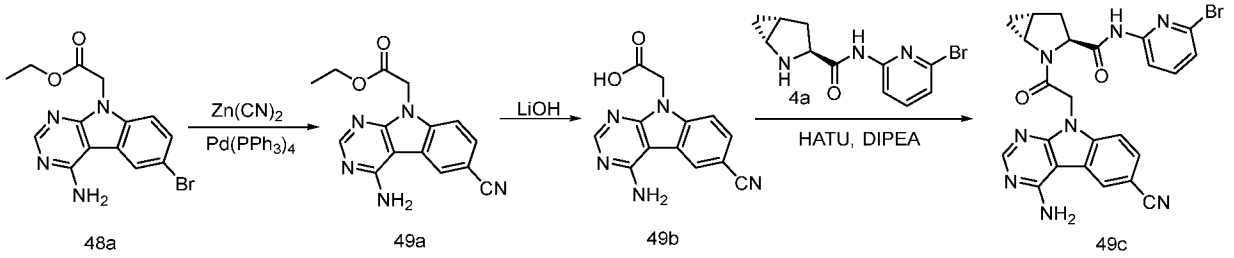
Стадия 3: Получение 2-(4-амино-6-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**48c**)

Соединение **48c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из этил-2-(4-амино-6-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**48b**) (10 мг, 0,026 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл) с применением гидрата гидроксида лития (6,67 мг, 0,156 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-амино-6-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**48c**), которую использовали как таковую на следующей стадии 4; МС (ЭР+): 358,20 (M+1); (ЭС-): 356,10 (M-1).

Стадия 4: Получение *трет*-бутил-(4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-ил)карбамата (**48d**)

Соединение **48d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-6-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**48c**) (с указанной выше стадии 3, 0,026 ммоль) в DMF (6 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (71 мг, 0,224 ммоль), HATU (40 мг, 0,104 ммоль), DIPEA (0,027 мл, 0,156 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 14 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (4 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 5%] с последующим превращением в соль HCl в ацетонитриле (1 мл) с применением 0,1% водн. HCl (5 мл) и лиофилизации соли HCl *трет*-бутил-(4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-ил)карбамата (**48d**) (6 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,76 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,26 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,54 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,29 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,01 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,70 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,70 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 5,37 (d, *J* = 17,2 Гц, 1H), 4,41 (dd, *J* = 9,1, 5,5 Гц, 1H), 3,96 – 3,85 (m, 1H), 2,44 – 2,07 (m, 2H), 1,98 – 1,81 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,13 – 0,98 (m, 1H), 0,85 – 0,62 (m, 1H); МС (ЭР+): 621,20 и 623,20 (M+1); МС (ЭР-): 619,10 и 621,10 (M-1).

Схема 49



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-циано-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**49c**)

Стадия 1: Получение этил-2-(4-амино-6-циано-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**49a**)

В смесь этил-2-(4-амино-6-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**48a**) (300 мг, 0,859 ммоль) и дицианоцинка (303 мг, 2,58 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (149 мг, 0,129 ммоль), дегазировали,

заполняли азотом и нагревали при 100°C в течение 13 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (120 мл), промывали водой (2 x 60 мл), солевым раствором (60 мл), сушили, фильтровали, концентрировали в вакууме и растирали с этил-ацетатом (20 мл). Полученное твердое вещество собирали фильтрацией и сушили в вакууме с получением этил-2-(4-амино-6-циано-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**49a**) (160 мг, выход 63%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,94 – 8,93 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,86 – 7,80 (m, 2H), 7,59 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,14 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H); МС (ЭР+): 296,10 (M+1); (ЭР-): 294,10 (M-1)

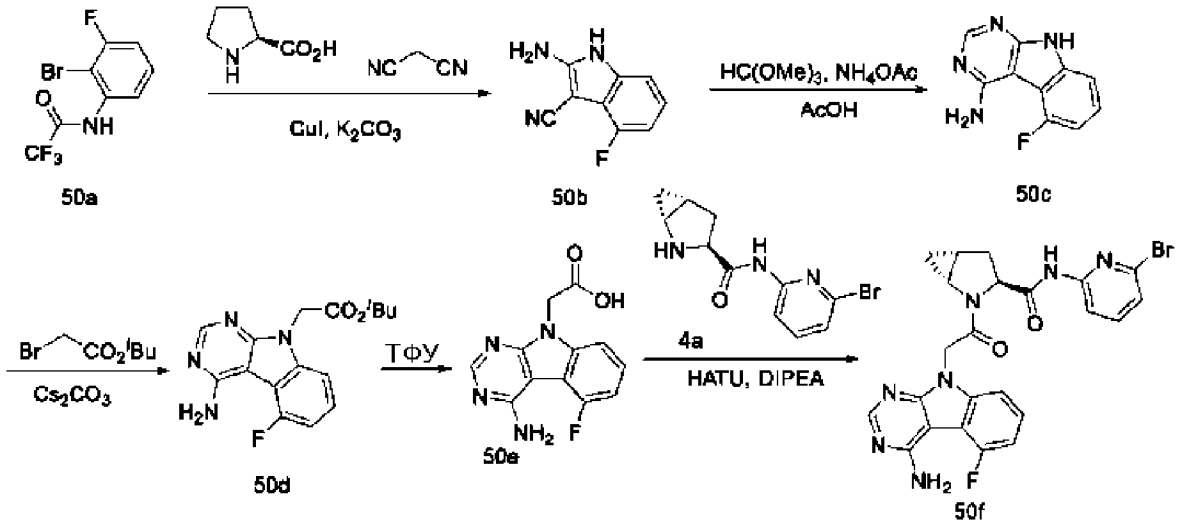
Стадия 2: Получение 2-(4-амино-6-циано-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**49b**)

Соединение **49b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из этил-2-(4-амино-6-циано-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**49a**) (80 мг, 0,271 ммоль) в ТГФ (3 мл) и MeOH (3 мл) с применением раствора гидрата гидроксида лития (69,6 мг, 1,625 ммоль) в воде (3 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 15 ч. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-амино-6-циано-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**49b**) (72 мг, выход 100%), которую использовали как таковую на следующей стадии 3 без дополнительной очистки; МС (ЭР+): 268,10 (M+1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-циано-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**49c**)

Соединение **49c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-6-циано-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**49b**) (0,072 г, 0,271 ммоль) в DMF (10 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (0,104 г, 0,325 ммоль), HATU (0,206 г, 0,542 ммоль), DIPEA (175 мг, 1,355 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 22 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), 10% MeOH в EtOAc в гексане из 0 – 100 %] с последующим превращением в соль HCl в ацетонитриле (5 мл) с применением 0,1% водн. раствора HCl (30 мл) и лиофилизацией соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-циано-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**49c**) (54 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,76 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,09 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H), 8,74 – 8,54 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,00 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,94 (dd, *J* = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,70 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,81 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 5,45 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 4,42 (dd, *J* = 9,0, 5,5 Гц, 1H), 3,95 – 3,84 (m, 1H), 2,42 – 2,08 (m, 2H), 1,98 – 1,83 (m, 1H), 1,16 – 0,98 (m, 1H), 0,90 – 0,67 (m, 1H); МС (ЭР+): 531,10 и 533,10 (M+1); МС (ЭР-): 529,00 и 531,10 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{19}BrN_8O_2.0.85HCl.2.0H_2O$: C, 48,17; H, 4,02; Cl, 5,04; N, 18,73; найдено: C, 48,54; H, 4,17; Cl, 5,36; N, 18,40.

Схема 50



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-5-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**50f**)

Стадия 1: Получение 2-амино-4-фтор-1H-индол-3-карбонитрила (**50b**)

Соединение **50b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из N-(2-бром-3-фторфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**50a**) (5 г, 17,48 ммоль; № CAS 118313-91-0) в ДМСО (20 мл) с применением малононитрила (1,386 г, 20,98 ммоль), L-пролина (0,403 г, 3,50 ммоль), CuI (0,333 г, 1,748 ммоль), K_2CO_3 (4,83 г, 35,0 ммоль) и нагреванием при 60°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [гель SiO_2 (40 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-50%] 2-амино-4-фтор-1H-индол-3-карбонитрила (**50b**) (0,3 г, выход 10%) в виде коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 6,98 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,91 – 6,83 (m, 3H), 6,75 (ddd, J = 10,8, 8,1, 1,0 Гц, 1H); МС (ЭР+): 176,0 (M+1), (ЭР-): 174,0 (M-1).

Стадия 2: Получение 5-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**50c**)

Соединение **50c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 6, из 2-амино-4-фтор-1H-индол-3-карбонитрила (**50b**) (0,3 г, 1,713 ммоль) с применением триметилортоформиата (3,64 г, 34,3 ммоль), AcOH (0,490 мл, 8,56 ммоль) и NH_4OAc (0,660 г, 8,56 ммоль). Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (30 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] 5-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**50c**) (83 мг, выход 24%) в виде коричневато-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,18 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,61 – 7,38 (m, 2H), 7,23 (dd, J = 11,3, 7,8 Гц, 1H); МС (ЭР+): 203,04 (M+1).

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-5-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**50d**)

Соединение **50d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 16, из соли HCl 5-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**50c**) (80 мг, 0,335 ммоль) в DMF (2,5 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (65,4 мг, 0,335 ммоль) Cs_2CO_3 (218 мг, 0,670 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 1,5 ч. Отделенное твердое вещество собирали фильтрацией, сушили с получением *трет*-бутил-2-(4-амино-5-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**50d**) (83 мг, выход 78%) в виде бледно-желтого твердого вещества;

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,36 (s, 1H), 7,54 – 7,40 (m, 2H), 7,14 (ddd, J = 11,5, 7,2, 1,7 Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 1,41 (s, 9H); МС (ЭР+): 317,10 (M+1).

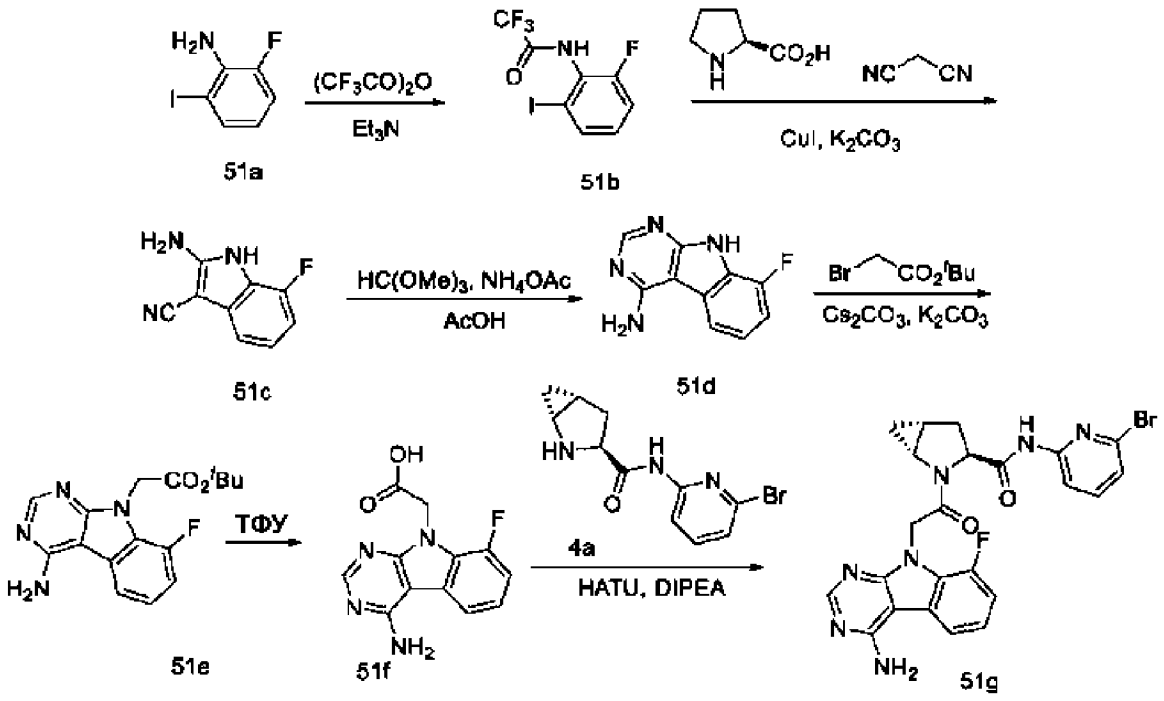
Стадия 4: Получение 2-(4-амино-5-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**50e**)

Соединение **50e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-5-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**50d**) (80 мг, 0,253 ммоль) с применением 20% TFA в ДХМ (1452 мкл, 3,79 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-5-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**50e**) (85 мг, выход 90%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,46 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,49 (td, J = 8,1, 5,5 Гц, 1H), 7,20 (dd, J = 11,3, 8,0 Гц, 1H), 5,22 (s, 2H); МС (ЭР+): 261,00 (M+1).

Стадия 5: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-5-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**50f**)

Соединение **50f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-5-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**50e**) (50 мг, 0,134 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли TFA (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (52,9 мг, 0,134 ммоль), HATU (76 мг, 0,200 ммоль), DIPEA (0,116 мл, 0,668 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-5-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**50f**) (53 мг, выход 76%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,68 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,62 – 7,49 (m, 2H), 7,35 – 7,20 (m, 2H), 5,79 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,44 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,43 (dd, J = 9,1, 5,5 Гц, 1H), 3,91 (ddd, J = 7,4, 5,4, 2,3 Гц, 1H), 2,40 – 2,14 (m, 2H), 1,92 (dq, J = 13,3, 6,5, 6,0 Гц, 1H), 1,08 (dt, J = 8,7, 5,4 Гц, 1H), 0,79 (td, J = 5,2, 2,4 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -113,23; МС (ЭР+): 524,0 (M+1); 546,0 (M+Na); (ЭР-): 522,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{23}H_{19}BrFN_7O_2.1.75H_2O.1HCl$: C, 46,64; H, 4,00; Cl, 5,99; N, 16,55; найдено: C, 46,50; H, 3,71; Cl, 5,73; N, 16,29.

Схема 51



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**51g**)

Стадия 1. Получение 2,2,2-трифтор-N-(2-фтор-6-йодфенил)ацетамида (**51b**)

Соединение **51b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 46, из 2-фтор-6-йоданилина (**51a**) (5 г, 21,10 ммоль; № CAS 886762-73-8) в ДХМ (50 мл) с применением триэтиламина (5 мл, 35,9 ммоль), ангидрида трифторуксусной кислоты (4,40 мл, 6,65 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки 2,2,2-трифтор-N-(2-фтор-6-йодфенил)ацетамида (**51b**) (6,5 г, выход 93%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали как таковое для следующей стадии; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,42 (s, 1H), 7,81 (dt, J = 8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,43 (ddd, J = 9,6, 8,4, 1,3 Гц, 1H), 7,26 (td, J = 8,2, 5,6 Гц, 1H); МС (ЭР-): 331,80 (M-1).

Стадия 2. Получение 2-амино-7-фтор-1H-индол-3-карбонитрила (**51c**)

Соединение **51c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из 2,2,2-трифтор-N-(2-фтор-6-йодфенил)ацетамида (**51b**) (6,4 г, 19,22 ммоль) в ДМСО (20 мл) с применением малононитрила (1,452 мл, 23,06 ммоль), L-пролина (0,443 г, 3,84 ммоль), CuI (0,366 г, 1,922 ммоль), K_2CO_3 (5,31 г, 38,4 ммоль) и нагреванием при 60°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки [гель SiO_2 (40 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-50%] 2-амино-7-фтор-1H-индол-3-карбонитрила (**51c**) (1,535 г, выход 46%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,33 (s, 1H), 7,03 – 6,88 (m, 2H), 6,88 – 6,66 (m, 3H); МС (ЭР+): 176,0 (M+1), (ЭР-): 174,0 (M-1).

Стадия 3: Получение 8-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**51d**)

Соединение **51d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 6, из 2-амино-7-фтор-1H-индол-3-карбонитрила (**51c**) (1,5 г, 8,56 ммоль) с применением триметилортоформиата (18,74 мл, 171 ммоль), AcOH (2,449 мл, 42,8 ммоль) и NH_4OAc (3,30 г, 42,8 ммоль). Это обеспечило получение после обработки 8-фтор-9H-

пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**51d**) (1,54 г, выход 69%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,33 (s, 1H), 11,98 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,18 – 8,03 (m, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,26 – 7,16 (m, 2H), 1,92 (s, 3H); МС (ЭР+): 203,10 (M+1).

Стадия 4: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-8-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**51e**)

Соединение **51e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 16, из соли AcOH 8-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**51d**) (1,5 г, 5,72 ммоль) в DMF (35 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (1,171 г, 6,01 ммоль), Cs_2CO_3 (4,10 г, 12,58 ммоль) с перемешиванием при к. т. в течение 15 ч., с последующим добавлением K_2CO_3 (0,791 г, 5,72 ммоль), *трет*-бутил-2-бромацетата (0,845 мл, 5,72 ммоль) и перемешиванием в течение дополнительных 3 ч. Это обеспечило получение после обработки *трет*-бутил-2-(4-амино-8-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**51e**) (1,15 г, выход 64%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,34 (s, 1H), 8,22 – 8,16 (m, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,28 – 7,21 (m, 2H), 5,17 (d, J = 2,0 Гц, 2H), 1,42 (s, 9H); МС (ЭР+): 317,14 (M+1).

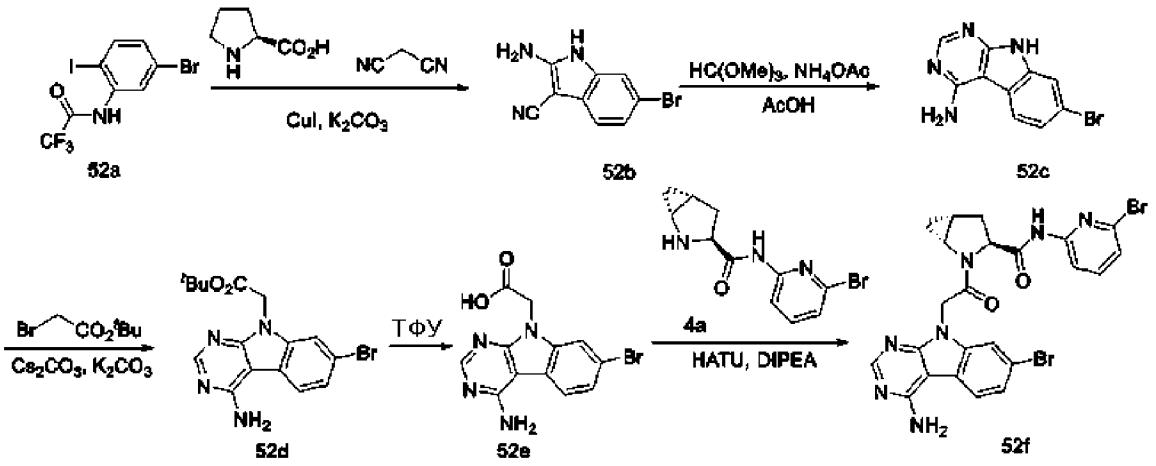
Стадия 5: Получение 2-(4-амино-8-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**51f**)

Соединение **51f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-8-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**51e**) (0,9 г, 2,85 ммоль) с применением 20% TFA в ДХМ (16,33 мл, 42,7 ммоль)) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-8-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**51f**) (0,92 г, выход 86%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,49 (s, 1H), 8,32 – 8,23 (m, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,40 – 7,27 (m, 2H), 5,25 (d, J = 1,9 Гц, 2H); МС (ЭР+): 261,10 (M+1).

Стадия 6: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**51g**)

Соединение **51g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**51f**) (75 мг, 0,200 ммоль) в DMF (2 мл) с применением соли TFA (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (79 мг, 0,200 ммоль), HATU (114 мг, 0,301 ммоль), DIPEA (0,175 мл, 1,002 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**51g**) (81 мг, выход 77%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,78 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,60 (s, 1H), 8,45 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,32 (dd, J = 5,8, 3,0 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,41 – 7,26 (m, 3H), 5,81 (d, J = 17,5 Гц, 1H), 5,57 – 5,38 (m, 1H), 4,44 (dd, J = 9,0, 5,6 Гц, 1H), 3,98 – 3,80 (m, 1H), 2,40 – 2,13 (m, 2H), 2,01-1,83 (m, 1H), 1,10 (dt, J = 9,3, 5,4 Гц, 1H), 0,64 (q, J = 3,8, 2,9 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -134,64. МС (ЭР+): 524,1 (M+1); (ЭР-): 522,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{23}H_{19}BrFN_7O_2.2H_2O.0.9HCl$: C, 46,57; H, 4,06; Cl, 5,38; N, 16,53; найдено: C, 46,54; H, 3,90; Cl, 5,43; N, 16,32.

Схема 52



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**52f**)

Стадия 1: Получение 2-амино-6-бром-1H-индол-3-карбонитрила (**52b**)

Соединение **52b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из N-(5-бром-2-йодфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**52a**) (6,4 г, 16,25 ммоль; № CAS 1870674-39-7) в ДМСО (20 мл) с применением малононитрила (1,228 мл, 19,50 ммоль), L-пролина (0,374 г, 3,25 ммоль), CuI (0,309 г, 1,625 ммоль), K_2CO_3 (4,49 г, 32,5 ммоль) и нагреванием при 60°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки [гель SiO_2 (40 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-50%] 2-амино-6-бром-1H-индол-3-карбонитрила (**52b**) (2,06 г, выход 54%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,80 (s, 1H), 7,29 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,17 – 7,00 (m, 2H), 6,95 (s, 2H); МС (ЭР+): 236,0 (M+1), (ЭР-): 233,9 (M-1).

Стадия 2: Получение 7-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**52c**)

Соединение **52c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 6, из 2-амино-6-бром-1H-индол-3-карбонитрила (**52b**) (2 г, 8,47 ммоль) с применением триметилортоформиата (17,98 г, 169 ммоль), AcOH (2,54 г, 42,4 ммоль) и NH_4OAc (3,27 г, 42,4 ммоль). Это обеспечило получение после обработки 7-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**52c**) (2,29 г, выход 84%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,97 (s, 2H), 8,27 (t, J = 4,2 Гц, 2H), 7,58 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,36 (dd, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,26 (s, 2H), 1,92 (s, 3H).

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-7-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**52d**)

Соединение **52d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 16, из соли AcOH 7-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**52c**) (2,2 г, 6,81 ммоль) в DMF (75 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (1,056 г, 7,15 ммоль), Cs_2CO_3 (4,88 г, 14,98 ммоль) с перемешиванием при к. т. в течение 15 ч., с последующим добавлением K_2CO_3 (0,941 г, 6,81 ммоль), *трет*-бутил-2-бромацетата (1,006 мл, 6,81 ммоль) и перемешиванием в течение 3 ч. при к. т. Это обеспечило получение после обработки *трет*-бутил-2-(4-амино-7-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**52d**) (1,25 г, выход 49%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,31 (t, J = 4,2 Гц, 2H), 7,91 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,46 – 7,36 (m, 3H), 5,14 (s, 2H), 1,41 (s, 9H).

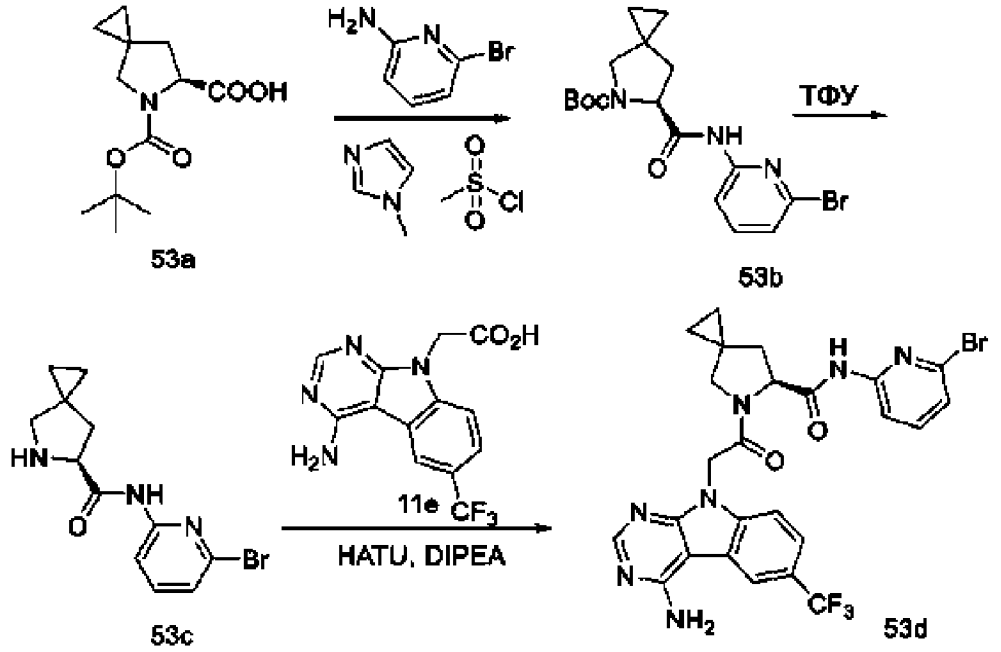
Стадия 4: Получение 2-(4-амино-7-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**52e**)

Соединение **52e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-7-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**52d**) (0,3 г, 0,795 ммоль) с применением 20% TFA в ДХМ (4,56 мл, 11,93 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-7-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**52e**) (0,31 г, выход 90%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,49 (s, 1H), 8,41 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,54 (dd, J = 8,4, 1,7 Гц, 1H), 5,23 (s, 2H); МС (ЭР+): 321,00 (M+1).

Стадия 5: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**52f**)

Соединение **52f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-7-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**52e**) (75 мг, 0,172 ммоль) в DMF (2 мл) с применением соли TFA (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (68,3 мг, 0,172 ммоль), HATU (98 мг, 0,259 ммоль), DIPEA (0,150 мл, 0,862 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**52f**) (79 мг, выход 78%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,79 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,70 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,64 (s, 1H), 8,49 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,08 – 7,97 (m, 2H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 8,5, 1,7 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,79 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,42 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,43 (dd, J = 9,0, 5,5 Гц, 1H), 3,90 (ddd, J = 7,6, 5,4, 2,4 Гц, 1H), 2,39 – 2,10 (m, 2H), 2,01 – 1,83 (m, 1H), 1,08 (dt, J = 8,8, 5,5 Гц, 1H), 0,79 (td, J = 5,2, 2,4 Гц, 1H). МС (ЭР+): 586,0 (M+1); (ЭР-): 584,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{23}H_{19}Br_2N_7O_2.2H_2O.1HCl$: C, 42,00; H, 3,68; Cl, 5,39; N, 14,91; найдено: C, 42,08; H, 3,55; Cl, 5,18; N, 14,77.

Схема 53



Получение (S)-5-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-азаспиро[2,4]гептан-6-карбоксамида (**53d**)

Стадия 1. Получение (S)-*трет*-бутил-6-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбоксилата (**53b**)

В перемешиваемый раствор (S)-5-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоновой кислоты (**53a**) (0,5 г, 2,072 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли 1-метил-1H-имидазол (0,413 мл, 5,18 ммоль) при 0-5°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. при 0-5°C, добавляли метансульфонилхлорид (0,192 мл, 2,487 ммоль) с последующим перемешиванием при 0-5°C в течение 1 ч. В эту смесь добавляли 6-бромпиридин-2-амин (0,359 г, 2,072 ммоль) и перемешивали в течение 18 ч. при к. т. Воду (30 мл) добавляли в реакционную смесь, слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 x 30 мл). Объединенные органические вещества промывали с помощью 1 н. HCl (30 мл), насыщ. водного раствора $NaHCO_3$ (30 мл), солевого раствора (30 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (S)-*трет*-бутил-6-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-азаспиро[2,4]гептан-5-карбоксилата (**53b**) (0,8 г, выход 97%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,90 (d, *J* = 18,6 Гц, 1H), 8,11 (dd, *J* = 13,0, 8,1 Гц, 1H), 7,75 (q, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,57 – 4,39 (m, 1H), 3,32 – 3,16 (m, 2H), 2,15 (ddd, *J* = 27,3, 12,8, 8,3 Гц, 1H), 1,83 (ddd, *J* = 35,1, 12,6, 5,2 Гц, 1H), 1,33 (d, *J* = 36,8 Гц, 9H), 0,68 – 0,41 (m, 4H); МС (ЭР+): 396,00 (M+1).

Стадия 2. Получение (S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамида (**53c**)

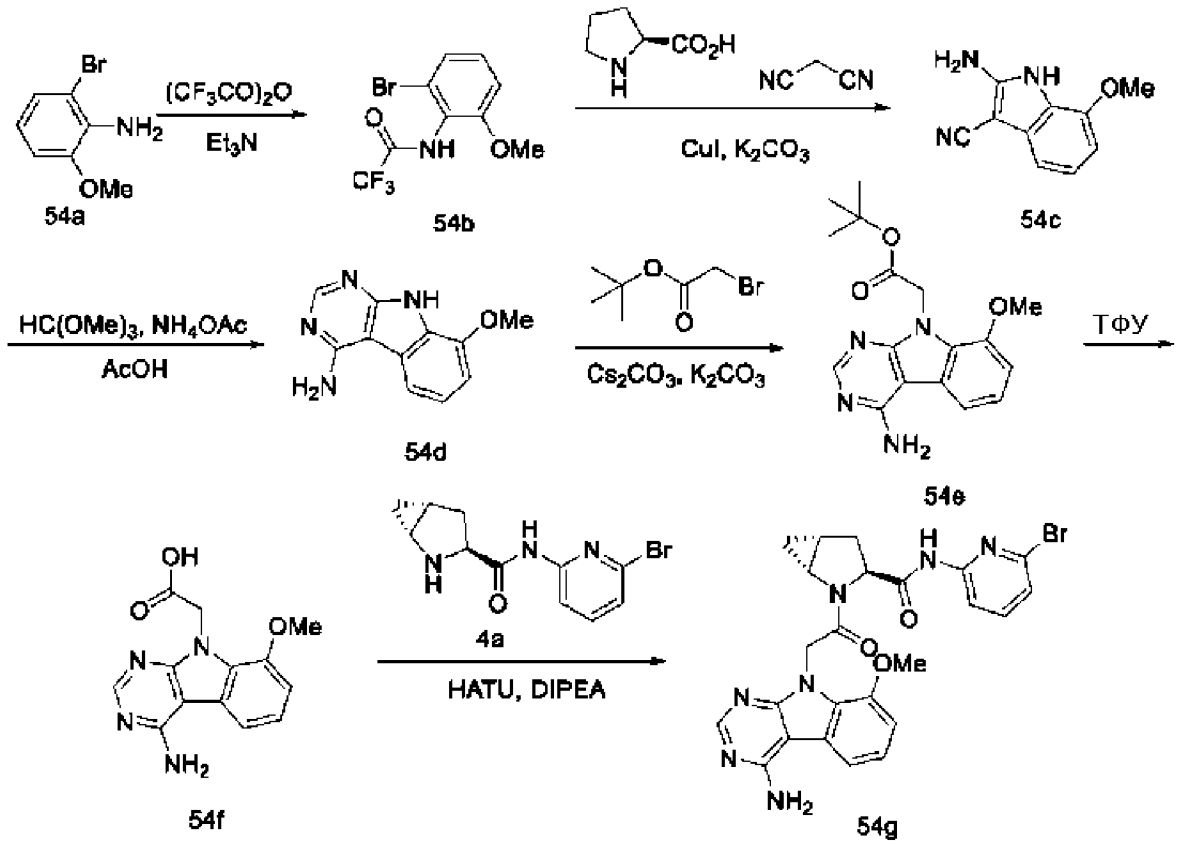
Соединение **53c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из (S)-*трет*-бутил-6-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбоксилата (**53b**) (0,8 г, 2,019 ммоль) с применением TFA (0,778 мл, 10,09 ммоль) в ДХМ (7 мл) и перемешиванием в течение ночи при к. т. Это обеспечило получение после обработки соли TFA (S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамида (**53c**) (0,55 г, выход 92%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,43 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,90 (s, 1H),

8,08 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,83 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,63 – 4,47 (m, 1H), 3,20 (d, *J* = 5,2 Гц, 2H), 2,33 (dd, *J* = 13,1, 8,6 Гц, 1H), 2,03 (dd, *J* = 13,1, 7,0 Гц, 1H), 0,76 – 0,46 (m, 4H); МС (ЭР+): 295,93 (M+1).

Стадия 3: Получение (S)-5-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-азаспиро[2,4]гептан-6-карбоксамида (**53d**)

Соединение **53d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA (S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамида (**53c**) (72,5 мг, 0,177 ммоль) в DMF (2 мл) с применением соли TFA 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**11e**) (75 мг, 0,177 ммоль), HATU (101 мг, 0,265 ммоль), DIPEA (0,154 мл, 0,884 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (S)-5-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамида (**53d**)) (89 мг, выход 86%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 11,25 и 10,82 (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,96 (s, 1H), 8,59 и 8,57 (2s, 1H), 8,52 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,19 и 8,02 (2d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,94 – 7,78 (m, 2H), 7,70 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,41 и 7,32 (2d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,45 (d, *J* = 2,4 Гц, 2H), 4,65 (dd, *J* = 8,5, 5,0 Гц, 1H), 3,90 – 3,74 (m, 2H), 2,25 (dd, *J* = 12,7, 8,4 Гц, 1H), 1,89 (dd, *J* = 12,6, 4,9 Гц, 1H), 0,81 – 0,49 (m, 4H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,70. МС (ЭР+): 588,1 (M+1); (ЭР-): 586,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{21}BrF_3N_7O_2$ 1,5H_2O.1,1HCl: C, 45,81; H, 3,86; Cl, 5,95; N, 14,96; найдено: C, 45,85; H, 3,73; Cl, 5,91; N, 14,70.

Схема 54



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**54g**)

Стадия 1. Получение N-(2-бром-6-метоксифенил)-2,2,2-трифторацетамида (**54b**)

Соединение **54b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 46, из 2-бром-6-метоксианилина (**54a**) (5 г, 24,75 ммоль; № CAS 5473-01-8) в ДХМ (50 мл) с применением триэтиламина (5,86 мл, 42,1 ммоль), ангидрида трифторуксусной кислоты (5,16 мл, 37,1 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки N-(2-бром-6-метоксифенил)-2,2,2-трифторацетамида (**54b**) (7,35 г, выход 100%) в виде бледно-желтого твердого вещества и использовали как таковое для следующей стадии; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,03 (s, 1H), 7,40 – 7,26 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 7,1, 2,5 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H); МС (ЭР-): 295,9 (M-1).

Стадия 2: Получение 2-амино-7-метокси-1H-индол-3-карбонитрила (**54c**)

Соединение **54c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из N-(2-бром-6-метоксифенил)-2,2,2-трифторацетамида (**54b**) (7,2 г, 24,16 ммоль) в ДМСО (20 мл) и с применением малононитрила (1,826 мл, 29,0 ммоль), L-пролина (0,556 г, 4,83 ммоль), CuI (0,460 г, 2,416 ммоль), K_2CO_3 (6,68 г, 48,3 ммоль) и перемешиванием при 60°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки [гель SiO_2 (40 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-50%] 2-амино-7-метокси-1H-индол-3-карбонитрила (**54c**) (2,308 г, выход 51%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,81 (s, 1H), 6,92 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,59 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,37 (s, 2H), 3,86 (s, 3H); МС (ЭР+): 188,1 (M+1); (ЭС-): 186,0 (M-1).

Стадия 3: Получение 8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**54d**)

Соединение **54d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 6, из 2-амино-7-метокси-1H-индол-3-карбонитрила (**54c**) (2,3 г, 12,29 ммоль) с применением триметилортоформиата (26,1 г, 246 ммоль), AcOH (3,51 мл, 61,4 ммоль) и NH_4OAc (4,74 г, 61,4 ммоль). Это обеспечило получение после обработки соли AcOH 8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**54d**) (2,7 г, выход 80%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,99 (s, 1H), 11,91 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,15 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,08 (s, 2H), 6,98 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,91 (s, 3H).

Стадия 4: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**54e**)

Соединение **54e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 16, из соли AcOH 8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**54d**) (2,6 г, 9,48 ммоль) в DMF (75 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (1,471 мл, 9,95 ммоль), Cs_2CO_3 (6,80 г, 20,86 ммоль), с перемешиванием при к. т. в течение 15 ч., с последующим добавлением трет-бутил-2-бромацетата (1,401 мл, 9,48 ммоль), K_2CO_3 (1,31 г, 9,48 ммоль) и перемешиванием в течение 3 ч. Отделенное твердое вещество фильтровали и сушили с получением *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**54e**) (1,87 г, выход 60%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,20 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

Стадия 5: Получение 2-(4-амино-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**54f**)

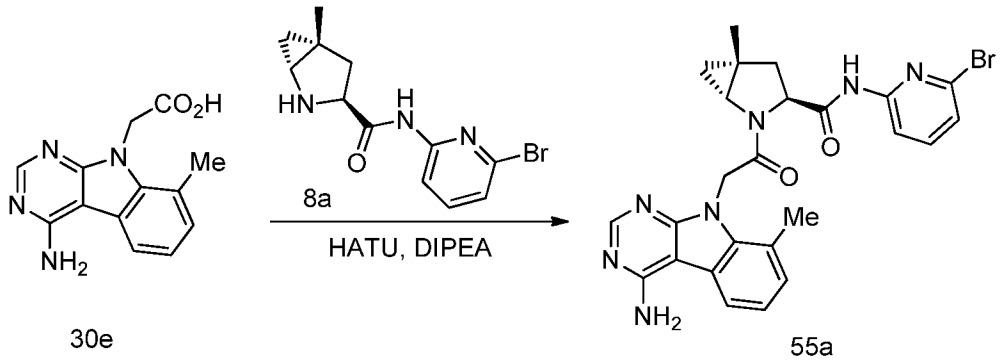
Соединение **54f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**54e**) (0,9 г, 2,74 ммоль) с применением 20% TFA в ДХМ (15,73 мл, 41,1 ммоль)) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки

соли TFA 2-(4-амино-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**54f**) (0,46 г, выход 43%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,05 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,32 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,92 (s, 3H).

Стадия 6: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**54g**)

Соединение **54g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**54f**) (75 мг, 0,194 ммоль) в DMF (2 мл) с применением соли TFA (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (77 мг, 0,194 ммоль), HATU (111 мг, 0,291 ммоль), DIPEA (0,169 мл, 0,971 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**54g**) (85 мг, выход 82%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,74 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,60 (s, 1H), 8,57 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,08 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,40 – 7,24 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,81 (d, J = 17,0 Гц, 1H), 5,59 (d, J = 16,9 Гц, 1H), 4,43 (dd, J = 8,9, 5,6 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,85 (td, J = 6,3, 5,3, 2,3 Гц, 1H), 2,42 – 2,14 (m, 2H), 2,06-1,88 (m, 1H), 1,12 (dt, J = 10,0, 5,5 Гц, 1H), 0,67 (td, J = 5,3, 2,4 Гц, 1H). МС (ЭР+): 536,1 (M+1); (ЭР-): 534,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{22}BrN_7O_3.2H_2O.1HCl$: C, 47,34; H, 4,47; Cl, 5,82; N, 16,10; найдено: C, 47,34; H, 4,40; Cl, 5,48; N, 15,94.

Схема 55

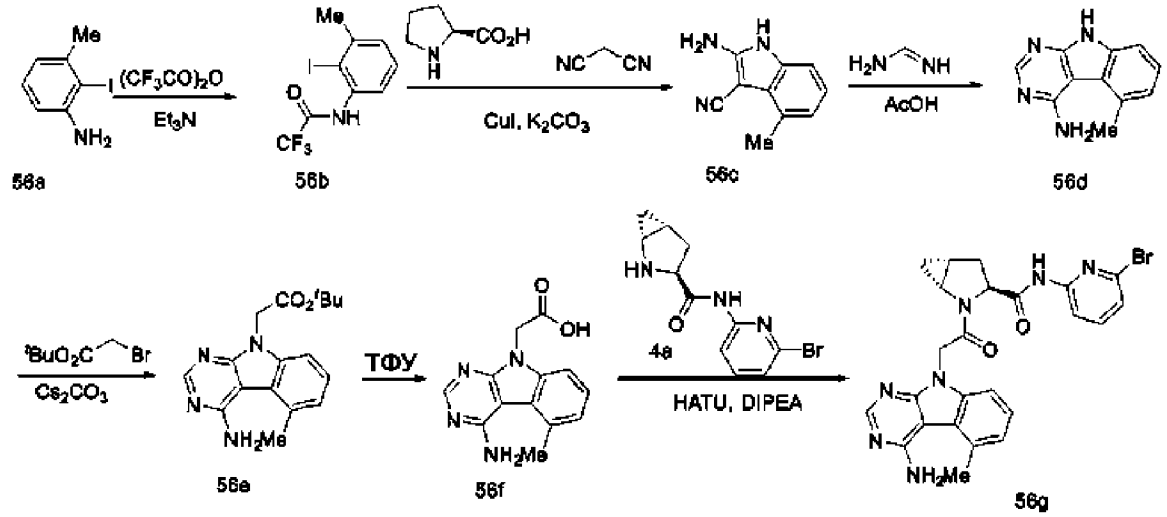


Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**55a**)

Соединение **55a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**30e**) (50 мг, 0,135 ммоль) в DMF (2 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (44,9 мг, 0,135 ммоль), HATU (77 мг, 0,203 ммоль), DIPEA (0,118 мл, 0,675 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г),

с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**55a**) (47 мг, выход 65%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,75 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,51 (s, 1H), 8,35 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,24 (dd, J = 6,2, 3,0 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,64 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,27 – 7,14 (m, 3H), 5,81 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,54 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,31 (dd, J = 9,0, 6,1 Гц, 1H), 3,63 (dd, J = 5,6, 2,3 Гц, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,48 – 2,45 (m, 1H), 1,91 (dd, J = 13,1, 6,1 Гц, 1H), 1,24 (s, 3H), 0,95 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 0,77 (dd, J = 5,4, 2,4 Гц, 1H); МС (ЭР+): 534,1 (M+1); (ЭС-): 532,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{24}BrN_7O_2$ 1.5H_2O.0.9HCl: C, 50,53; H, 4,73; Cl, 5,37; N, 16,50; найдено: C, 50,38; H, 4,74; Cl, 5,68; N, 16,43.

Схема 56



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-5-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**56g**)

Стадия 1: Получение 2,2,2-трифтор-N-(2-йод-3-метилфенил)ацетамида (**56b**)

Соединение **56b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 46, из 2-йод-3-метиланилина (**56a**) (5 г, 21,45 ммоль; № CAS 89938-16-9) в ДХМ (75 мл) с применением триэтиламина (5,08 мл, 36,5 ммоль), ангидрида трифторуксусной кислоты (4,47 мл, 32,2 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки 2,2,2-трифтор-N-(2-йод-3-метилфенил)ацетамида (**56b**) (6,9 г, выход 21%) в виде бледно-желтого твердого вещества и использовали как таковое для следующей стадии; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,26 (s, 1H), 7,43 – 7,24 (m, 2H), 7,17 (dd, J = 6,1, 3,3 Гц, 1H), 2,47 (s, 3H); МС (ЭР-): 327,90 (M-1).

Стадия 2: Получение 2-амино-4-метил-1H-индол-3-карбонитрила (**56c**)

Соединение **56c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из 2,2,2-трифтор-N-(2-йод-3-метилфенил)ацетамида (**56b**) (4,9 г, 14,89 ммоль) в ДМСО (15 мл) с применением малононитрила (1,125 мл, 17,87 ммоль), L-пролина (0,343 г, 2,98 ммоль), CuI (0,284 г, 1,489 ммоль) K_2CO_3 (4,12 г, 29,8 ммоль) и нагреванием при 60°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки [гель SiO_2 (80 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-50%] 2-амино-4-метил-1H-индол-

3-карбонитрила (**56c**) (0,81 г, выход 32%) в виде коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,67 (s, 1H), 6,96 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,79 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 6,70 (dt, J = 7,3, 1,0 Гц, 1H), 6,62 (s, 2H), 2,48 (s, 3H); МС (ЭР-): 170,10 (M-1).

Стадия 3: Получение 5-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**56d**)

Соединение **56d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 29, из 2-амино-4-метил-1H-индол-3-карбонитрила (**56c**) (0,8 г, 4,67 ммоль) в этаноле (30 мл) с применением формамидина ацетата (3,93 г, 37,4 ммоль) и нагреванием с обратным холодильником в течение 22 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (275 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] с получением соли HCl 5-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**56d**) (114 мг, выход 12%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,15 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,49 – 7,32 (m, 2H), 7,22 – 7,05 (m, 1H), 2,94 (s, 3H); МС (ЭР+): 199,10 (M+1).

Стадия 4: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-5-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**56e**)

Соединение **56e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 16, из соли HCl 5-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**56d**) (110 мг, 0,469 ммоль) в DMF (3 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,076 мл, 0,516 ммоль) Cs_2CO_3 (336 мг, 1,031 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 1,5 ч. Это обеспечило получение после обработки *трет*-бутил-2-(4-амино-5-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**56e**) (130 мг, выход 89%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,27 (s, 1H), 7,42 – 7,24 (m, 2H), 7,04 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 6,79 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); МС (ЭР+): 313,20 (M+1).

Стадия 5: Получение 2-(4-амино-5-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**56f**)

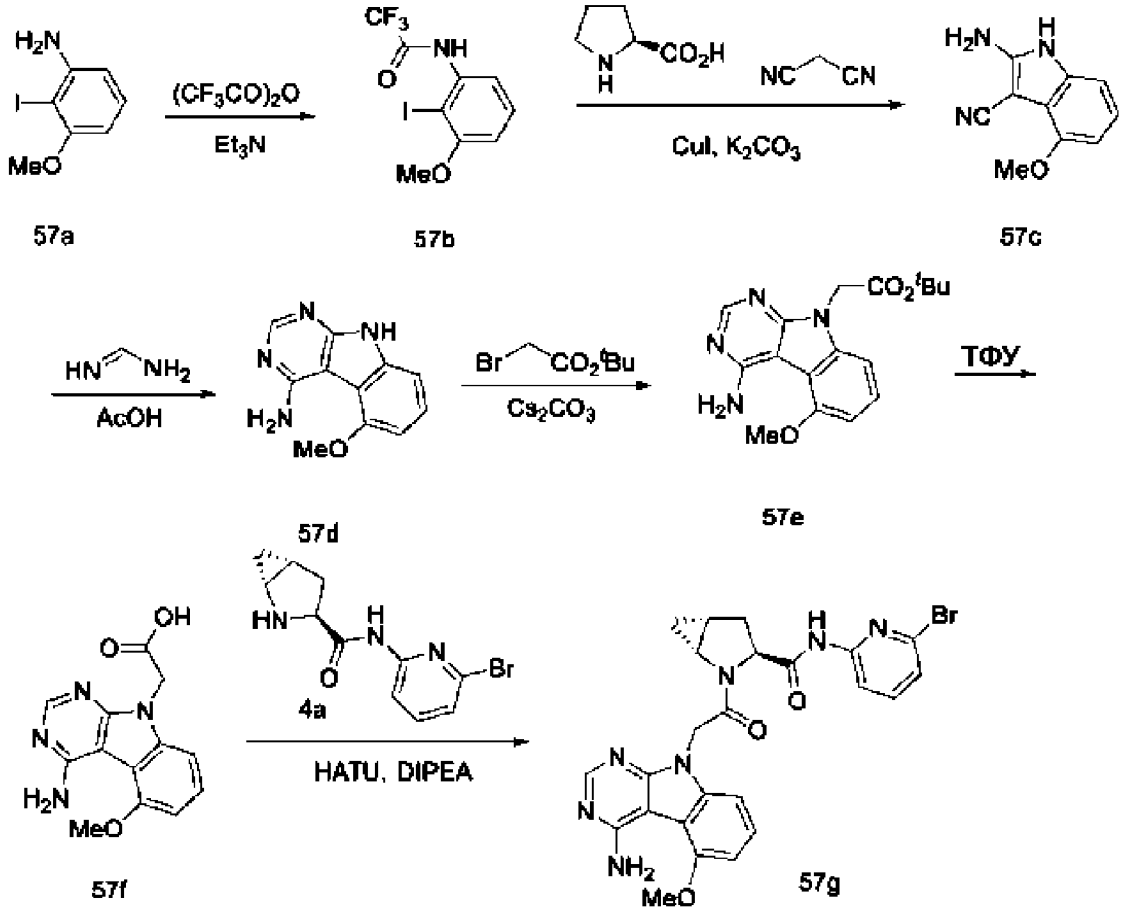
Соединение **56f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-5-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**56e**) (100 мг, 0,320 ммоль) с применением 20% TFA в ДХМ (1837 мкл, 4,80 ммоль)) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-5-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**56f**) (115 мг, выход 97%) в виде белого твердого вещества; МС (ЭР+): 257,10 (M+1).

Стадия 6: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-5-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**56g**)

Соединение **56g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-5-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**56f**) (50 мг, 0,135 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли TFA (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (53,5 мг, 0,135 ммоль), HATU (77 мг, 0,203 ммоль), DIPEA (0,118 мл, 0,675 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-5-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**56g**) (34 мг, выход 48%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,76 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,60 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,79 – 7,65 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 7,52 – 7,37 (m, 2H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 5,74 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,41 (d, J = 17,3 Гц,

1H), 4,42 (dd, *J* = 9,1, 5,4 Гц, 1H), 3,94 – 3,86 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,36 – 2,13 (m, 2H), 1,99 – 1,84 (m, 1H), 1,07 (dt, *J* = 9,3, 5,3 Гц, 1H), 0,78 (dt, *J* = 5,5, 2,7 Гц, 1H). МС (ЭС+): 520,1 (M+1); 542,1 (M+Na); (ЭР-): 518,0 (M-1).

Схема 57



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-5-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**57g**)

Стадия 1: Получение 2,2,2-трифтор-N-(2-йод-3-метоксифенил)ацетамида (**57b**)

Соединение **57b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 46, из 2-йод-3-метоксианилина (**57a**) (5 г, 20,08 ммоль; № CAS 98991-09-4) в ДХМ (75 мл) с применением триэтиламина (4,76 мл, 34,1 ммоль), ангидрида трифторуксусной кислоты (4,19 мл, 30,1 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки 2,2,2-трифтор-N-(2-йод-3-метоксифенил)ацетамида (**57b**) (6,8 г, выход 98%) в виде темного масла и использовали как таковое для следующей стадии; МС (ЭР-): 343,90 (M-1).

Стадия 2: Получение 2-амино-4-метокси-1H-индол-3-карбонитрила (**57c**)

Соединение **57c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из 2,2,2-трифтор-N-(2-йод-3-метоксифенил)ацетамида (**57b**) (5,1 г, 14,78 ммоль) в ДМСО (15 мл) с применением малононитрила (1,117 мл, 17,74 ммоль), L-пролина (0,340 г, 2,96 ммоль), CuI (0,281 г, 1,478 ммоль), K_2CO_3 (4,12 г, 29,8 ммоль) и нагреванием при 60°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и

очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [гель SiO_2 (80 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-50%] 2-амино-4-метокси-1H-индол-3-карбонитрила (**57c**) (1,35 г, выход 49%) в виде серого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,54 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,63 – 6,56 (m, 3H), 3,71 (s, 3H); МС (ЭР+): 188,10 (M+1); (ЭС-): 186,10 (M-1).

Стадия 3: Получение 5-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**57d**)

Соединение **57d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 29, из 2-амино-4-метокси-1H-индол-3-карбонитрила (**57c**) (1,3 г, 6,94 ммоль) в этаноле (45 мл) с применением формамидина ацетата (5,84 г, 55,6 ммоль) и нагреванием с обратным холодильником в течение 22 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (275 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl 5-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**57d**) (0,9 г, выход 61%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,97 (s, 1H), 8,60 (s, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,40 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,03 (dd, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H); МС (ЭР+): 215,10 (M+1);

Стадия 4: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-5-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**57e**)

Соединение **57e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 16, из соли HCl 5-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**57d**) (810 мг, 3,23 ммоль) в DMF (20 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,525 мл, 3,55 ммоль), Cs_2CO_3 (2316 мг, 7,11 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 1,5 ч. Это обеспечило получение после обработки *трет*-бутил-2-(4-амино-5-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**57e**) (990 мг, выход 93%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,31 – 8,07 (m, 2H), 7,18 – 7,10 (m, 3H), 6,88 (dd, J = 8,6, 2,3 Гц, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); МС (ЭР+): 329,20 (M+1).

Стадия 5: Получение 2-(4-амино-5-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**57f**)

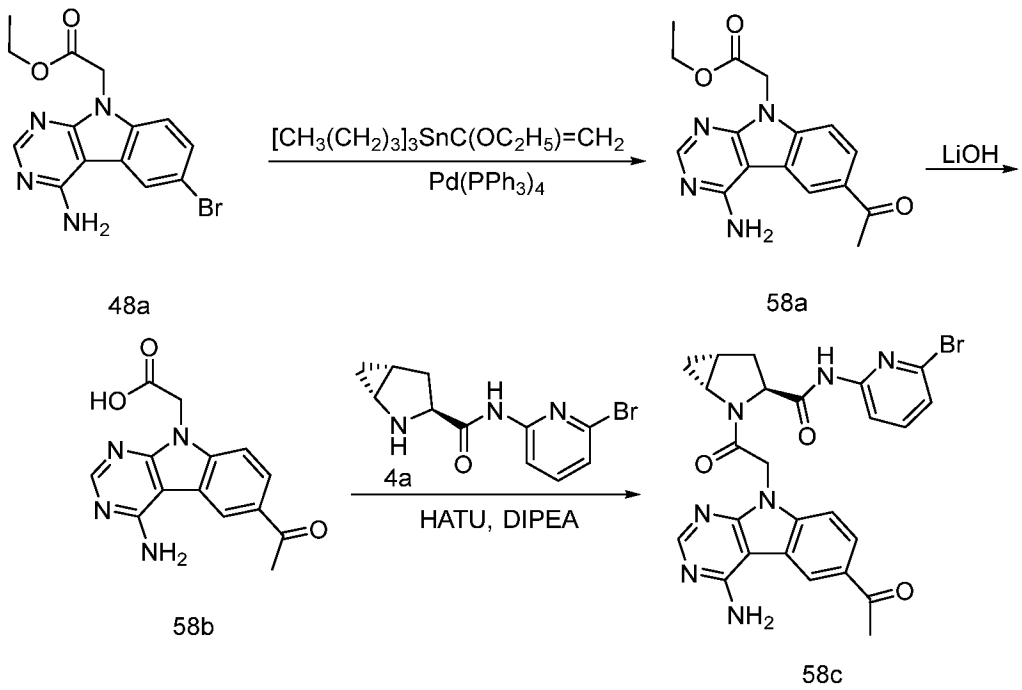
Соединение **57f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-5-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**57e**) (200 мг, 0,609 ммоль) с применением 20% TFA в ДХМ (3496 мкл, 9,14 ммоль)) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-5-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**57f**) (225 мг, выход 96%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,53 (s, 1H), 8,45 – 8,34 (m, 2H), 7,44 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,05 (dd, J = 8,7, 2,2 Гц, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,88 (s, 3H); МС (ЭР+): 273,10 (M+1).

Стадия 6: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-5-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**57g**)

Соединение **57g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-5-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**57f**) (50 мг, 0,129 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли TFA (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (51,3 мг, 0,129 ммоль), HATU (73,8 мг, 0,194 ммоль), DIPEA (0,113 мл, 0,647 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-5-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (**57g**)

(35 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,74 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,53 (s, 1H), 8,42 – 8,19 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,02 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,04 (dd, J = 8,7, 2,2 Гц, 1H), 5,71 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 5,42 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,42 (dd, J = 9,0, 5,6 Гц, 1H), 3,97 – 3,86 (m, 4H), 2,28 (m, 2H), 1,99 – 1,86 (m, 1H), 1,08 (m, 1H), 0,81 – 0,70 (m, 1H). МС (ЭС+): 536,1 (M+1); 558,1 (M+Na); (ЭР-): 534,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{22}BrN_7O_3$ 1.5H_2O.1HCl: C, 48,05; H, 4,37; Cl, 5,91; N, 16,34; найдено: C, 48,01; H, 4,33; Cl, 5,97; N, 16,16.

Схема 58



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(6-ацетил-4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**58c**)

Стадия 1: Получение этил-2-(6-ацетил-4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**58a**)

В суспензию этил-2-(4-амино-6-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**48a**) (200 мг, 0,573 ммоль) в толуоле (8 мл) добавляли трибутил(1-этоксивинил)станнан (0,279 мл, 0,802 ммоль) и смесь дегазировали и заполняли азотом, с последующим добавлением $Pd(PPh_3)_4$ (132 мг, 0,115 ммоль) и нагреванием в течение 14 ч. при 120°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (150 мл), обрабатывали 1 н. раствором HCl (30 мл), водой (30 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 15 минут. Смесь обрабатывали 2 М K_2CO_3, экстрагировали и разделяли. Органический слой промывали солевым раствором (60 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью дихлорметана в ДХМ (0-5%)] с получением этил-2-(6-ацетил-4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**58a**) (20 мг, выход 11%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-$d6$) δ 8,96 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,60 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,14 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,20 (t, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ЭР+): 313,10 (M+1).

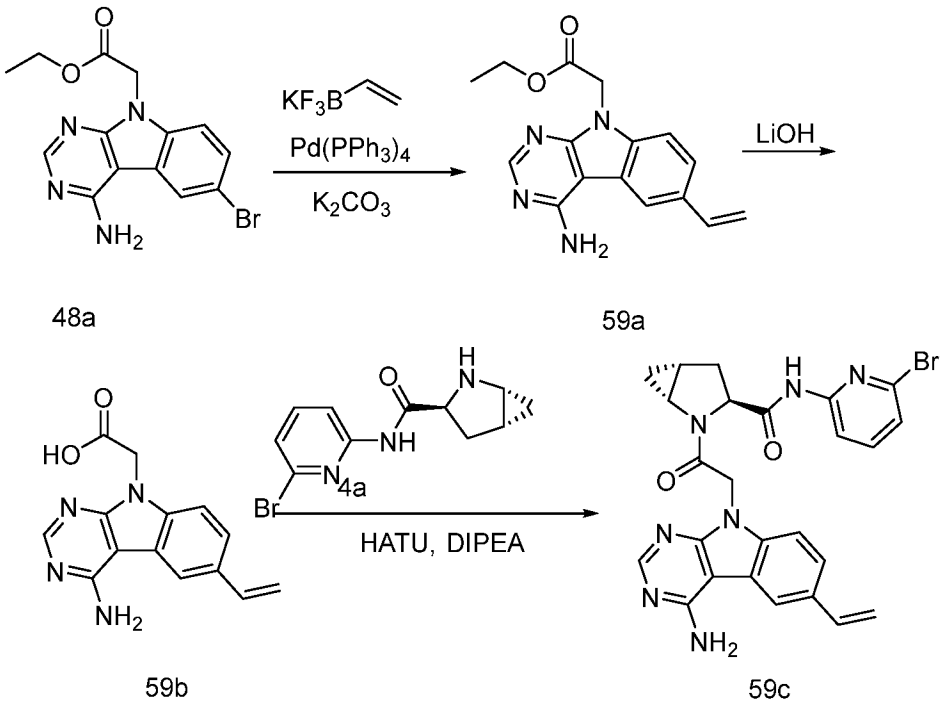
Стадия 2: Получение 2-(6-ацетил-4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**58b**)

Соединение **58b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из этил-2-(6-ацетил-4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетат (**58a**) (18 мг, 0,058 ммоль) в ТГФ (3 мл) и дихлорметане (3 мл) с применением раствора гидрата гидроксида лития (14,81 мг, 0,346 ммоль) в воде (3 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 14 ч. Это обеспечило получение после обработки 2-(6-ацетил-4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**58b**) (17 мг, 100%), которую использовали как таковую в следующей стадии 3 без дополнительной очистки; МС (ЭР+): 285,10 (M+1), (ЭР-): 283,0 (M-1)

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(6-ацетил-4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**58c**)

Соединение **58c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(6-ацетил-4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**58b**) (17 мг, 0,058 ммоль) в DMF (8 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (74 мг, 0,232 ммоль), HATU (88 мг, 0,232 ммоль), DIPEA (0,061 мл, 0,348 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 20 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 5%] с последующим превращением полученного продукта в соль HCl путем растворения в ацетонитриле (2 мл) и 0,1% водн. HCl (15 мл) и лиофилизации соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(6-ацетил-4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**58c**) (27 мг, выход 85%) в виде грязно-белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,76 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,09 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,73 – 8,50 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,11 (dd, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,79 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,45 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,41 (dd, J = 9,0, 5,6 Гц, 1H), 4,00 – 3,84 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,39 – 2,12 (m, 2H), 1,99 – 1,82 (m, 1H), 1,14 – 1,01 (m, 1H), 0,89 – 0,71 (m, 1H); МС (ЭР+): 548,10 и 550,10 (M+1); МС (ЭР-): 546,00 и 548,10 (M-1).

Схема 59



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-винил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**59c**)

Стадия 1: Получение этил-2-(4-амино-6-винил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**59a**)

В дегазированный раствор этил-2-(4-амино-6-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**48a**) (200 мг, 0,573 ммоль) в диоксане (8 мл) добавляли винилтрифторборат калия (153 мг, 1,146 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (132 мг, 0,115 ммоль), раствор K_2CO_3 (158 мг, 1,146 ммоль) в воде (2,3 мл) и нагревали при 80°C в течение 20 ч. в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (50 мл), солевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии [силикагель (25 г) с элюированием с помощью 10% дихлорметана в этил-ацетате в гексанах из 0 – 50%] с получением этил-2-(4-амино-6-винил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**59a**) (82 мг, выход 48%) в виде светло-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,49 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,8, 1,5 Гц, 1H), 7,38 (s, 2H), 6,84 (dd, *J* = 17,7, 11,0 Гц, 1H), 6,03 – 5,95 (m, 1H), 5,29 – 5,16 (m, 3H), 4,14 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H); МС (ЭР+): 297,10 (M+1).

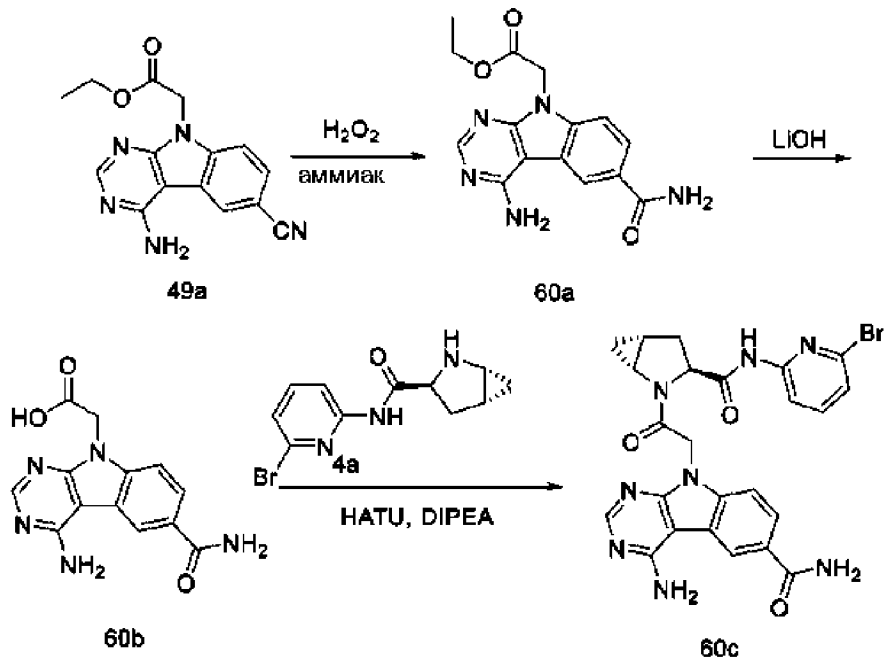
Стадия 2: Получение 2-(4-амино-6-винил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**59b**)

Соединение **59b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из этил-2-(4-амино-6-винил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**59a**) (80 мг, 0,270 ммоль) в ТГФ (3 мл) и дихлорметане (3 мл) с применением раствора гидрата гидроксида лития (69,4 мг, 1,620 ммоль) в воде (3 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 20 ч. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-амино-6-винил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**59b**) (72 мг, 100%), которую использовали как таковую на следующей стадии 3 без дополнительной очистки; МС (ЭР+): 269,10 (M+1), (ЭР-): 267,0 (M-1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-винил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**59c**)

Соединение **59c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-6-винил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**59b**) (72 мг, 0,27 ммоль) в DMF (12 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (172 мг, 0,540 ммоль), HATU (308 мг, 0,810 ммоль), DIPEA (0,235 мл, 1,350 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 20 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 5%] с последующим превращением полученного продукта в соль HCl путем растворения в ацетонитриле (5 мл) и 0,1% водн. растворе HCl (30 мл) и лиофилизацией соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-винил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**59c**) (54 мг, выход 38%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,76 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,60 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,36 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,01 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,70 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,32 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,86 (dd, *J* = 17,8, 10,8 Гц, 1H), 6,01 (d, *J* = 17,7 Гц, 1H), 5,72 (d, *J* = 17,5 Гц, 1H), 5,39 (d, *J* = 17,1 Гц, 1H), 5,29 (d, *J* = 11,0 Гц, 1H), 4,47 – 4,36 (m, 1H), 3,96 – 3,85 (m, 1H), 2,43 – 2,13 (m, 2H), 2,00 – 1,83 (m, 1H), 1,14 – 0,99 (m, 1H), 0,85 – 0,67 (m, 1H); МС (ЭР+): 532,10 и 534,10 (M+1); МС (ЭР-): 530,05 и 532,10 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{22}BrN_7O_2.1.0HCl.2.25H_2O$: C, 49,27; H, 4,55; Cl, 5,82; N, 16,09; найдено: C, 49,02; H, 4,49; Cl, 5,61; N, 16,04.

Схема 60



Получение 4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксамида (**60c**)

Стадия 1: Получение этил-2-(4-амино-6-карбамоил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**60a**)

Суспензию этил-2-(4-амино-6-циано-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**49a**) (70 мг, 0,237 ммоль) в этаноле (6 мл) обрабатывали конц. NH_4OH (2,25 мл), затем пероксидом водорода (0,084 мл, 0,948 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 48 ч. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали этанолом и сушили с получением этил-2-(4-амино-6-карбамоил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**60a**) (40 мг, 54%) в виде белого твердого остатка, которое использовали как таковое для следующей стадии; МС (ЭР+): 314,10 (M+1).

Стадия 2: Получение 2-(4-амино-6-карбамоил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**60b**)

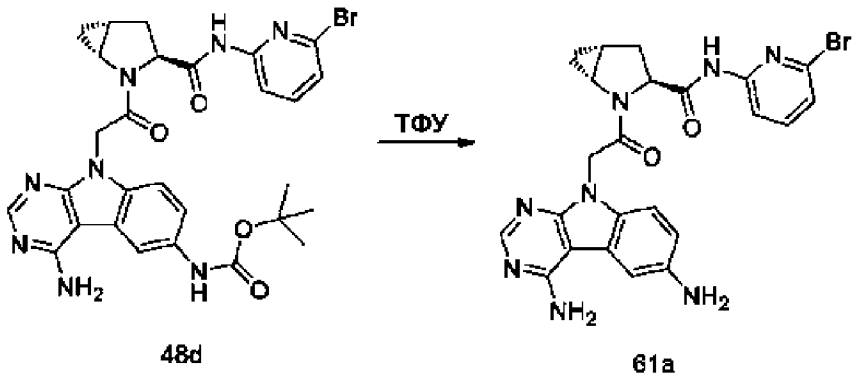
Соединение **60b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из этил-2-(4-амино-6-карбамоил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**60a**) (38 мг, 0,121 ммоль) в ТГФ (2 мл) и дихлорметане (2 мл) с применением раствора гидрата гидроксида лития (31,2 мг, 0,728 ммоль) в воде (2 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 68 ч. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-амино-6-карбамоил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**60b**) (35 мг, 100%), которую использовали как таковую на следующей стадии 3 без дополнительной очистки; МС (ЭР+): 286,10 (M+1), (ЭР-): 284,0 (M-1).

Стадия 3: Получение 4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксамида (**60c**)

Соединение **60c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-6-карбамоил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**60b**) (34,5 мг, 0,121 ммоль) в DMF (8 мл) с применением

соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (77 мг, 0,242 ммоль), HATU (92 мг, 0,242 ммоль), DIPEA (0,105 мл, 0,605 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 19 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (4 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 10%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18, с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl 4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксамида (**60c**) (12 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,36 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,08 – 7,97 (m, 2H), 7,89 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 7,78 – 7,63 (m, 2H), 7,47 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 7,31 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,76 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 5,42 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 4,42 (dd, *J* = 9,2, 5,5 Гц, 1H), 3,95 – 3,86 (m, 1H), 2,41 – 2,10 (m, 2H), 2,01 – 1,74 (m, 1H), 1,18 – 0,98 (m, 1H), 0,87 – 0,69 (m, 1H); МС (ЭР+): 549,10 и 551,10 (M+1); МС (ЭР-): 547,05 и 549,10 (M-1).

Схема 61

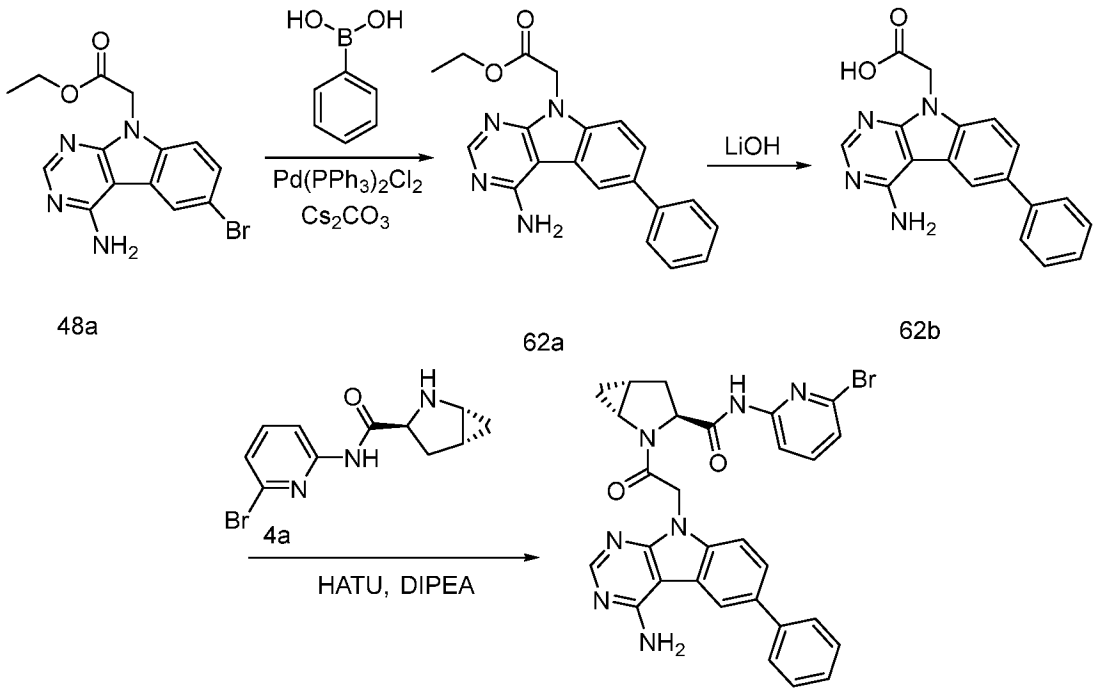


48d 61a

Получение (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-(2-(4,6-диамино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**61a**)

Соединение **61a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-(4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-ил)карбамата (**48d**) (6 мг, 9,65 мкмоль) в ДХМ (5 мл) с применением TFA. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18, с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) соли HCl из 0-100%](1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-(2-(4,6-диамино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**61a**) (3,9 мг, выход 77%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,09 (s, 2H), 8,01 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,70 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,46 – 7,35 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,69 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 5,37 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 4,48 – 4,34 (m, 1H), 3,97 – 3,83 (m, 1H), 2,39 – 2,09 (m, 2H), 2,05 – 1,73 (m, 1H), 1,17 – 0,99 (m, 1H), 0,84 – 0,67 (m, 1H); МС (ЭР+): 521,10 и 523,10 (M+1).

Схема 62



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**62c**)

Стадия 1: Получение этил-2-(4-амино-6-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**62a**)

Дегазированный раствор этил-2-(4-амино-6-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**48a**) (150 мг, 0,43 ммоль) и фенилбороновой кислоты (79 мг, 0,644 ммоль) в диоксане (15 мл) обрабатывали карбонатом цезия (210 мг, 0,644 ммоль) в воде (1,8 мл), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (60,3 мг, 0,086 ммоль) и нагревали при 100°C в течение 14 ч. в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом/дихлорметаном (2:1, 75 мл), фильтровали, промывали с помощью этил-ацетата/дихлорметана (2:1) и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии [гель SiO_2 (25 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 5-40%] с получением этил-2-(4-амино-6-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**62a**) (86 мг, выход 58%) в виде грязно-белого твердого вещества; МС (ЭР+): 347,15.

Стадия 2: Получение 2-(4-амино-6-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**62b**)

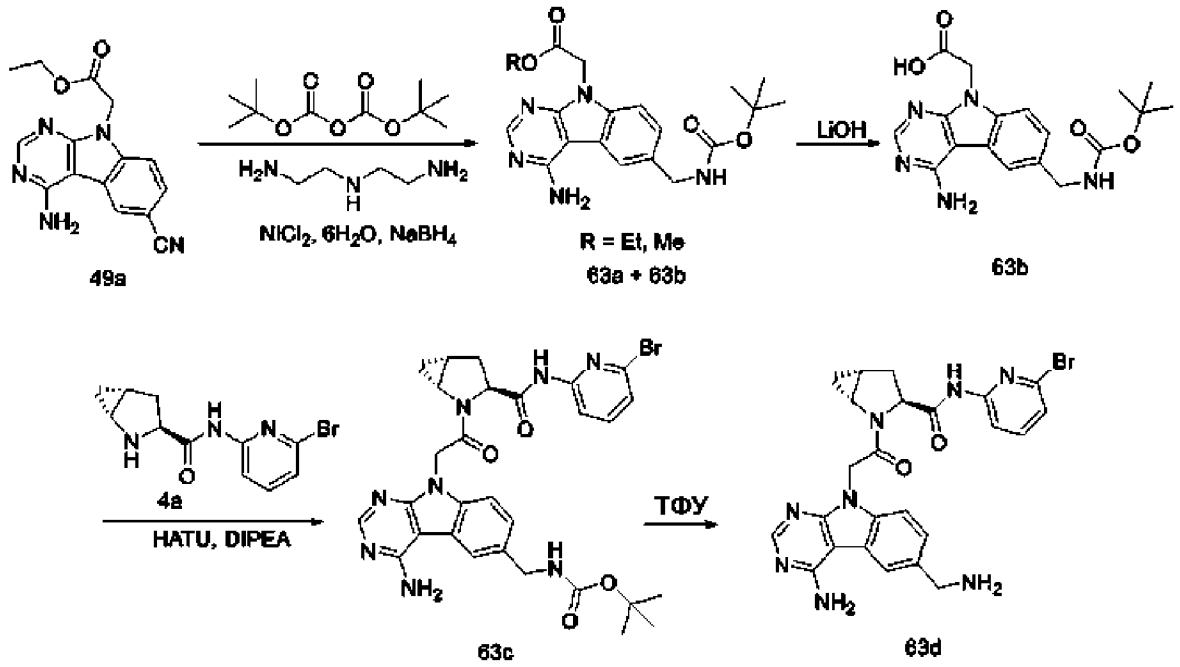
Соединение **62b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из этил-2-(4-амино-6-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**62a**) (80 мг, 0,231 ммоль) в ТГФ (2 мл) и дихлорметане (2 мл) с применением раствора гидрата гидроксида лития (59,3 мг, 1,386 ммоль) в воде (2 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 19 ч. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-амино-6-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**62b**) (59 мг, 80%), которую использовали как таковую на следующей стадии 3 без дополнительной очистки; МС (ЭР+): 319,10 (M+1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**62c**)

Соединение **62c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-6-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**62b**) (59 мг, 0,185 ммоль) в DMF (8 мл) с применением соли

HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (89 мг, 0,278 ммоль), HATU (141 мг, 0,371 ммоль), DIPEA (0,097 мл, 0,556 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 21 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью гексанов/10% MeOH в EtOAc в гексанах из 0 - 100%] с последующим превращением полученного продукта в соль HCl путем растворения в ацетонитриле (2 мл) и 0,1% водн. растворе HCl (15 мл) и лиофилизации соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**62c**) (51,5 мг, выход 48%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,77 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,43 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,01 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,90 – 7,80 (m, 3H), 7,79 – 7,66 (m, 2H), 7,55 – 7,47 (m, 2H), 7,42 – 7,36 (m, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,77 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,44 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,42 (dd, J = 9,0, 5,5 Гц, 1H), 3,99 – 3,86 (m, 1H), 2,42 – 2,15 (m, 2H), 2,00 – 1,79 (m, 1H), 1,16 – 0,99 (m, 1H), 0,85 – 0,70 (m, 1H); МС (ЭР+): 582,10 и 584,20 (M+1); МС (ЭР-): 580,10 и 582,10 (M-1); анализ рассчитан для $C_{29}H_{24}BrN_7O_2.1.0HCl.1.5H_2O$: C, 53,92; H, 4,37; N, 15,18; Cl, 5,49; найдено: C, 54,10; H, 4,48; N, 14,92; Cl, 5,28.

Схема 63



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(аминометил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**63d**)

Стадия 1: Получение этил/метил-2-(4-амино-6-((*трет*-бутоксикарбониламино)метил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**63a**)

В раствор этил-2-(4-амино-6-циано-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**49a**) (100 мг, 0,339 ммоль) в MeOH (8 мл), охлажденный льдом/водой, добавляли ди-*трет*-бутил-дикарбонат (299 мг, 1,355 ммоль), никеля(II) хлорида гексагидрат (40,2 мг, 0,169 ммоль), затем борогидрид натрия (78 мг, 2,032 ммоль) медленно в течение периода 5 мин. и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь обрабатывали N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,148 мл, 1,355 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. при к. т. и

концентрировали досуха. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии [силикагель (25 г), с помощью 10% дихлорметана в этил-ацетате в гексанах/ из 0-100%, затем дихлорметана в дихлорметан из 0-33% и DMA 80] с получением смеси этил/метил-2-(4-амино-6-((*трет*-бутоксикарбониламино)метил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**63a**) (7 мг, 5%) в виде бесцветной смолы; МС (ЭР+): 400,20 (M+1); 386,20 (M+1) и 2-(4-амино-6-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**63b**) (15 мг, 12%) в виде бесцветной смолы; МС (ЭР+): 372,20 (M+1), (ЭР-): 370,15 (M-1).

Стадия 2: Получение 2-(4-амино-6-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**63b**)

Соединение **63b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из смеси этил/метил-2-(4-амино-6-((*трет*-бутоксикарбониламино)метил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**63a**) (7 мг, 0,018 ммоль) в ТГФ (2 мл) и дихлорметана (2 мл) с применением раствора гидрата гидроксида лития (6 мг, 0,140 ммоль) в воде (2 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 19 ч. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-амино-6-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**63b**), которую использовали как таковую на следующей стадии 3 без дополнительной очистки; МС (ЭР+): 372,20 (M+1), (ЭР-): 370,10 (M-1).

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-((4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-ил)метил)карбамата (**63c**)

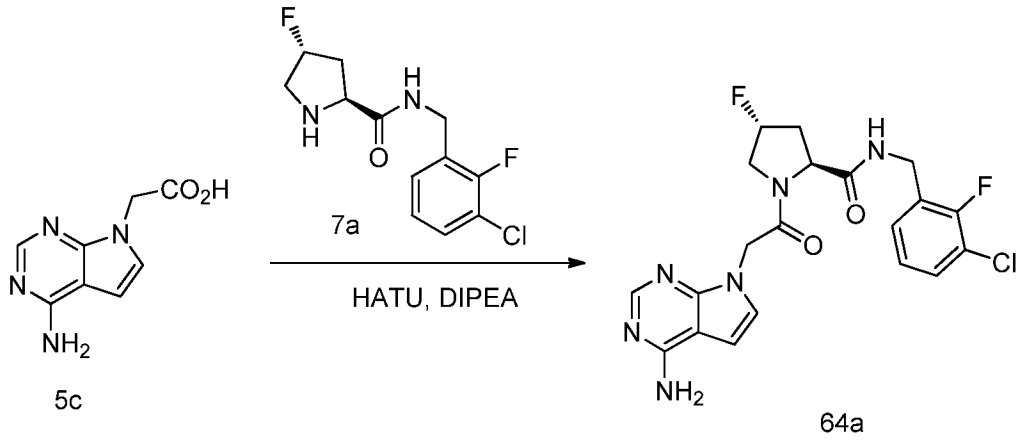
Соединение **63c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-6-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**63b**) (21 мг, 0,057 ммоль) в DMF (8 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (55 мг, 0,171 ммоль), HATU (65 мг, 0,171 ммоль), DIPEA (0,05 мл, 0,285 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 19 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), 10% MeOH в EtOAc в гексане из 0 - 100%] *трет*-бутил-((4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-ил)метил)карбамата (**63c**) (8 мг) в виде грязно-белого твердого вещества; МС (ЭР+): 635,20 и 637,20 (M+1), (ЭР-): 633,10 и 635,10 (M-1).

Стадия 4: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(аминометил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**63d**)

Соединение **63d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-((4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-ил)метил)карбамата (**63c**) (8 мг, 0,013 ммоль) в ДХМ (5 мл) с применением TFA (0,097 мл, 1,259 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 21 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18, с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(аминометил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**63d**) (1,6 мг, выход 24%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, дихлорметан-d_4) δ 8,56 (s, 1H), 8,51 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,72 (dd, J = 8,6, 1,7 Гц, 1H), 7,61 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,26 (dd, J = 7,7, 0,7 Гц, 1H), 5,84 – 5,61 (m, 2H), 4,58 – 4,45 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,98 – 3,88 (m,

1H), 2,57 – 2,30 (m, 2H), 2,13 – 1,95 (m, 1H), 1,29 – 1,14 (m, 1H), 0,95 – 0,81 (m, 1H); МС (ЭР+): 535,10 и 537,10 (M+1).

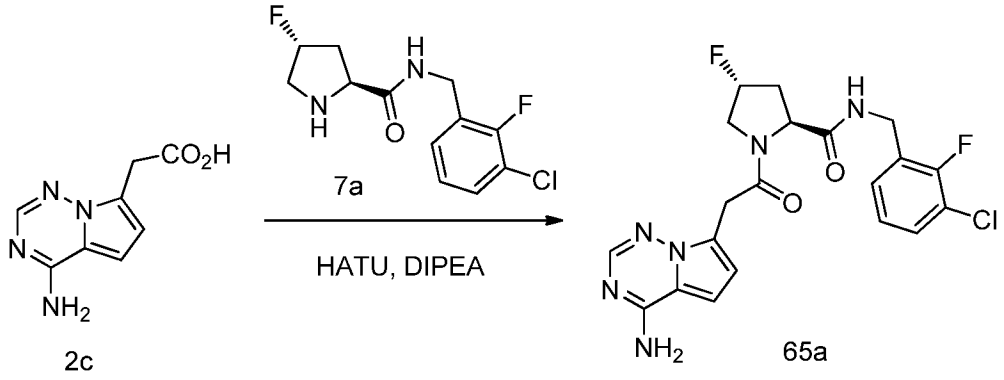
Схема 64



Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**64a**)

Соединение **64a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**5c**) (158 мг, 0,515 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли TFA (2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**7a**) (200 мг, 0,515 ммоль), HATU (235 мг, 0,617 ммоль), DIPEA (0,449 мл, 2,57 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**64a**) (115 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 9,28 (bs, 1H, D_2O способный к обмену), 9,14 и 8,70 (2t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,54 (bs, 1H, D_2O способный к обмену), 8,35 и 8,34 (2s, 1H), 7,55 – 7,34 (m, 2H), 7,21 (dt, J = 22,4, 7,6 Гц, 1H), 7,07 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6,95 (dd, J = 6,0, 3,4 Гц, 1H), 5,62 – 4,55 (m, 3H), 4,39 (td, J = 16,7, 6,9 Гц, 2H), 4,24 (dd, J = 15,9, 5,7 Гц, 1H), 4,16 – 3,99 (m, 1H), 3,87 (ddd, J = 37,7, 12,3, 3,0 Гц, 1H), 2,62 – 2,38 (m, 1H), 2,22-1,92 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -121,32, -121,65, -176,12, -176,32; МС (ЭР+): 449/451 (M+1).

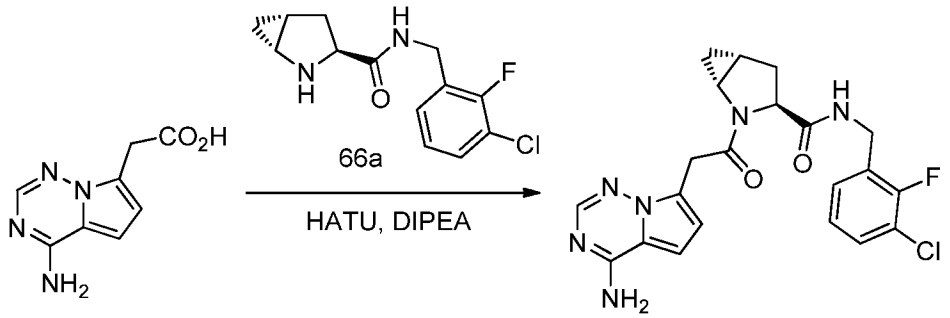
Схема 65



Получение (2S,4R)-1-(2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**65a**)

Соединение **65a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)уксусной кислоты (**2c**) (150 мг, 0,49 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли TFA (2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**7a**) (190 мг, 0,490 ммоль), HATU ((224 мг, 0,588 ммоль), DIPEA (0,428 мл, 2,449 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**65a**) (104 мг, выход 47,3%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 9,81 (bs, 1H, D_2O способный к обмену), 9,21 – 8,91 (m, 1H, D_2O способный к обмену), 8,65 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,14 и 8,12 (2s, 1H), 7,54 – 7,38 (m, 2H), 7,38 – 7,26 (m, 1H), 7,14 (dt, J = 15,6, 7,9 Гц, 1H), 6,78 и 6,66 (2d, J = 4,5 Гц, 1H), 5,56 – 5,20 (m, 1H), 4,51 – 4,22 (m, 3H), 4,18 – 3,34 (m, 4H), 2,63 – 2,38 (m, 1H), 2,19 – 1,88 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -121,27, -121,68, -176,19, -176,45; МС (ЭР+) 449/451 (M+1); анализ рассчитан для $C_{20}H_{19}ClF_2N_6O_2$.HCl.1.75H_2O: C, 46,48; H, 4,58; Cl, 13,72; N, 16,26, найдено: C, 46,64; H, 4,31; Cl, 13,61; N, 15,94.

Схема 66

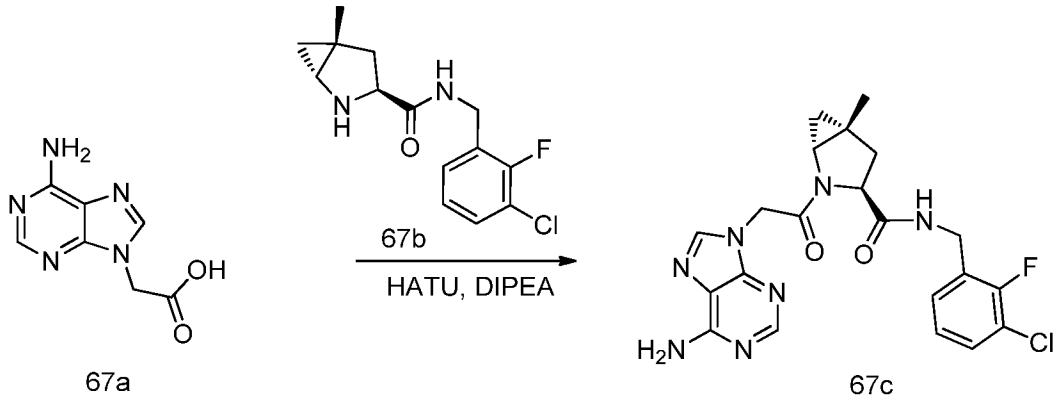


Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**66b**)

Соединение **66b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)уксусной кислоты (**2c**) (100 мг, 0,327 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли TFA (1R,3S,5R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**66a**) (125 мг, 0,327 ммоль; получено согласно процедуре, указанной Wiles, Jason A. et al. международной заявке PCT (2017), WO 2017035349 A1 20170302), HATU (149 мг, 0,392 ммоль), DIPEA (0,285 мл, 1,633 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-

карбоксамида (**66b**) (59 мг, выход 40,8%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 9,93 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,14 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,46 (t, J = 5,9 Гц, 1H, D_2O способный к обмену), 8,17 (s, 1H), 7,55 – 7,41 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,14 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 4,42 – 4,12 (m, 5H), 3,67 – 3,55 (m, 1H), 2,31 – 2,05 (m, 2H), 1,90 – 1,70 (m, 1H), 1,04 – 0,86 (m, 1H), 0,70 – 0,53 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -121,74; МС (ЭР+): 443/445 (M+1); анализ рассчитан для $C_{21}H_{20}ClFN_6O_2.HCl.2.5H_2O$: C, 48,10; H, 5,00; Cl, 13,52; N, 16,03; найдено: C, 48,08; H, 4,82; Cl, 13,96; N, 15,88.

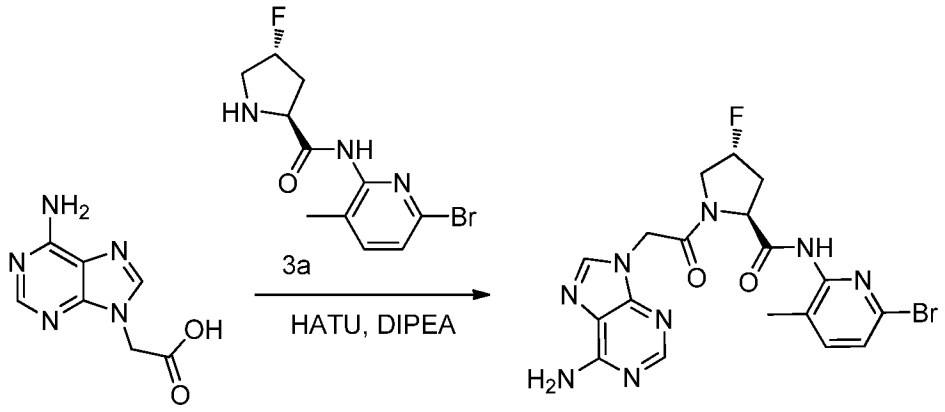
Схема 67



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**67c**)

Соединение **67c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)уксусной кислоты (**67a**) (65 мг, 0,337 ммоль) в DMF (1,5 мл) и ДМСО (0,5 мл) с применением (1R,3S,5R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**67b**) (114 мг, 0,404 ммоль), HATU (96 мг, 0,252 ммоль), DIPEA (0,293 мл, 1,683 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**67c**) (92 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,52 (t, J = 5,9 Гц, 1H, D_2O способный к обмену), 8,39 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,47 (td, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 1H), 7,13 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 5,46 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 5,20 (d, J = 17,0 Гц, 1H), 4,33 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,24 (dd, J = 9,2, 4,7 Гц, 1H), 3,46 (dd, J = 5,5, 2,4 Гц, 1H), 2,40 (dd, J = 13,2, 9,2 Гц, 1H), 1,91 (dd, J = 13,2, 4,7 Гц, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,00 (t, J = 5,3 Гц, 1H), 0,89 (dd, J = 5,3, 2,4 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -121,57. МС (ЭР+): 458,1 (M+1), 480,1 (M+Na); (ЭР-): 456,7 (M-1), 492,5 (M+Cl); анализ рассчитан для $C_{21}H_{21}ClFN_7O_2.HCl.1.75H_2O$: C, 47,96; H, 4,89; Cl, 13,48; N, 18,64; найдено: C, 47,91; H, 4,55; Cl, 13,17; N, 18,43.

Схема 68

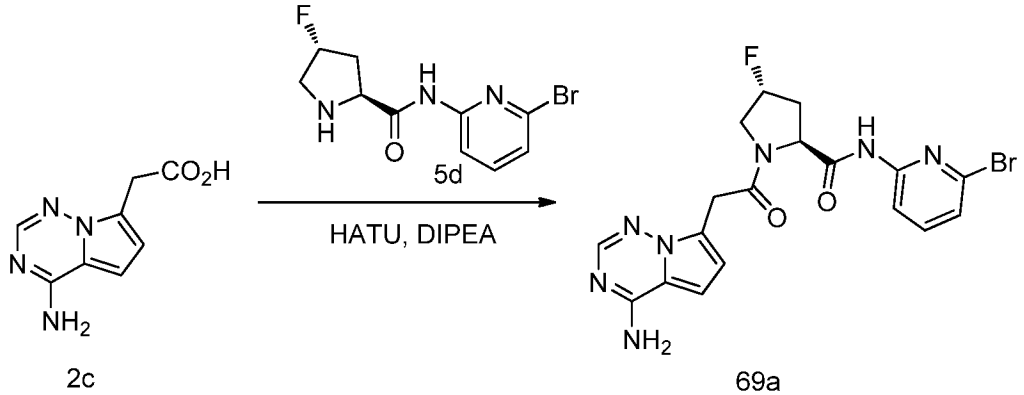


67a 68a

Получение (2S,4R)-1-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**68a**)

Соединение **68a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)уксусной кислоты (**67a**) (65 мг, 0,337 ммоль) в DMF (1,5 мл) и ДМСО (0,5 мл) с применением (2S,4R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**3a**) (102 мг, 0,337 ммоль), HATU (192 мг, 0,505 ммоль), DIPEA (0,293 мл, 1,683 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**68a**) (45 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ (смесь двух ротамеров) 10,92 (s) и 10,52 (s) (2s, 1H) (D_2O способный к обмену), 9,50 (s, 1H) (D_2O способный к обмену), 8,76 (s, 1H) (D_2O способный к обмену), 8,46 (m, J = 3,0 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Гц,) и 7,61 (d, J = 8,0 Гц) (2d, 1H), 7,52 (d, J = 7,9 Гц) и 7,43 (d, J = 7,9 Гц) (2d, 1H), 5,71 – 5,17 (m, 3H), 4,60 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 4,29 – 3,81 (m, 2H), 2,74 – 2,52 (m, 1H), 2,30 – 2,04 (m, 1H), 2,02 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -175,88; МС (ЭР+): 477,1 (M+1), 499,1 (M+Na); (ЭР-): 475,6 (M-1); анализ рассчитан для $C_{18}H_{18}BrFN_8O_2.1.2HCl.2.5H_2O$: C, 38,19; H, 4,31; Cl, 7,52; N, 19,79; найдено: C: 38,33; H, 3,98; Cl, 7,31; N, 19,64.

Схема 69

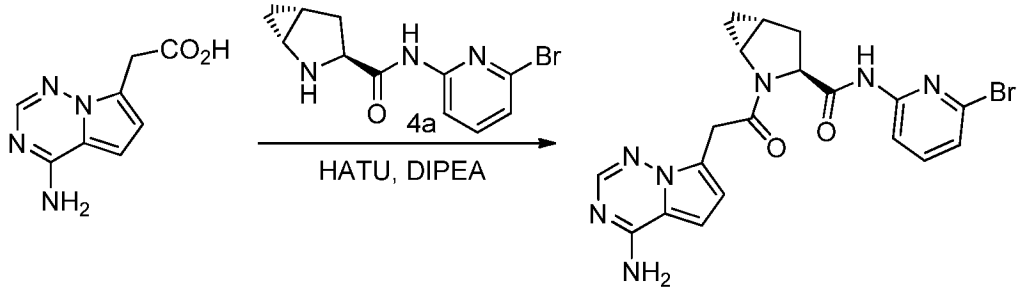


2c 69a

Получение (2S,4R)-1-(2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**69a**)

Соединение **69a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)уксусной кислоты (**2c**) (75 мг, 0,245 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли TFA (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**5d**) (98 мг, 0,294 ммоль), HATU (112 мг, 0,294 ммоль) и DIPEA (158 мг, 1,225 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), MeOH в ДХМ из 0 - 5%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-60%] (2S,4R)-1-(2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (**69a**) (40 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ (смесь ротамеров) 11,28 (s) и 10,99 (s) (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,86 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,09 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,16 (s, 1H), 8,11 – 7,99 (m, 1H), 7,81 – 7,70 (m, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,75 (dd, J = 12,6, 4,6 Гц, 1H), 5,45 (dt, J = 52,6, 2,9 Гц, 1H), 4,64 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 4,18 – 3,97 (m, 2H), 3,90 (dd, J = 12,5, 3,1 Гц, 1H), 3,81 – 3,73 (m, 1H), 2,61 – 2,40 (m, 1H), 2,30 – 1,95 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -175,77, -176,09; МС (ЭР+): 462,0 (M+1); (ЭС-): 460,0 (M-1).

Схема 70

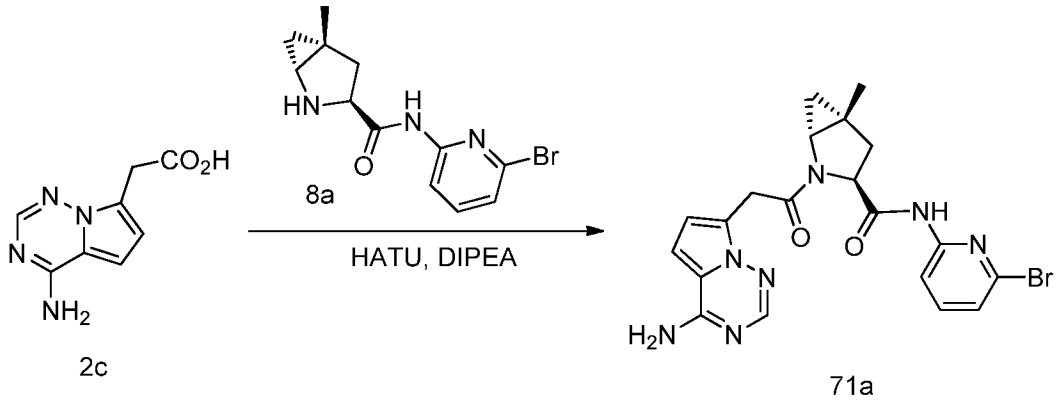


Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**70a**)

Соединение **70a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)уксусной кислоты (**2c**) (75 мг, 0,245 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (78 мг, 0,245 ммоль), HATU (112 мг, 0,294 ммоль), DIPEA (158 мг, 1,225 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 5%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-60%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**70a**) (64 мг, выход 57%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,75 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,91 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,13 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,19 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,73 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 4,43

(dd, J = 9,0, 5,5 Гц, 1H), 4,31 (d, J = 16,9 Гц, 1H), 4,15 (d, J = 16,9 Гц, 1H), 3,71 - 3,66 (m, 1H), 2,39 – 2,12 (m, 2H), 1,89 – 1,72 (m, 1H), 1,02 – 0,90 (m, 1H), 0,66 – 0,52 (m, 1H); МС (ЭР+): 456,0 (M+1); (ЭР-) : 454,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{19}H_{18}BrN_7O_2.1.25HCl.2.25H_2O$: C, 42,07; H, 4,41; Cl, 8,17; N, 18,08; найдено: C, 42,33; H, 4,10; Cl, 7,92; N, 17,95.

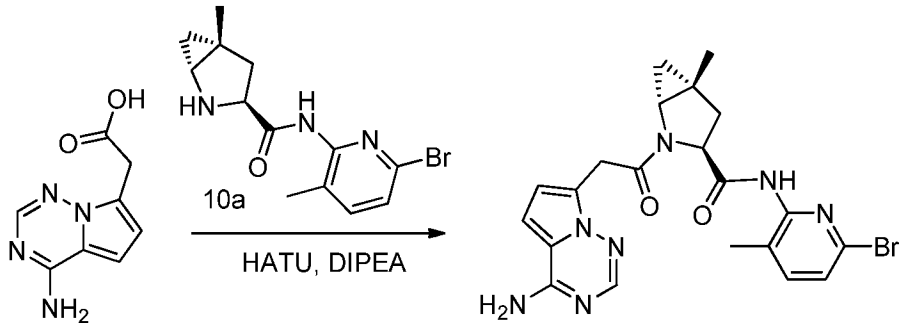
Схема 71



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**71a**)

Соединение **71a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)уксусной кислоты (**2c**) (75 мг, 0,245 ммоль) в DMF (2 мл) и с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (81 мг, 0,245 ммоль), HATU (140 мг, 0,367 ммоль), DIPEA (0,213 мл, 1,225 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**71a**) (59 мг, выход 51%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,75 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,98 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,18 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,19 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,73 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,50 (d, *J* = 4,6 Гц, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,81 (d, *J* = 4,6 Гц, 1H), 4,39 (dd, *J* = 9,1, 5,7 Гц, 1H), 4,28 (d, *J* = 17,0 Гц, 1H), 4,10 (d, *J* = 16,9 Гц, 1H), 3,46 (dd, *J* = 5,6, 2,3 Гц, 1H), 2,43 (dd, *J* = 13,2, 9,1 Гц, 1H), 1,96 (dd, *J* = 13,2, 5,7 Гц, 1H), 1,24 (s, 3H), 0,89 (t, *J* = 5,4 Гц, 1H), 0,75 (dd, *J* = 5,4, 2,3 Гц, 1H); МС (ЭР+): 469,9 (M+1); (ЭС-): 468,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{20}H_{20}BrN_7O_2.1.5H_2O.1.15HCl$: C, 44,54; H, 4,51; Cl, 7,56; N, 18,18; найдено: C, 44,79; H, 4,29; Cl, 7,53; N, 18,23.

Схема 72

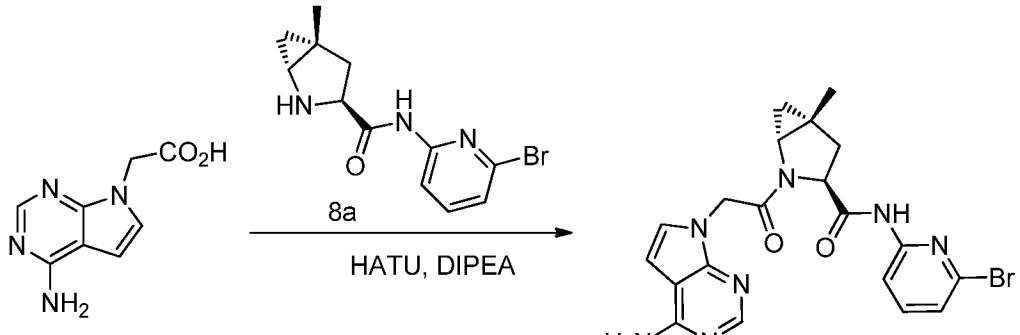


2c 72a

Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**72a**)

Соединение **72a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)уксусной кислоты (**2c**) (75 мг, 0,245 ммоль) в DMF (2 мл) и с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**10a**) (85 мг, 0,245 ммоль), HATU (140 мг, 0,367 ммоль), DIPEA (0,213 мл, 1,225 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**72a**) (68 мг, выход 57,3%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,29 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 10,19 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,33 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,21 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,83 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 4,37 (dd, J = 9,2, 5,2 Гц, 1H), 4,27 (d, J = 17,0 Гц, 1H), 4,13 (d, J = 17,0 Гц, 1H), 3,44 (dd, J = 5,6, 2,4 Гц, 1H), 2,49 – 2,45 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,00 (dd, J = 13,3, 5,2 Гц, 1H), 1,26 (s, 3H), 0,91 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 0,79 (dd, J = 5,3, 2,4 Гц, 1H); МС (ЭР+): 484,0 (M+1); (ЭС-): 482,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{21}H_{22}BrN_7O_2.3.5H_2O.1.5HCl$: C, 41,89; H, 5,11; N, 16,28; найдено: C, 42,02; H, 5,02; N, 15,97.

Схема 73

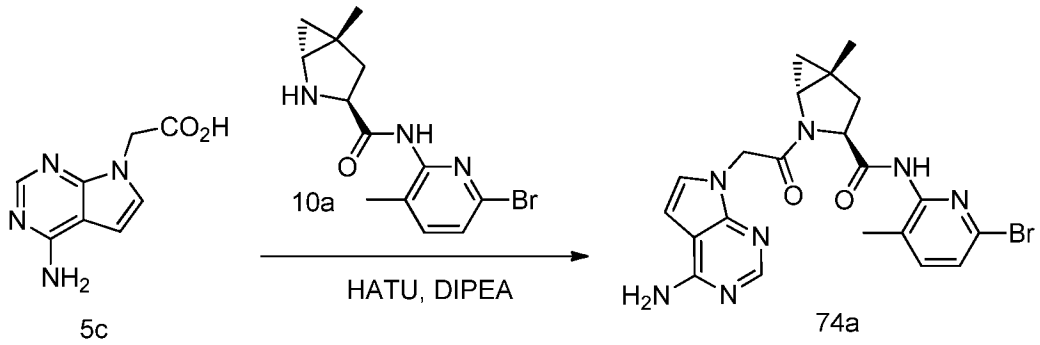


5c 73a

Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**73a**)

Соединение **73a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**5c**) (75 мг, 0,245 ммоль) в DMF (2 мл) и с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (81 мг, 0,245 ммоль), HATU (140 мг, 0,367 ммоль), DIPEA (0,213 мл, 1,225 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**73a**) (72 мг, выход 63%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,81 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,33 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,54 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,38 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,73 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,49 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 5,19 (d, J = 17,0 Гц, 1H), 4,40 (dd, J = 9,1, 5,8 Гц, 1H), 3,54 (dd, J = 5,6, 2,3 Гц, 1H), 2,46 – 2,36 (m, 1H), 1,97 (dd, J = 13,2, 5,8 Гц, 1H), 1,28 (s, 3H), 0,97 (t, J = 5,5 Гц, 1H), 0,84 (dd, J = 5,4, 2,4 Гц, 1H); МС (ЭР+): 470,0 (M+1); (ЭС-): 468,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{20}H_{20}BrN_7O_2$.1.75H_2O.1.1HCl: C, 44,32; H, 4,58; Cl, 7,20; N, 18,09; найдено: C, 43,99; H, 4,67; Cl, 6,95; N, 17,78.

Схема 74

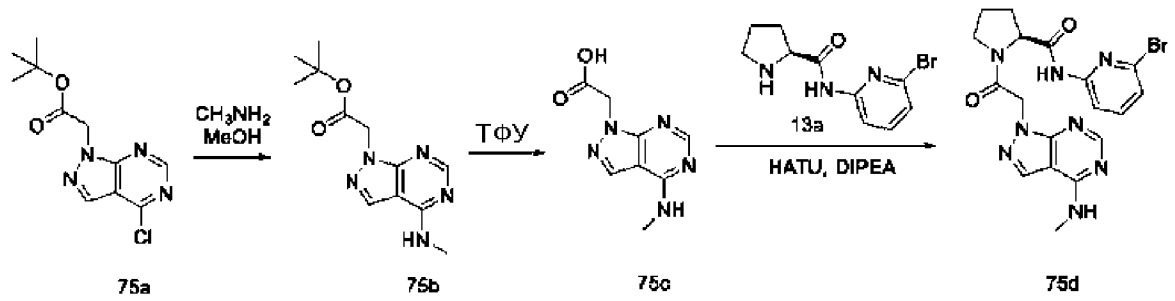


Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**74a**)

Соединение **74a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**5c**) (75 мг, 0,245 ммоль) в DMF (2 мл) и с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**10a**) (85 мг, 0,245 ммоль), HATU (140 мг, 0,367 ммоль), DIPEA (0,213 мл, 1,225 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**74a**) (63 мг, выход 53%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,32 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,41 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,58 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,38 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 2H), 6,99 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,47 (d, J = 17,0 Гц, 1H), 5,20 (d, J = 16,9 Гц, 1H), 4,38 (dd, J = 9,2, 5,1 Гц, 1H), 3,55 – 3,47 (m, 1H), 2,50 – 2,44

(m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,04 – 1,96 (m, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,00 (t, *J* = 5,4 Гц, 1H), 0,90 (dd, *J* = 5,3, 2,4 Гц, 1H); МС (ЭР+): 484,0 (M+1); (ЭС-): 482,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{21}H_{22}BrN_7O_2.2.5H_2O.1.55HCl.0.25DMSO$: C, 42,78; H, 5,01; Cl, 8,81; N, 16,24; найдено: C, 42,52; H, 5,00; Cl, 8,87; N, 15,99.

Схема 75



Получение (S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-1-(2-(4-(метиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)ацетил)пирролидин-2-карбоксамида (**75d**)

Стадия 1. Получение *трет*-бутил-2-(4-(метиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)ацетата (**75b**)

В раствор *трет*-бутил-2-(4-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)ацетата (**75a**) (0,3 г, 1,116 ммоль; получено согласно процедуре, указанной Kotian, Pravin L. et al; из PCT Int. Appl., 2017136395, 10 Aug 2017) в ТГФ (4 мл) добавляли метанамин в дихлорметане (2,79 мл, 5,58 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH/EtOAc (9:1) в гексанах из 0-100%] с получением *трет*-бутил-2-(4-(метиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)ацетата (**75b**); МС (ЭР+): 264,4 (M+1), (ЭР-): 262,3 (M-1).

Стадия 2: Получение 2-(4-(метиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)уксусной кислоты (**75c**)

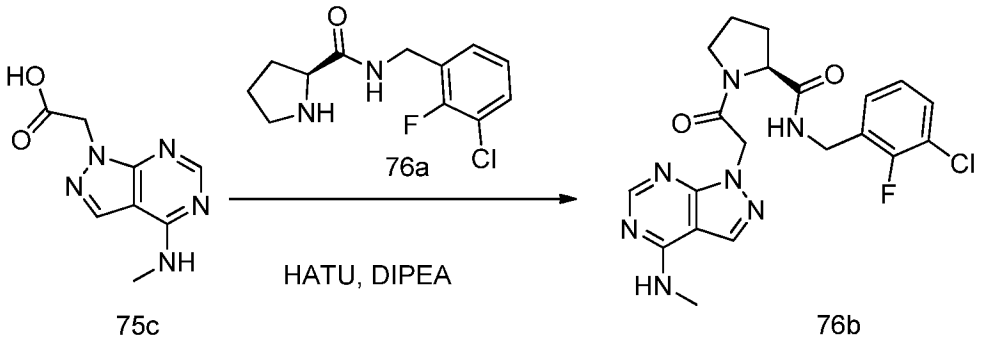
Соединение **75c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-(метиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)ацетата (**75b**) с применением TFA (1,720 мл, 22,33 ммоль) в ДХМ (4 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 4 дней. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и суспендировали в толуоле (10 мл) и выпаривали. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-(метиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)уксусной кислоты (**75c**) (0,23 г, выход 99%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,43 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,06 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H); МС (ЭР+): 208,3 (M+1).

Стадия 3: Получение (S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-1-(2-(4-(метиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)ацетил)пирролидин-2-карбоксамида (**75d**)

Соединение **75d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-(метиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)уксусной кислоты (**75c**) (0,08 г, 0,386 ммоль) в DMF (3 мл) и с применением (S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (**13a**) (0,104 г, 0,386 ммоль), HATU (0,161 г, 0,425 ммоль), DIPEA (0,101 мл, 0,579 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью CMA-80 в хлорформе из 0 - 40%] (S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-1-(2-(4-(метиламино)-1H-

пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)ацетил)пирролидин-2-карбоксамида (**75d**) (60 мг, выход 34%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,88 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 8,10 - 7,97 (m, 2H), 7,71 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,52 (dd, J = 8,5, 4,1 Гц, 1H), 3,80 - 3,61 (m, 2H), 2,98 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 2,24 - 2,08 (m, 1H), 2,08 - 1,76 (m, 3H); МС (ЭР+): 459,4, (M+1); (ЭР-): 457,4, (M-1).

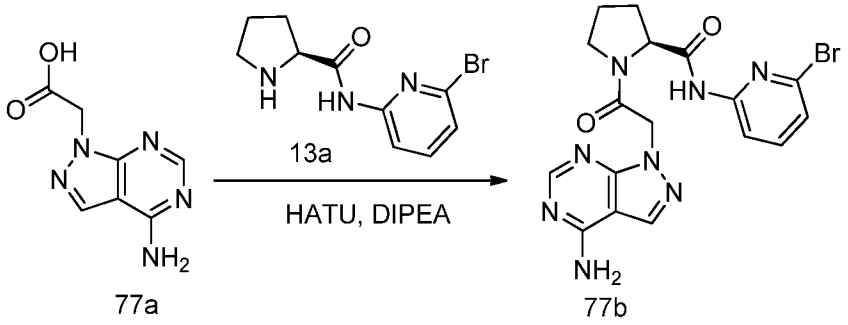
Схема 76



Получение (S)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-1-(2-(4-(метиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)ацетил)пирролидин-2-карбоксамида (**76b**)

Соединение **76b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-(метиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)уксусной кислоты (**75c**) (0,08 г, 0,386 ммоль) в DMF (3 мл) с применением соли TFA (S)-N-(3-хлор-2-фторбензил)пирролидин-2-карбоксамида (**76a**) (0,143 г, 0,386 ммоль; получено согласно процедуре, указанной Kotian, Pravin L. et al., PCT Int. Appl. (2019), WO 2019195720 A1 20191010,), HATU (0,161 г, 0,425 ммоль), DIPEA (0,202 мл, 1,158 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью CMA-80 в хлорформе из 0 - 40%] (S)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-1-(2-(4-(метиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)ацетил)пирролидин-2-карбоксамида (**76b**) (59 мг, выход 34%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,46 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,32 - 8,19 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,45 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,20 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,08 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,46 - 4,20 (m, 3H), 3,80 - 3,57 (m, 2H), 2,99 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,17 - 1,70 (m, 4H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -121,60; МС (ЭР+): 446,5 (M+1).

Схема 77

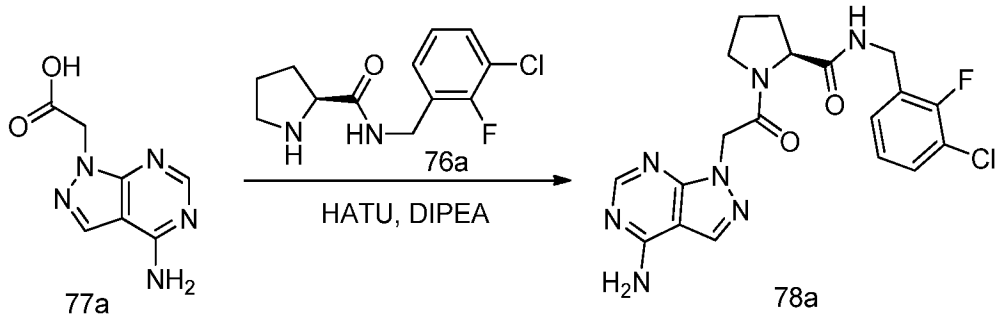


Получение (S)-1-(2-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (**77b**)

Соединение **77b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)уксусной кислоты (**77a**) (0,05 г, 0,259 ммоль; получено согласно процедуре,

указанной Kotian, Pravin L. et al., PCT Int. Appl. (2017), WO 2017136395 A1 20170810; включено посредством ссылки) в DMF (3 мл) с применением (S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (**13a**) (0,070 г, 0,259 ммоль), HATU (0,108 г, 0,285 ммоль), DIPEA (0,054 мл, 0,311 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью CMA-80 в хлорформе из 0 - 40%] (S)-1-(2-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (**77b**) (43 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,89 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,56 – 4,45 (m, 1H), 3,79 – 3,66 (m, 2H), 2,24 – 2,08 (m, 1H), 2,06 – 1,80 (m, 3H); МС (ЭР+): 445,4 (M+1).

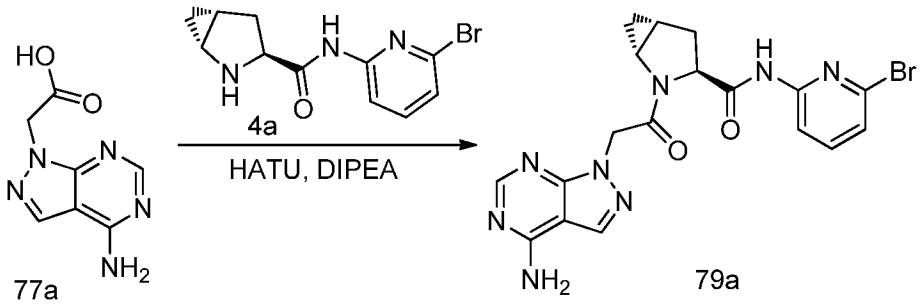
Схема 78



Получение (S)-1-(2-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)пирролидин-2-карбоксамида (**78a**)

Соединение **78a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)уксусной кислоты (**77a**) (0,05 г, 0,259 ммоль) в DMF (3 мл) с применением (S)-N-(3-хлор-2-фторбензил)пирролидин-2-карбоксамида (**76a**) (0,096 г, 0,259 ммоль), HATU (0,108 г, 0,285 ммоль) и DIPEA (0,136 мл, 0,777 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), CMA-80 в хлорформе из 0 - 40%] (S)-1-(2-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)пирролидин-2-карбоксамида (**78a**) (43 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества. Свободное основание превращали в соль HCl путем растворения в ацетонитриле и 0,1% водн. HCl с последующей лиофилизацией с получением соли HCl (S)-1-(2-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)пирролидин-2-карбоксамида (**78a**) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,46 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,45 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,20 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,08 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,47 - 4,21 (m, 3H), 3,80 - 3,55 (m, 2H), 2,17 - 1,72 (m, 4H); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -121,60; МС (ЭР+): 432,5 (M+1), МС (ЭР-): 466,4 (M+Cl).

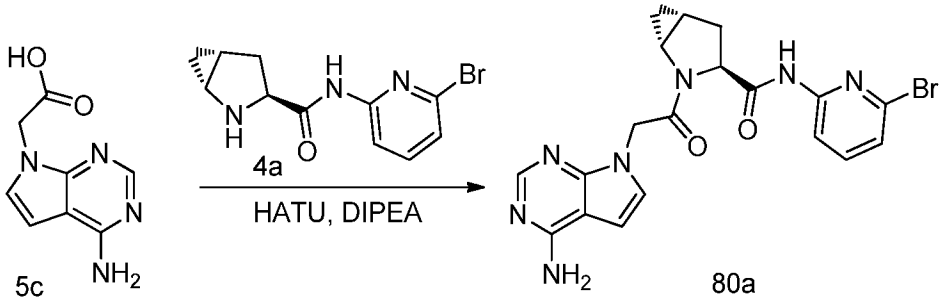
Схема 79



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**79a**)

Соединение **79a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)уксусной кислоты (**77a**) (279 мг, 0,909 ммоль) в DMF (15 мл) с применением (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (300 мг, 0,757 ммоль), HATU (432 мг, 1,136 ммоль), DIPEA (0,660 мл, 3,79 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0 - 50%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**79a**) (202 мг, выход 58%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,79 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,72 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,33 (dd, J = 7,7, 0,7 Гц, 1H), 5,78 – 5,27 (m, 2H), 4,41 (dd, J = 9,0, 5,5 Гц, 1H), 3,86 – 3,76 (m, 1H), 2,38 – 2,11 (m, 2H), 1,95 – 1,80 (m, 1H), 1,05 – 0,92 (m, 1H), 0,70 – 0,60 (m, 1H); МС (ЭР+): 457,00 (M+1); (ЭС-): 455,00 (M-1).

Схема 80

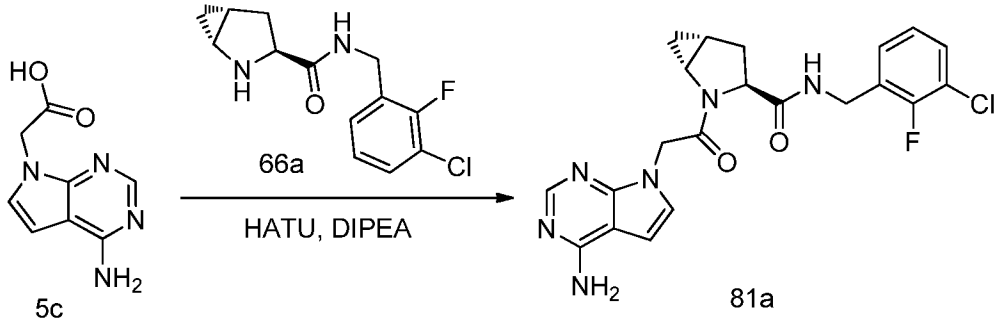


Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**80a**)

Соединение **80a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**5c**) (0,06 г, 0,312 ммоль) в DMF (2 мл) с применением (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (0,118 г, 0,312 ммоль), HATU (0,142 г, 0,375 ммоль), DIPEA (0,164 мл, 0,937 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH:EtOAc (9:1) в гексанах 0-100%] (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**80a**) (50 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 8,07 – 8,00 (m, 2H),

7,72 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,08 (d, *J* = 3,5 Гц, 1H), 6,99 (brs, 2H), 6,52 (d, *J* = 3,5 Гц, 1H), 5,38-5,05 (m, 2H), 4,47 – 4,38 (m, 1H), 3,77 – 3,68 (m, 1H), 2,34 – 2,11 (m, 2H), 1,94 – 1,79 (m, 1H), 1,06 – 0,95 (m, 1H), 0,69 – 0,61 (m, 1H); МС (ЭР+) 456,2 (M+1), МС (ЭР-) 454,3, (M-1); анализ рассчитан для $C_{19}H_{18}BrN_7O_2.H_2O$: C, 48,11; H, 4,25; N, 20,67; найдено: C, 47,86; H, 4,22; N, 20,27.

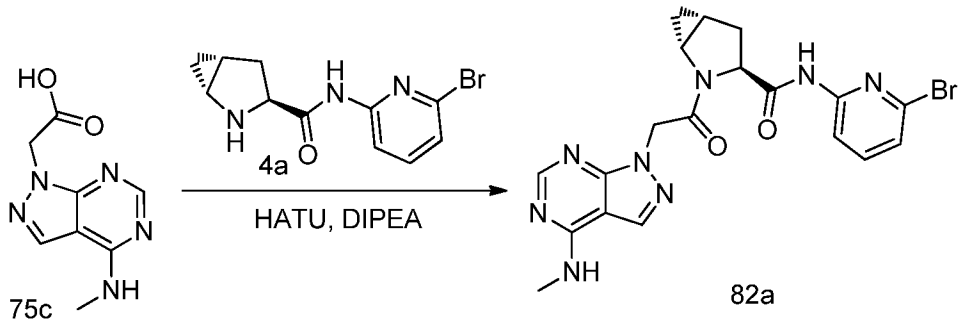
Схема 81



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**81a**)

Соединение **81a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**5c**) (0,075 г, 0,392 ммоль) в DMF (3 мл) с применением соли TFA (1R,3S,5R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**66a**) (0,15 г, 0,392 ммоль), HATU (0,179 г, 0,470 ммоль), DIPEA (0,205 мл, 1,176 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-50%) (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**81a**) (65 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (t, *J* = 5,9 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,50 – 7,41 (m, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,25 – 7,17 (m, 1H), 7,16 – 7,07 (m, 2H), 6,61 (d, *J* = 3,5 Гц, 1H), 5,30 (d, *J* = 17,1 Гц, 1H), 5,15 (d, *J* = 17,1 Гц, 1H), 4,33 (dd, *J* = 11,4, 6,0 Гц, 1H), 4,25 (q, *J* = 4,5 Гц, 1H), 3,69 – 3,58 (m, 1H), 2,30 – 2,18 (m, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 1H), 1,90 – 1,76 (m, 1H), 1,06 – 0,96 (m, 1H), 0,73 – 0,63 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -121,78; МС (ЭР+) 443,2 (M+1); МС (ЭР-): 477,2 (M+Cl); анализ рассчитан для $C_{21}H_{20}ClFN_6O_2.1.25H_2O$: C, 54,20; H, 4,87; N, 18,06; найдено: C, 54,13; H, 4,90; N, 17,69.

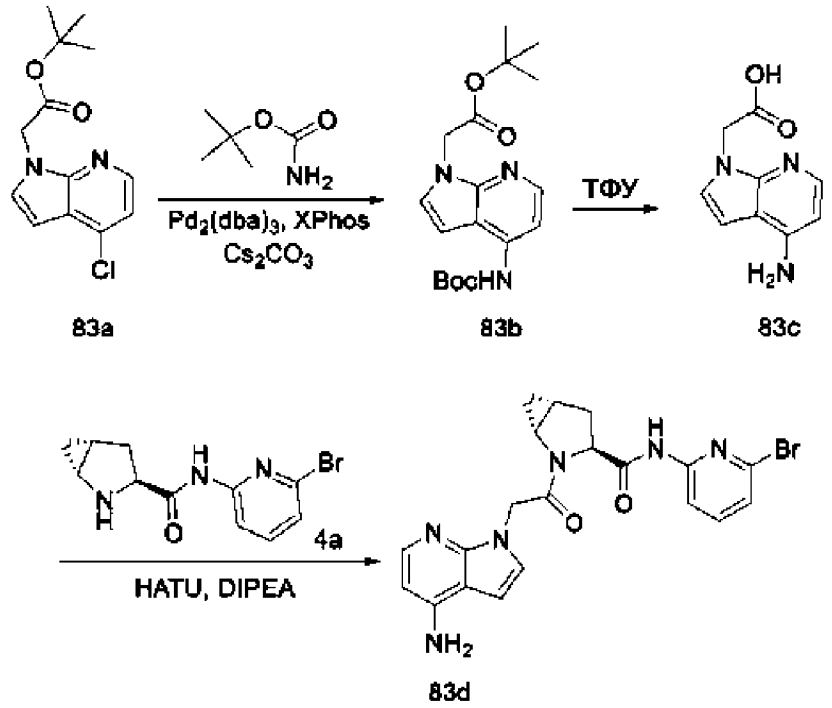
Схема 82



Получение (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-(2-(4-(метиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**82a**)

Соединение **82a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-(метиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)уксусной кислоты (**75c**) (0,06 г, 0,290 ммоль) в DMF (2 мл) с применением (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (0,110 г, 0,290 ммоль), HATU (0,143 г, 0,376 ммоль), DIPEA (0,152 мл, 0,869 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-80%] (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-(2-(4-(метиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**82a**) (75 мг, выход 55%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 8,63 (brs, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,72 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,64-5,16 (m, 2H), 4,40 (dd, J = 9,1, 5,5 Гц, 1H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,00 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 2,35 – 2,11 (m, 2H), 1,94 – 1,78 (m, 1H), 1,02 – 0,92 (m, 1H), 0,67 – 0,55 (m, 1H); МС (ЭР+): 471,3, 473,3 (M+1), 493,2, 495,2 (M+Na).

Схема 83



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**83d**)

Стадия 1. Получение *трет*-бутил-2-(4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)ацетата (**83b**)

Соединение **83b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 17, из *трет*-бутил-2-(4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)ацетата (**83a**) (1,5 г, 5,62 ммоль; № CAS 2243596-23-6; получено согласно процедуре, указанной в Kotian, P. L. et al., PCT Int. Appl. (2017), WO 2017136395 A1 20170810) в толуоле (40 мл) с применением XPhos (0,268 г, 0,562 ммоль), трет-бутил-карбамата (0,988 г, 8,44 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (0,257 г, 0,281 ммоль), карбоната цезия (1,832 г, 5,62 ммоль) и нагреванием при 90°C в течение 20 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки *трет*-бутил-2-(4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)ацетата (**83b**) (1,4 г, выход 72%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,73 (s, 1H), 8,05 (d, J = 5,5

Гц, 1H), 7,61 (d, *J* = 5,5 Гц, 1H), 7,32 (d, *J* = 3,6 Гц, 1H), 6,90 (d, *J* = 3,6 Гц, 1H), 4,94 (s, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,40 (s, 9H); МС (ЭР+): 348,3 (M+1); (ЭР-): 346,3 (M-1).

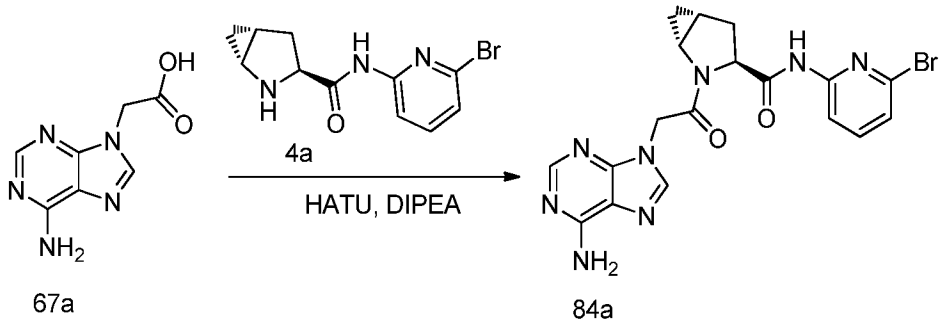
Стадия 2: Получение 2-(4-амино-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (**83c**)

Соединение **83c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)ацетата (**83b**) (0,65 г, 2,159 ммоль) с применением TFA (0,166 мл, 2,159 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (**83c**) (1,05 г) в виде светло-оранжевого твердого вещества; МС (ЭР+): 192,1 (M+1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**83d**)

Соединение **83d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (**83c**) (0,09 г, 0,314 ммоль) в DMF (2 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (0,1 г, 0,314 ммоль), HATU (0,143 г, 0,377 ммоль), DIPEA (0,274 мл, 1,569 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (4 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-80%] (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**83d**) (25 мг, выход 17%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,76 – 7,67 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,05 (d, *J* = 3,5 Гц, 1H), 6,49 (d, *J* = 3,5 Гц, 1H), 6,24 – 6,11 (m, 3H), 5,30 (d, *J* = 17,0 Гц, 1H), 5,11 (d, *J* = 16,9 Гц, 1H), 4,42 (dd, *J* = 9,0, 5,5 Гц, 1H), 3,76 – 3,68 (m, 1H), 2,33 – 2,10 (m, 2H), 1,91 – 1,78 (m, 1H), 1,04 – 0,94 (m, 1H), 0,68 – 0,60 (m, 1H); МС (ЭР+): 455,2, 457,2 (M+1), 477,2, 479,2 (M+Na), МС (ЭР-): 453,2, 455,3 (M-1); анализ рассчитан для $C_{20}H_{19}BrN_6O_2.H_2O$; C, 50,75; H, 4,47; N, 17,76; найдено C, 50,70; H, 4,53; N, 17,46.

Схема 84

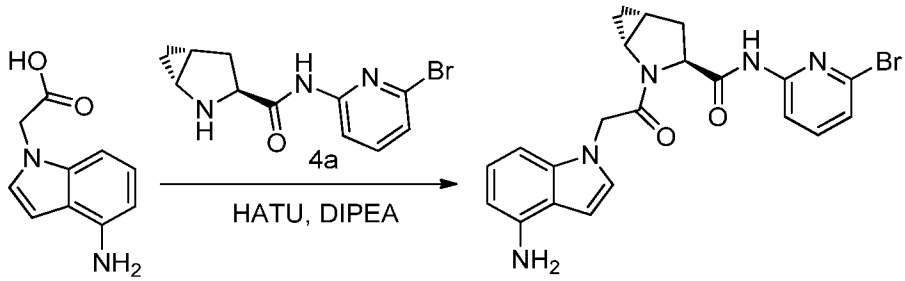


Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**84a**)

Соединение **84a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)уксусной кислоты (**67a**) (0,05 г, 0,259 ммоль) в DMF (1 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (0,082 г, 0,259 ммоль), HATU (0,118 г, 0,311 ммоль), DIPEA (0,181 мл, 1,035 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 2 дней. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (4 г), с

элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-80%] (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**84a**) (31 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,82 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,72 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,24 (s, 2H), 5,42 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 5,15 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 4,45 (dd, J = 9,0, 5,4 Гц, 1H), 3,80 – 3,71 (m, 1H), 2,36 – 2,12 (m, 2H), 1,95 – 1,82 (m, 1H), 1,09 – 0,98 (m, 1H), 0,72 – 0,65 (m, 1H); МС (ЭР+): 457,2 (M+1), 479,2, 481,2 (M+Na).

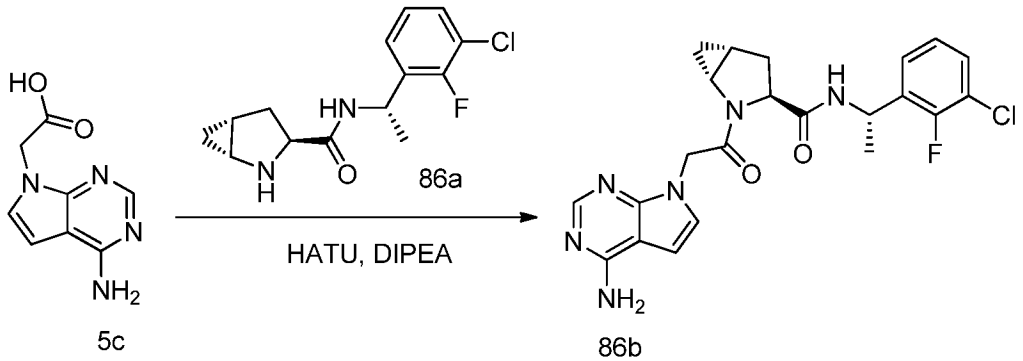
Схема 85



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**85b**)

Соединение **85b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (**85a**) (0,08 г, 0,279 ммоль) в DMF (2 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (0,089 г, 0,279 ммоль), HATU (0,127 г, 0,334 ммоль), DIPEA (0,243 мл, 1,393 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (4 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-40%] с получением (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**85b**) (18 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,35 – 7,29 (m, 1H), 7,05 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 6,79 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,56 – 6,46 (m, 2H), 6,15 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 5,24 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,03 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 4,42 (dd, J = 9,0, 5,5 Гц, 1H), 3,80 – 3,71 (m, 1H), 2,33 – 2,10 (m, 2H), 1,92 – 1,76 (m, 1H), 1,01 – 0,92 (m, 1H), 0,69 – 0,58 (m, 1H); МС (ЭР+): 454,2, 456,2 (M+1), МС (ЭР-): 452,2, 454,2 (M-1).

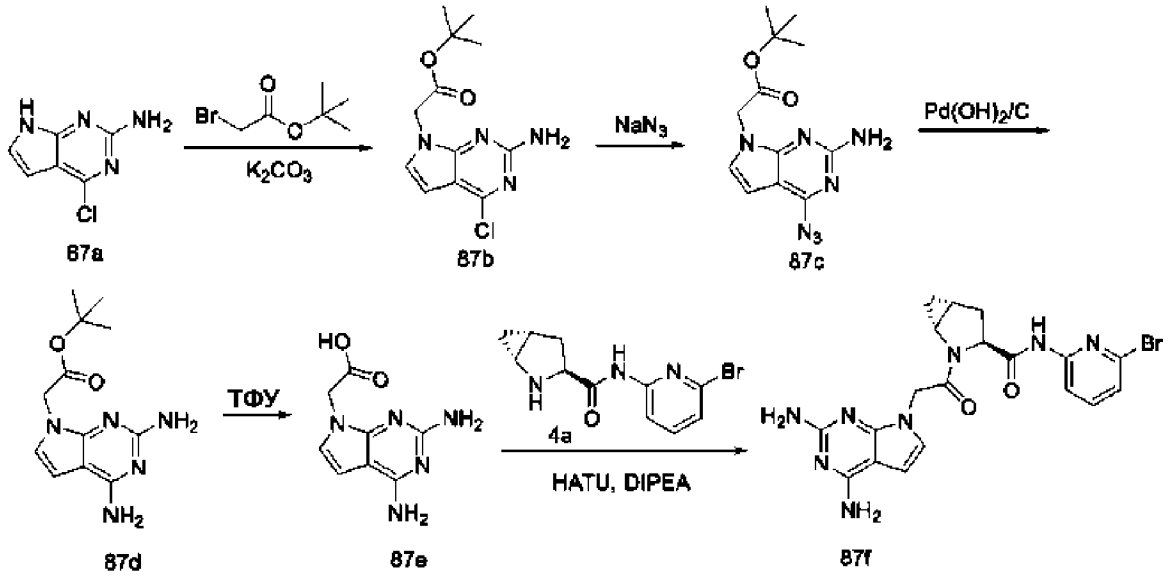
Схема 86



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-((S)-1-(3-хлор-2-фторфенил)этил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**86b**)

Соединение **86b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**5c**) (0,05 г, 0,260 ммоль) в DMF (2 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-((S)-1-(3-хлор-2-фторфенил)этил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**86a**) (0,083 г, 0,260 ммоль; получено согласно процедуре, указанной Altmann, E. et al., PCT Int. Appl. (2012), WO 2012093101 A1 20120712; включено посредством ссылки), HATU (0,119 г, 0,312 ммоль), DIPEA (0,182 мл, 1,041 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 2 дней. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (4 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-80%] (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-((S)-1-(3-хлор-2-фторфенил)этил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**86b**) (0,033 г, выход 28%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,35 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 1H), 7,35 – 7,27 (m, 1H), 7,20 – 7,04 (m, 5H), 6,56 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,35 – 4,96 (m, 3H), 4,26 (dd, J = 8,8, 4,9 Гц, 1H), 3,67 – 3,57 (m, 1H), 2,28 – 2,03 (m, 2H), 1,88 – 1,74 (m, 1H), 1,35 – 1,26 (m, 3H), 1,05 – 0,94 (m, 1H), 0,70 – 0,60 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -122,65; МС (ЭР+): 479,3, 481,2 (M+Na); МС (ЭР-): 491,3, 493,3 (M+Cl); анализ рассчитан для $C_{22}H_{22}ClFN_6O_2.1.5H_2O$; C, 54,60; H, 5,21; N, 17,37; найдено C, 54,97; H, 5,19; N, 17,39.

Схема 87



Получение (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-(2-(2,4-диамино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**87f**)

Стадия 1. Получение *трет*-бутил-2-(2-амино-4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**87b**)

Соединение **87b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амина (**87a**) (6 г, 35,6 ммоль; № CAS 651035-58-4) в ацетонитриле (400 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (5,78 мл, 39,1 ммоль), K_2CO_3 (9,84 г, 71,2 ммоль) и нагреванием при 65°C в течение 48 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (120 г), с элюированием с помощью EtOAc/MeOH (9:1) в гексане из 0-100%] *трет*-бутил-2-(2-амино-4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**87b**) (1,51 г, выход 15%) в виде грязно-белого

твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,14 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6,71 (s, 2H), 6,31 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 4,78 (s, 2H), 1,41 (s, 9H).

Стадия 2. Получение *трет*-бутил-2-(2-амино-4-азидо-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**87c**)

В раствор *трет*-бутил-2-(2-амино-4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**87b**) (1,5 г, 5,31 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли азид натрия (1,725 г, 26,5 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждали до 25 °C, экстрагировали хлороформом (3 X 50 мл) и объединенные органические вещества сушили, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), с элюированием с помощью дихлорметана в ДХМ из 0-100%] с получением *трет*-бутил-2-(2-амино-4-азидо-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**87c**) (0,556 г, выход 36%) в виде грязно-белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,18 (s, 2H), 7,20 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 4,93 (s, 2H), 1,42 (s, 9H); МС (ЭР+): 290,3 (M+1); МС (ЭР-): 288,3 (M-1).

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-2-(2,4-диамино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**87d**)

В раствор *трет*-бутил-2-(2-амино-4-азидо-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**87c**) (0,528 г, 1,825 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли гидроксид палладия на угле (0,064 г, 0,091 ммоль) и нагревали с перемешиванием при 22°C в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждали до 25°C и экстрагировали хлороформом (3 x 50 мл). Объединенные органические вещества сушили, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью дихлорметана в ДХМ из 0-100%] с получением *трет*-бутил-2-(2,4-диамино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**87d**) (0,362 г, выход 75%) в виде грязно-белого твердого вещества; МС (ЭР+): 264,3 (M+1); МС (ЭР-): 262,3 (M-1).

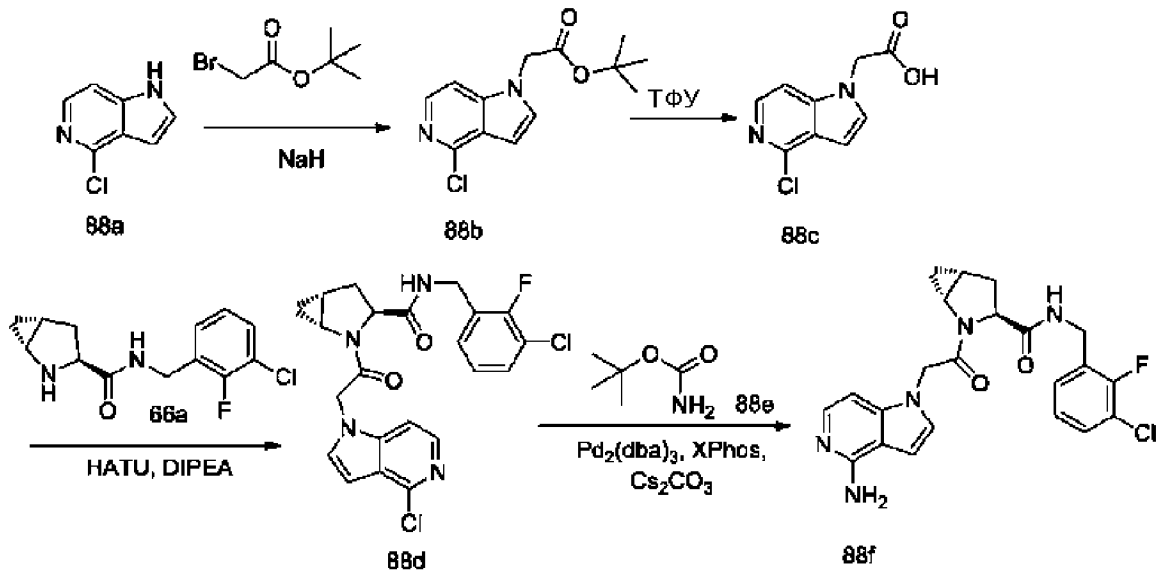
Стадия 4: Получение 2-(2,4-диамино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**87e**)

Соединение **87e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(2,4-диамино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**87d**) (0,351 г, 1,333 ммоль) с применением TFA (1,027 мл, 13,33 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 12 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(2,4-диамино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**87e**) (0,428 г, выход 100%) в виде желтого твердого вещества; МС (ЭР+): 208,2 (M+1).

Стадия 5. Получение (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-(2-(2,4-диамино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**87f**)

Соединение **87f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида трифторацетата (**4a**) (0,259 г, 0,654 ммоль) в DMF (10 мл) с применением соли TFA 2-(2,4-диамино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**87e**) (0,21 г, 0,654 ммоль), HATU (0,373 г, 0,981 ммоль), DIPEA (0,911 мл, 5,23 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель 25 г] (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-(2-(2,4-диамино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**87f**) (0,023 г, выход 8%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,92 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,73 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,23 (s, 2H), 6,96 (d, *J* = 3,7 Гц, 1H), 6,60 (d, *J* = 3,7 Гц, 1H), 5,23 (d, *J* = 17,0 Гц, 1H), 4,96 (d, *J* = 17,0 Гц, 1H), 4,42 (dd, *J* = 9,0, 5,5 Гц, 1H), 3,75 – 3,61 (m, 1H), 2,36 – 2,11 (m, 2H), 1,94 – 1,79 (m, 1H), 1,08 – 0,94 (m, 1H), 0,77 – 0,60 (m, 1H).

Схема 88



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**88f**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-2-(4-хлор-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-1-ил)ацетата (**88b**)

В раствор 4-хлор-1H-пирроло[3,2-c]пиридина (**88a**) (0,3 г, 1,966 ммоль; № CAS 60290-21-3) в DMF (10 мл) добавляли гидрид натрия (0,079 г, 1,966 ммоль) порциями при 0°C в атмосфере аргона. После перемешивания в течение 15 мин. добавляли *трет*-бутил-бромацетат (0,436 мл, 2,95 ммоль) по каплям и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщ. раствор NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 60 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане в качестве элюентов из 0-50%] с получением *трет*-бутил-2-(4-хлор-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-1-ил)ацетата (**88b**) (0,45 г, выход 86%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,01 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 7,52 (dd, J = 5,7, 0,9 Гц, 1H), 6,59 (dd, J = 3,3, 0,9 Гц, 1H), 5,13 (s, 2H), 1,41 (s, 9H).

Стадия 2: Получение 2-(4-хлор-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (**88c**)

Соединение **88c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-хлор-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-1-ил)ацетата (**88b**) (0,45 г, 1,687 ммоль) с применением TFA (1,30 мл, 16,87 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-хлор-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (**88c**) (0,34 г, выход 66%) в виде грязно-белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,01 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 2H), 6,59 (dd, J = 3,2, 0,9 Гц, 1H), 5,13 (s, 2H).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-хлор-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**88d**)

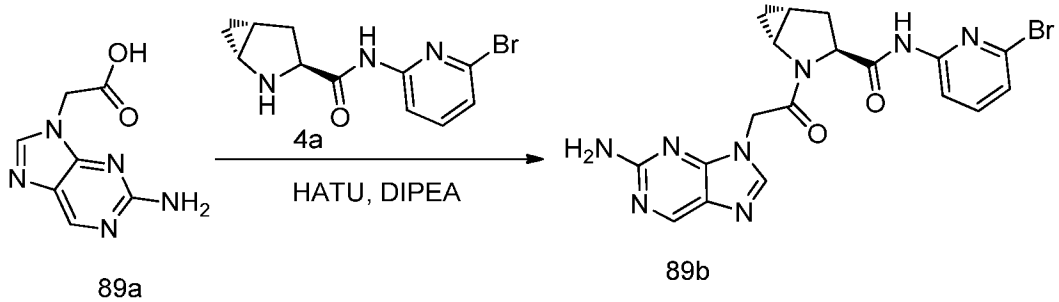
Соединение **88d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-хлор-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (**88c**) (0,13 г, 0,423 ммоль) в DMF (3 мл) с применением соли

HCl (1R,3S,5R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**66a**) (0,129 г, 0,423 ммоль), HATU (0,193 г, 0,507 ммоль), DIPEA (0,328 г, 2,54 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (4 г), с элюированием с помощью MeOH:EtOAc (9:1) в гексанах из 0 - 80%] (1R,3S,5R)-2-(2-(4-хлор-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**88d**) (0,16 г, выход 82%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 7,95 (dd, J = 5,7, 1,2 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 2H), 7,18 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 7,05 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,58 (dd, J = 3,2, 1,0 Гц, 1H), 5,47 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,27 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,46 - 4,35 (m, 1H), 4,33 - 4,20 (m, 2H), 3,71 - 3,63 (m, 1H), 2,32 - 2,08 (m, 2H), 1,94 - 1,79 (m, 1H), 1,07 - 0,97 (m, 1H), 0,82 - 0,71 (m, 1H); МС (ЭР+): 461,2 (M+1).

Стадия 4: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**88f**)

Соединение **88f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 17, из (1R,3S,5R)-2-(2-(4-хлор-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**88d**) (0,15 г, 0,325 ммоль) в диоксане (5 мл) с применением XPhos (0,016 г, 0,033 ммоль), *трет*-бутил-карбамата (**88e**) (0,076 г, 0650 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (0,015 г, 0,016 ммоль), карбоната цезия (0,106 г, 0,325 ммоль) и нагреванием при 90°C в течение 20 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**88f**) (0,01 г, выход 7%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,52 – 8,41 (m, 1H), 7,57 – 7,40 (m, 2H), 7,27 – 7,15 (m, 1H), 7,14 – 7,02 (m, 2H), 6,70 – 6,57 (m, 2H), 6,19 (s, 2H), 5,25 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 5,08 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 4,48 – 4,18 (m, 3H), 3,70 – 3,61 (m, 1H), 2,32 – 2,06 (m, 2H), 1,92 – 1,77 (m, 1H), 1,06 – 0,94 (m, 1H), 0,76 – 0,64 (m, 1H); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -121,81; МС (ЭР+) 442,3, 444,3 (M+1), МС (ЭР-) 476,3, 478,3 (M+Cl).

Схема 89

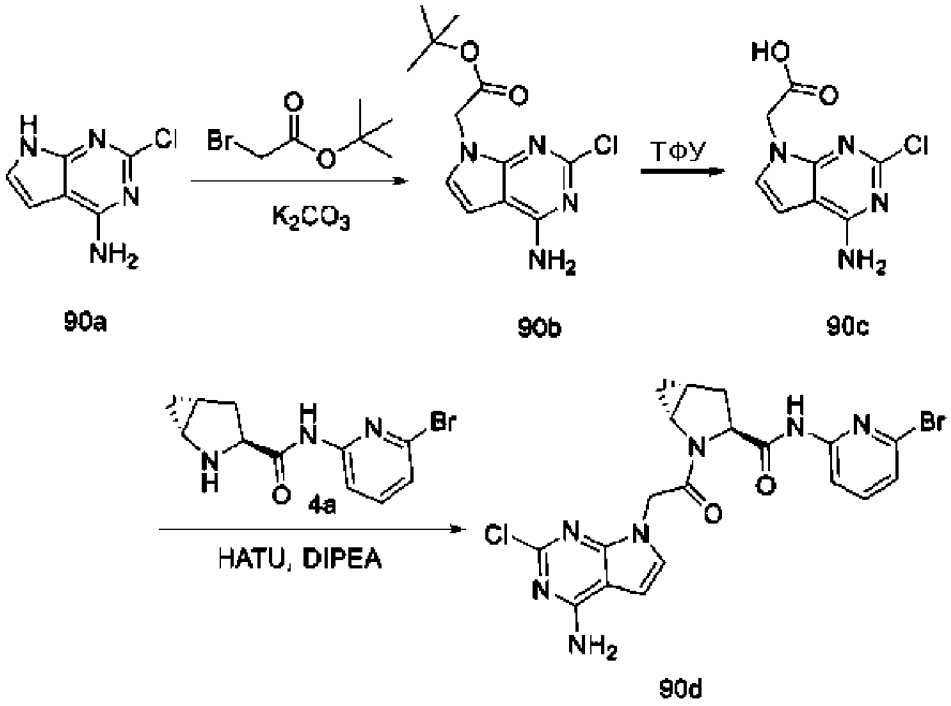


Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(2-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**89b**)

Соединение **89b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(2-амино-9H-пурин-9-ил)уксусной кислоты (**89a**) (0,04 г, 0,207 ммоль; № CAS 933477-63-5) в DMF (1 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (0,066 г, 0,207 ммоль), HATU (0,094 г, 0,248 ммоль), DIPEA (0,145 мл, 0,828 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель

(4 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 -100%] (1R,3S,5R)-2-(2-(2-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**89b**) (62 мг, выход 66%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,85 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,07 – 7,97 (m, 2H), 7,72 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 6,61 (s, 2H), 5,32 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,06 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,44 (dd, J = 9,0, 5,4 Гц, 1H), 3,76 – 3,68 (m, 1H), 2,37 – 2,11 (m, 2H), 1,95 – 1,81 (m, 1H), 1,10 – 0,96 (m, 1H), 0,74 – 0,63 (m, 1H); МС (ЭР+): 457,2, 459,2 (M+1), 479,2, 481,2 (M+Na), МС (ЭР-): 455,3 (M-1); анализ рассчитан для $C_{18}H_{17}BrN_8O_2.H_2O$; C, 45,49; H, 4,03; N, 23,58; найдено C, 44,88; H, 4,12; N, 22,82.

Схема 90



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-2-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**90d**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-2-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**90b**)

Соединение **90b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 2-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**90a**) (1 г, 5,93 ммоль; № CAS 1192711-88-8) в ацетонитриле (50 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,963 мл, 6,52 ммоль) и K_2CO_3 (1,640 г, 11,86 ммоль) и нагреванием при 65°C в течение 14 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-100%] *трет*-бутил-2-(4-амино-2-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**90b**) (1,102 г, выход 66%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,52 (s, 2H), 7,12 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,55 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 4,83 (s, 2H), 1,41 (s, 9H); МС (ЭР+): 283,2 (M+1); (ЭС-): 281,3 (M-1).

Стадия 2: Получение 2-(4-амино-2-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**90c**)

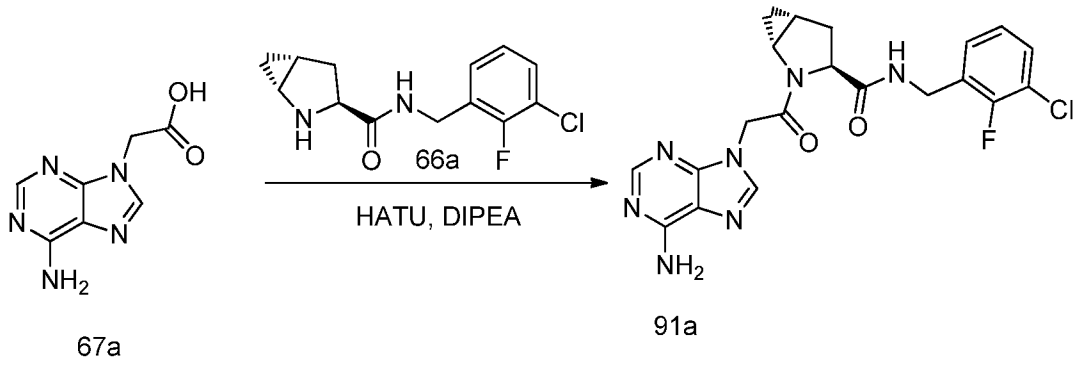
Соединение **90c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-2-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**90b**) (0,251 г, 0,888 ммоль) с применением TFA (0,684 мл,

8,88 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 12 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-2-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**90c**) (0,302 г, выход 100%) в виде желтого твердого вещества; МС (ЭР+): 227,1 (M+1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-2-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**90d**)

Соединение **90d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-2-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**90c**) (0,175 г, 0,514 ммоль) в DMF (10 мл) с применением соли TFA (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (0,204 г, 0,514 ммоль), HATU (293 мг, 0,771 ммоль), DIPEA (0,716 мл, 4,11 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (25 г), с элюированием с помощью EtOAc в MeOH (9:1) из 0 - 100%] (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-2-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**90d**) (132 мг, выход 52%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,81 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,04 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,72 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,48 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 7,33 (dd, J = 7,8, 0,7 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,53 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,31 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 5,03 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 4,43 (dd, J = 9,0, 5,5 Гц, 1H), 3,82 – 3,68 (m, 1H), 2,36 – 2,11 (m, 2H), 1,93 – 1,75 (m, 1H), 1,07 – 0,94 (m, 1H), 0,74 – 0,62 (m, 1H); анализ рассчитан для $C_{19}H_{17}BrClN_7O_2.H_2O$: C, 44,86; H, 3,76; N, 19,27; найдено: C, 44,79; H, 3,67; N, 19,12.

Схема 91

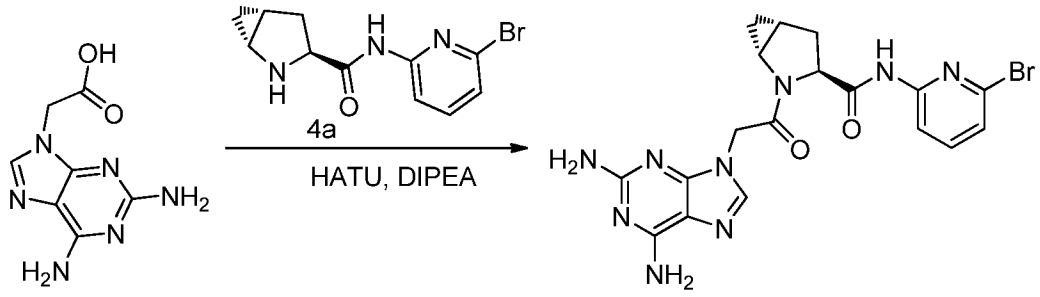


Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**91a**)

Соединение **91a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)уксусной кислоты (**67a**) (0,188 г, 0,612 ммоль) в DMF (15 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**66a**) (0,224 г, 0,734 ммоль), HATU (349 мг, 0,918 ммоль), DIPEA (0,533 мл, 3,06 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 15%] (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**91a**) (101 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,51 – 7,40 (m, 1H), 7,27 – 7,16 (m, 3H), 7,10 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 5,44 – 5,10 (m, 2H), 4,48 – 4,19 (m, 3H), 3,77 – 3,59 (m, 1H),

2,34 – 2,05 (m, 2H), 1,94 – 1,76 (m, 1H), 1,13 – 0,96 (m, 1H), 0,77 – 0,65 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -121,75; МС (ЭР$^+$): 444,10 (M + 1); МС (ЭР$^-$): 442,10 (M - 1).

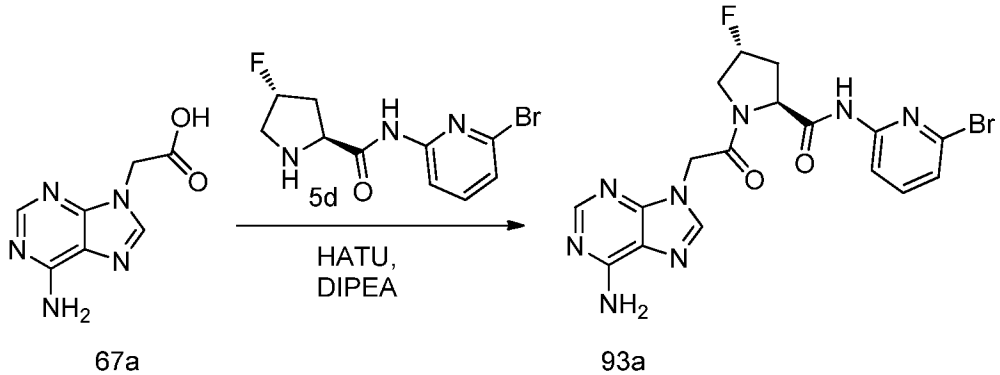
Схема 92



Получение (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-(2-(2,6-диамино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**92b**)

Соединение **92b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(2,6-диамино-9H-пурин-9-ил)уксусной кислоты (**92a**) (0,1 г, 0,328 ммоль) в DMF (1 мл) и с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (0,104 г, 0,328 ммоль), HATU (0,150 г, 0,393 ммоль), DIPEA (0,343 мл, 1,966 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (4 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-(2-(2,6-диамино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**92b**) (0,06 г, выход 39%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,84 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,72 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,33 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,69 (brs, 2H), 5,81 (brs, 2H), 5,19 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,94 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,44 (dd, J = 9,1, 5,6 Гц, 1H), 3,75 – 3,64 (m, 1H), 2,34 – 2,10 (m, 2H), 1,94 – 1,79 (m, 1H), 1,07 – 0,96 (m, 1H), 0,72 – 0,60 (m, 1H); МС (ЭР+): 494,2, 496,2 (M+Na); МС (ЭР-): 470,3, 472,3 (M-1).

Схема 93

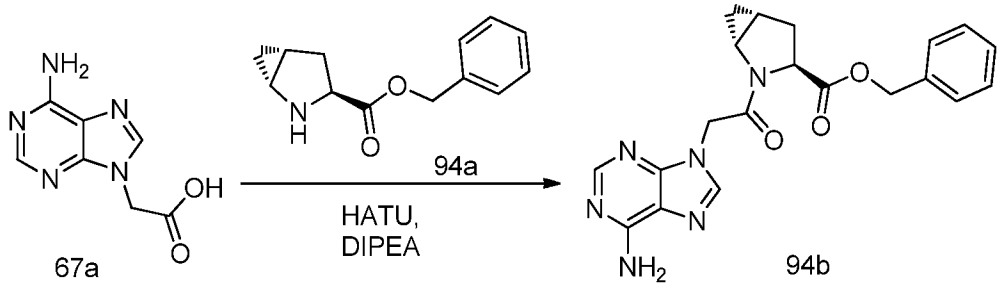


Получение (2S,4R)-1-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**93a**)

Соединение **93a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)уксусной кислоты (**67a**) (0,466 ммоль, 190 мг) в DMF (15 мл) и с применением соли TFA (2S,4R)-

N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**5d**) (0,559 ммоль, 250 мг), HATU (266 мг, 0,698 ммоль), DIPEA (0,405 мл, 2,328 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 25%] (2S,4R)-1-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**93a**) (129 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,04 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,07 – 7,99 (m, 2H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,36 – 7,29 (m, 1H), 7,21 (s, 2H), 5,65 – 5,36 (m, 1H), 5,32 – 5,00 (m, 2H), 4,66 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 4,29 – 3,74 (m, 2H), 2,67 – 1,95 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -175,72; МС (ЭР+): 463,00 и 465,00 (M+1); МС (ЭР-): 461,00 и 463,00 (M-1); анализ рассчитан для $C_{17}H_{16}BrFN_8O_2.2.0\ H_2O$: C, 40,89; H, 4,04; N, 22,44; найдено: C, 41,06; H, 4,05; N, 22,30.

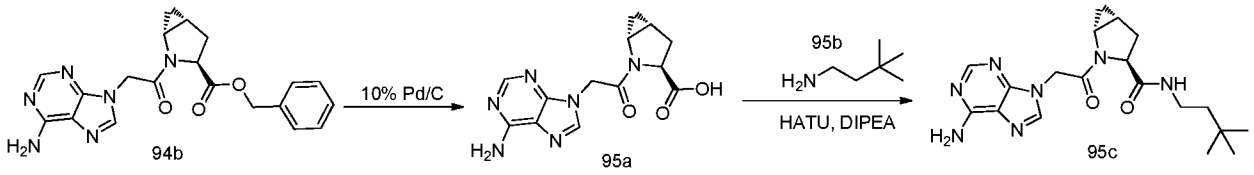
Схема 94



Получение (1R,3S,5R)-бензил 2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (**94b**)

Соединение **94b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)уксусной кислоты (**67a**) (2,127 г, 11,01 ммоль) в DMF (30 мл) и с применением соли TFA (1R,3S,5R)-бензил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (**94a**) (4,56 г, 13,76 ммоль; № CAS 1386459-65-9), HATU (6,28 г, 16,52 ммоль), DIPEA (7,67 мл, 44,0 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), DMA-80 в ДХМ из 0 - 50%] (1R,3S,5R)-бензил 2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (**94b**) (2,83 г, выход 65,5%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,13 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,41 – 7,24 (m, 7H), 5,43 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 5,20 – 5,03 (m, 3H), 4,33 (dd, J = 9,3, 5,6 Гц, 1H), 3,77 (ddd, J = 7,1, 5,5, 2,4 Гц, 1H), 2,42 – 2,28 (m, 1H), 2,23 – 2,09 (m, 1H), 1,94 – 1,83 (m, 1H), 1,07 – 0,94 (m, 1H), 0,81 – 0,71 (m, 1H); МС (ЭР+): 393,1 (M+1); анализ рассчитан для $C_{20}H_{20}N_6O_3.2H_2O.1.75HCl$: C, 48,80; H, 5,27; N, 17,07; найдено: C, 48,78; H, 5,17; N, 17,01.

Схема 95



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3,3-диметилбутил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**95c**)

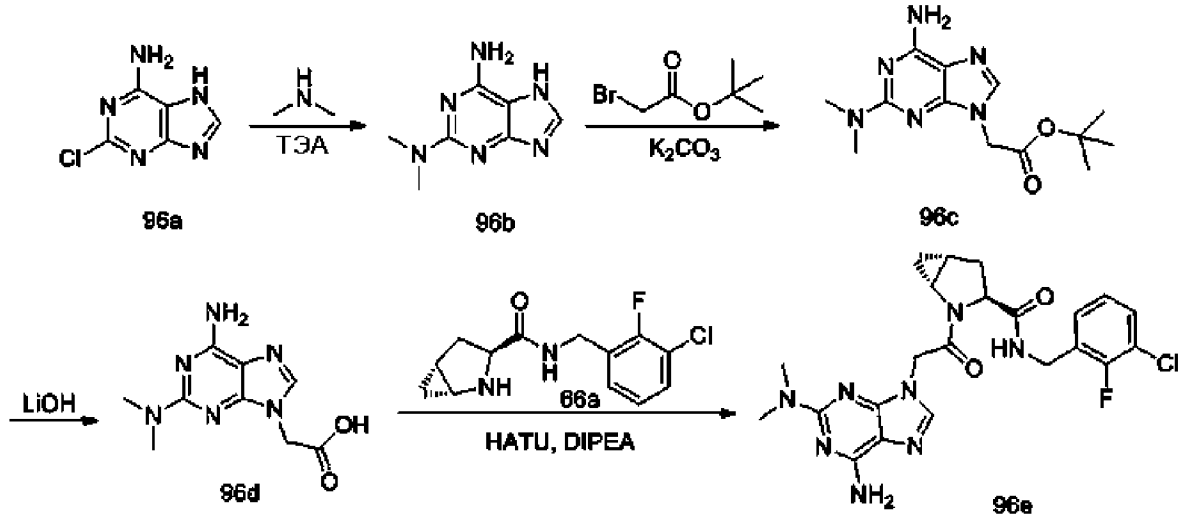
Стадия 1. Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (**95a**)

В раствор (1R,3S,5R)-бензил-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (**94b**) (300 мг, 0,765 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли 10% Pd/C (100 мг, 0,093 ммоль). Реакционную смесь встряхивали в течение 5 часов в атмосфере водорода (50-55 фунтов/кв. дюйм), фильтровали через слой целита и слой промывали с помощью дихлорметана. Фильтрат концентрировали в вакууме и полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C-18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] с получением соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (**95a**) (145 мг, выход 63%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,62 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 5,57 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 5,28 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 4,20 (dd, J = 9,2, 5,2 Гц, 1H), 3,72 (td, J = 6,2, 5,2, 2,3 Гц, 1H), 2,38 - 2,25 (m, 1H), 2,19 (dq, J = 13,0, 6,4, 5,8 Гц, 1H), 1,28 (dd, J = 9,8, 6,5 Гц, 1H), 1,09 - 0,91 (m, 1H), 0,73 (td, J = 5,1, 2,5 Гц, 1H). МС (ЭС+): 303,1 (M+1), (ЭР-): 301,1 (M-1).

Стадия 2: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3,3-диметилбутил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**95c**)

Соединение **95c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (**95a**) 135 мг, 0,447 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли HCl 3,3-диметилбутан-1-амина (**95b**) (4,56 г, 13,76 ммоль; № CAS 30654-98-8), HATU (255 мг, 0,670 ммоль), DIPEA (0,311 мл, 1,786 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] с последующей очисткой с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 50%] (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3,3-диметилбутил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**95c**) (25 мг, выход 15%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,12 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,75 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 7,22 (s, 2H), 5,35 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 5,13 (d, J = 17,0 Гц, 1H), 4,18 (dd, J = 8,3, 5,0 Гц, 1H), 3,65-3,59 (m, 1H), 3,10 – 2,96 (m, 2H), 2,24 – 2,08 (m, 2H), 1,81 (s, 1H), 1,33 – 1,22 (m, 2H), 1,10 – 0,97 (m, 1H), 0,87 (s, 9H), 0,73 – 0,63 (m, 1H); МС (ЭР+): 386,2 (M+1); анализ рассчитан для $C_{19}H_{27}N_7O_2.1.25H_2O$: C, 55,93; H, 7,29; N, 24,03; найдено: C, 56,04; H, 7,35; N, 23,94.

Схема 96



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-2-(диметиламино)-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**96e**)

Стадия 1. Получение N2,N2-диметил-7H-пурин-2,6-диамина (**96b**)

В перемешиваемую суспензию 2-хлор-7H-пурин-6-амина (**96a**) (1 г, 5,90 ммоль; № CAS 1839-18-5) в изопропаноле (10 мл) добавляли триэтиламин (1,644 мл, 11,79 ммоль) и диметиламин (0,717 мл, 7,08 ммоль) и нагревали в микроволновой печи при 150°C в течение 1,5 ч. Отделенное твердое вещество собирали фильтрацией с получением N2,N2-диметил-7H-пурин-2,6-диамина (**96b**) (750 мг, выход 71,4%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,19 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,65 (s, 2H), 3,05 (s, 6H); МС (ЭР+): 179,10 (M+1).

Стадия 2. Получение *трет*-бутил-2-(6-амино-2-(диметиламино)-9H-пурин-9-ил)ацетата (**96c**)

Соединение **96c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из N2,N2-диметил-7H-пурин-2,6-диамина (**96b**) (500 мг, 2,81 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,498 мл, 3,37 ммоль), K_2CO_3 (582 мг, 4,21 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 10 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (25 г), с элюированием с помощью EtOAc/MeOH (9:1) в гексане из 0-100%] *трет*-бутил-2-(6-амино-2-(диметиламино)-9H-пурин-9-ил)ацетата (**96c**) (620 мг, выход 76%) в виде ярко-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,68 (s, 1H), 6,74 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,04 (s, 6H), 1,42 (s, 9H); МС (ЭР+): 293,20 (M+1).

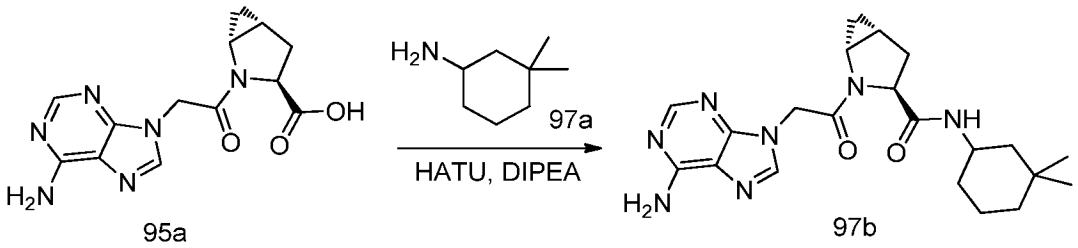
Стадия 3: Получение 2-(6-амино-2-(диметиламино)-9H-пурин-9-ил)уксусной кислоты (**96d**)

Соединение **96d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из *трет*-бутил-2-(6-амино-2-(диметиламино)-9H-пурин-9-ил)ацетата (**96c**) (600 мг, 2,052 ммоль) в ТГФ (5 мл), дихлорметана (5,0 мл), воды (5 мл) с применением гидроксида лития (147 мг, 6,16 ммоль) и перемешиванием в течение ночи при к. т. Это обеспечило получение после обработки 2-(6-амино-2-(диметиламино)-9H-пурин-9-ил)уксусной кислоты (**96d**) (352 мг, выход 73%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,70 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,05 (s, 6H).

Стадия 4: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-2-(диметиламино)-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**96e**)

Соединение **96e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(6-амино-2-(диметиламино)-9H-пурин-9-ил)уксусной кислоты (**96d**) (150 мг, 0,635 ммоль) в DMF (3 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**66a**) (242 мг, 0,794 ммоль), HATU (362 мг, 0,952 ммоль), DIPEA (0,442 мл, 2,54 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью EtOAc/MeOH (9:1) в диоксане из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] с получением соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-2-(диметиламино)-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**96e**) (240 мг, выход 78%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6 + D_2O) δ 8,57 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,16 (d, *J* = 6,1 Гц, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,10 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 5,29 (dd, *J* = 17,1, 3,1 Гц, 1H), 5,15 (d, *J* = 17,0 Гц, 1H), 4,33 (t, *J* = 6,9 Гц, 2H), 4,28 – 4,19 (m, 1H), 3,13 (s, 6H), 2,28 (dd, *J* = 13,5, 9,2 Гц, 1H), 2,14 (dt, *J* = 12,9, 6,0 Гц, 1H), 1,88 (p, *J* = 7,1 Гц, 2H), 1,07 (dt, *J* = 9,5, 5,4 Гц, 1H), 0,68 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -121,73; МС (ЭР+): 487,2 (M+1); (ЭС-): 485,10 (M-1).

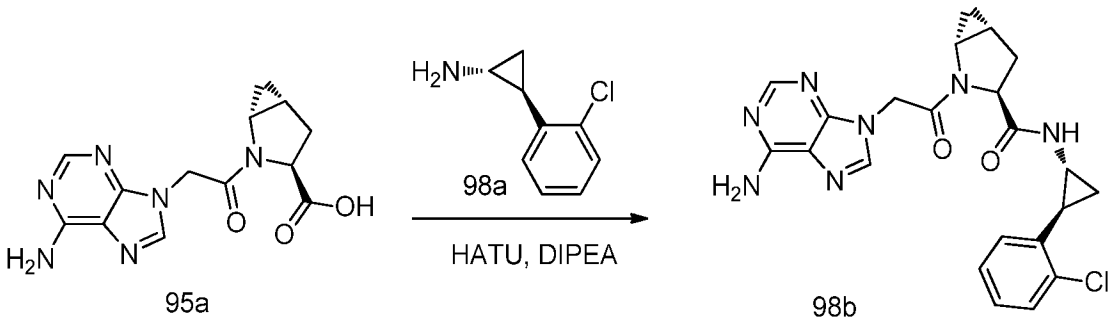
Схема 97



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3,3-диметилциклогексил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**97b**)

Соединение **97b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (**95a**) 150 мг, 0,496 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением 3,3-диметилциклогексанамина (**97a**) (63,1 мг, 0,496 ммоль; № CAS 226549-07-1), HATU (283 мг, 0,744 ммоль), DIPEA (0,346 мл, 1,985 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 2 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3,3-диметилциклогексил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**97b**) (20 мг, выход 10%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,49 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,54 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 5,24 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 4,14 (dd, J = 8,9, 4,9 Гц, 1H), 3,70-3,65 (m, 2H), 2,28 – 2,00 (m, 2H), 1,95 – 1,77 (m, 1H), 1,77 – 1,60 (m, 1H), 1,60 – 1,16 (m, 4H), 1,11 – 0,91 (m, 4H), 0,87 (s, 6H), 0,74 – 0,56 (m, 1H); МС (ЭР+): 412,2 (M+1).

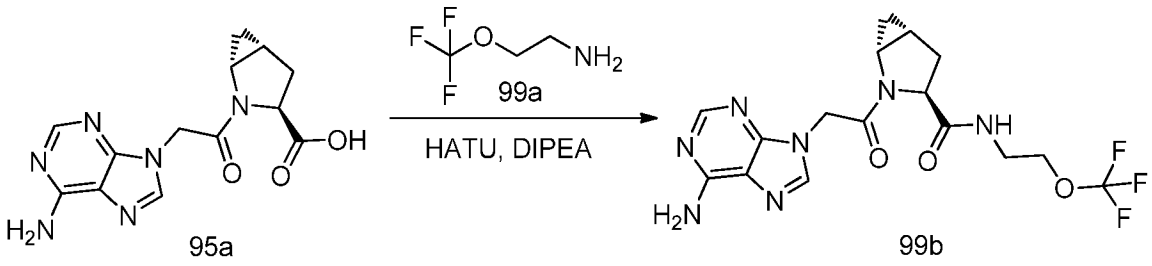
Схема 98



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-((1R,2S)-2-(2-хлорфенил)циклопропил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**98b**)

Соединение **98b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (**95a**) (150 мг, 0,496 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением (1R,2S)-2-(2-хлорфенил)циклопропанамина (**98a**) (83 мг, 0,496 ммоль; № CAS 1820575-68-5), HATU (283 мг, 0,744 ммоль), DIPEA (0,346 мл, 1,985 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 2 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-((1R,2S)-2-(2-хлорфенил)циклопропил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**98b**) (39 мг, выход 17%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,50 – 8,33 (m, 2H), 8,23 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,40 (dt, J = 7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,31 – 7,14 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 7,4, 2,1 Гц, 1H), 5,54 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 5,25 (d, J = 17,0 Гц, 1H), 4,22 – 4,11 (m, 1H), 3,75 – 3,64 (m, 1H), 3,01 – 2,88 (m, 1H), 2,29 – 2,07 (m, 3H), 1,89 – 1,83 (m, 1H), 1,30 – 1,17 (m, 1H), 1,17 – 1,04 (m, 1H), 1,08 – 0,97 (m, 1H), 0,72 – 0,65 (m, 1H); МС (ЭР+) 452,1 (M+1); анализ рассчитан для $C_{22}H_{22}ClN_7O_2$.HCl.3H_2O: C, 48,71; H, 5,39; Cl, 13,07; N, 18,08; найдено: C, 48,61; H, 5,22; Cl, 13,33; N, 18,00.

Схема 99

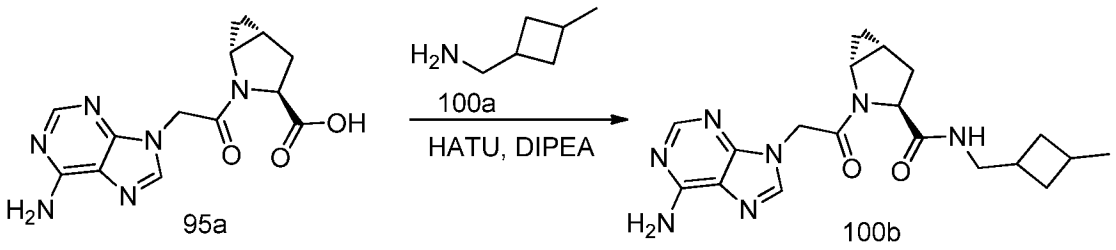


Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(2-(трифторметокси)этил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**99b**)

Соединение **99b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (**95a**) (150 мг, 0,496 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением 2-(трифторметокси)этанамина (**99a**) (64,1 мг, 0,496 ммоль; № CAS 886050-51-7), HATU (283 мг, 0,744 ммоль), DIPEA (0,346 мл, 1,985 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 2 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством

колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(2-(трифторметокси)этил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**99b**) (17 мг, выход 8%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,55 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,26 (t, *J* = 5,7 Гц, 1H), 5,57 (d, *J* = 17,1 Гц, 1H), 5,25 (d, *J* = 17,0 Гц, 1H), 4,22 (dd, *J* = 9,0, 4,6 Гц, 1H), 4,04 (t, *J* = 5,4 Гц, 2H), 3,69 - 3,64 (m, 1H), 3,39 - 3,16 (m, 2H), 2,30 - 2,01 (m, 2H), 1,89 - 1,74 (m, 1H), 1,11 - 0,94 (m, 1H), 0,78 - 0,61 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6) δ -58,83; МС (ЭР+): 414,1 (M+1).

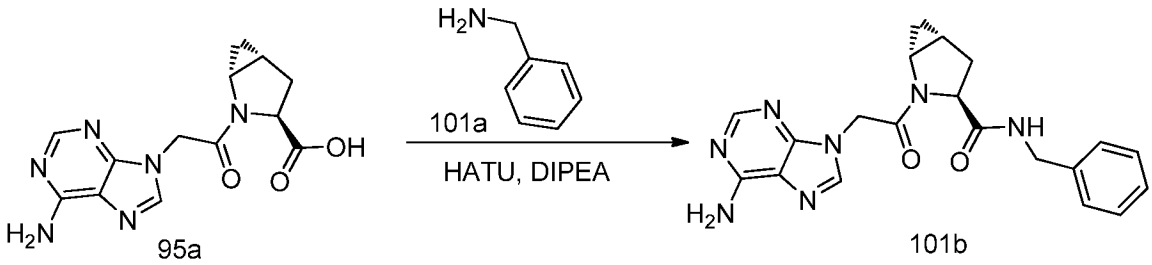
Схема 100



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-((3-метилциклобутил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**100b**)

Соединение **100b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (**95a**) (150 мг, 0,496 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением (3-метилциклобутил)метанамина (**100a**) (98 мг, 0,992 ммоль; № CAS 1445951-46-1), HATU (283 мг, 0,744 ммоль), DIPEA (0,346 мл, 1,985 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 3 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-((3-метилциклобутил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**100b**) (19 мг, выход 10%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,61 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,95 – 7,76 (m, 1H), 5,57 (dd, *J* = 17,2, 1,3 Гц, 1H), 5,26 (dd, *J* = 17,0, 1,5 Гц, 1H), 4,30 – 4,14 (m, 1H), 3,78 – 3,60 (m, 1H), 3,26 – 2,86 (m, 2H), 2,44 – 1,90 (m, 3H), 1,93 – 1,70 (m, 2H), 1,62 – 1,42 (m, 2H), 1,39 – 0,82 (m, 6H), 0,78 – 0,61 (m, 1H); МС (ЭР+): 384,2 (M+1).

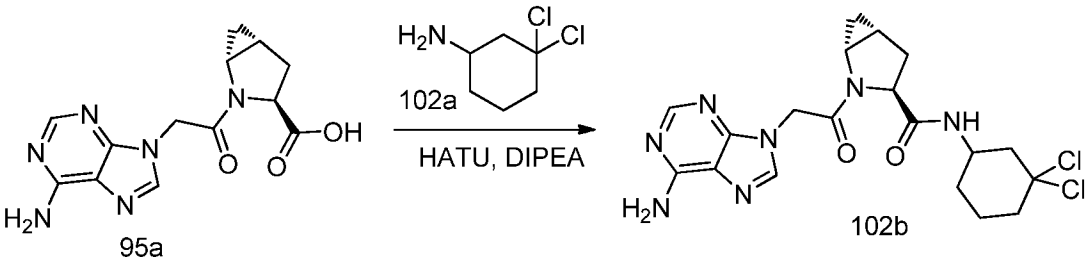
Схема 101



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-бензил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**101b**)

Соединение **101b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (**95a**) (150 мг, 0,496 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением фенилметанамина (**101a**) (80 мг, 0,744 ммоль; № CAS 100-46-9), HATU (283 мг, 0,744 ммоль), DIPEA (0,346 мл, 1,985 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 2 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-бензил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**101b**) (51 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,38 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,52 - 8,44 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 7,36 - 7,17 (m, 5H), 5,55 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 5,27 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 4,35 - 4,19 (m, 3H), 3,73 - 3,67 (m, 1H), 2,33 - 2,10 (m, 2H), 1,93 - 1,84 (m, 1H), 1,13 - 1,01 (m, 1H), 0,77 - 0,67 (m, 1H); МС (ЭР+): 392,2 (M+1).

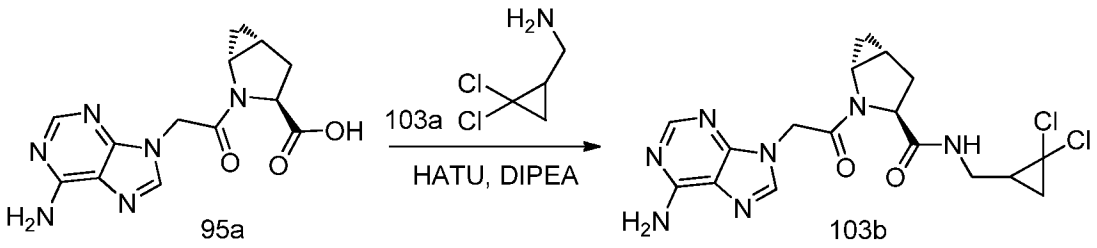
Схема 102



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3,3-дихлорциклогексил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**102b**)

Соединение **102b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (**95a**) (90 мг, 0,298 ммоль) в DMF (1 мл) с применением 3,3-дихлорциклогексанамина (**102a**) (50 мг, 0,298 ммоль; № CAS 226549-07-1), HATU (170 мг, 0,446 ммоль), DIPEA (0,207 мл, 1,190 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 2 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки дважды посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%], с последующей очисткой дважды с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), DMA80 в ДХМ из 0 - 100%] (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3,3-дихлорциклогексил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**102b**) (10 мг, выход 7%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,15 (s, 1H), 8,08 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,80 (dd, J = 8,1, 2,1 Гц, 1H), 7,33 (s, 2H), 5,36 (dd, J = 17,1, 1,5 Гц, 1H), 5,14 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 4,13 (dd, J = 8,8, 5,2 Гц, 1H), 3,93 – 3,77 (m, 1H), 3,71 – 3,60 (m, 1H), 2,45 – 2,34 (m, 1H), 2,27 – 2,00 (m, 4H), 1,94 – 1,50 (m, 5H), 1,34 – 1,13 (m, 1H), 1,08 – 0,95 (m, 1H), 0,71 – 0,62 (m, 1H); МС (ЭР+): 452,1 (M+1).

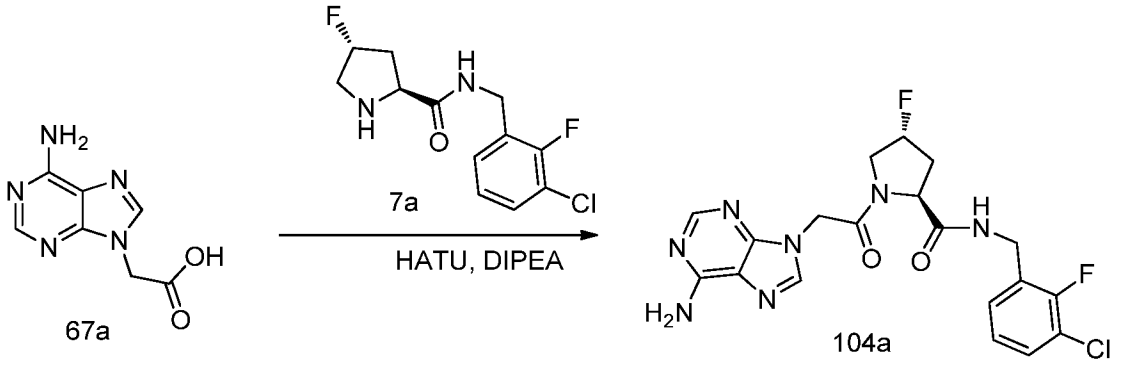
Схема 103



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-((2,2-дихлорциклопропил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**103b**)

Соединение **103b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (**95a**) (120 мг, 0,397 ммоль) в DMF (1 мл) с применением (2,2-дихлорциклопропил)метанамина (**103a**) (55,6 мг, 0,397 ммоль; № CAS 226549-07-1), HATU (226 мг, 0,595 ммоль), DIPEA (0,207 мл, 1,191 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с применением DMA-80 в ДХМ из 0-100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-((2,2-дихлорциклопропил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**103b**) (67 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,39 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,20 – 8,10 (m, 1H), 5,49 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 5,23 (d, J = 17,0 Гц, 1H), 4,28 – 4,19 (m, 1H), 3,72 – 3,63 (m, 1H), 3,30 – 3,11 (m, 2H), 2,30 – 2,02 (m, 2H), 1,93 – 1,75 (m, 2H), 1,68 (ddd, J = 10,8, 7,2, 3,6 Гц, 1H), 1,34 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 1,05 (dt, J = 9,6, 5,3 Гц, 1H), 0,74 – 0,62 (m, 1H); МС (ЭР+) 424,1 (M+1).

Схема 104

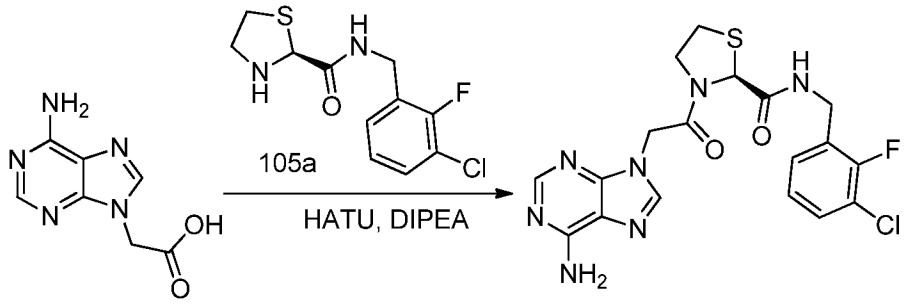


Получение (2S,4R)-1-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**104a**)

Соединение **104a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)уксусной кислоты (**67a**) (100 мг, 0,518 ммоль) в DMF (2 мл) с применением (2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**7a**) (142 мг, 0,518 ммоль), HATU (295 мг, 0,777 ммоль), DIPEA (0,271 мл, 1,553 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (30 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**104a**) (57 мг, выход

24%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,64 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,40 – 8,33 (m, 1H), 8,33 – 8,25 (m, 1H), 7,52 – 7,34 (m, 1H), 7,29 – 7,14 (m, 1H), 7,06 (td, J = 7,9, 1,1 Гц, 1H), 5,63 – 5,06 (m, 3H), 4,92 – 3,72 (m, 5H), 2,21 – 1,86 (m, 1H); МС (ЭР+) 450,1 (M+1); анализ рассчитан для $C_{19}H_{18}ClF_2N_7O_2.2.5H_2O.HCl$: C, 42,95; H, 4,55; Cl, 13,34; N, 18,45; найдено: C, 42,80; H, 4,26; Cl, 13,15; N, 18,25.

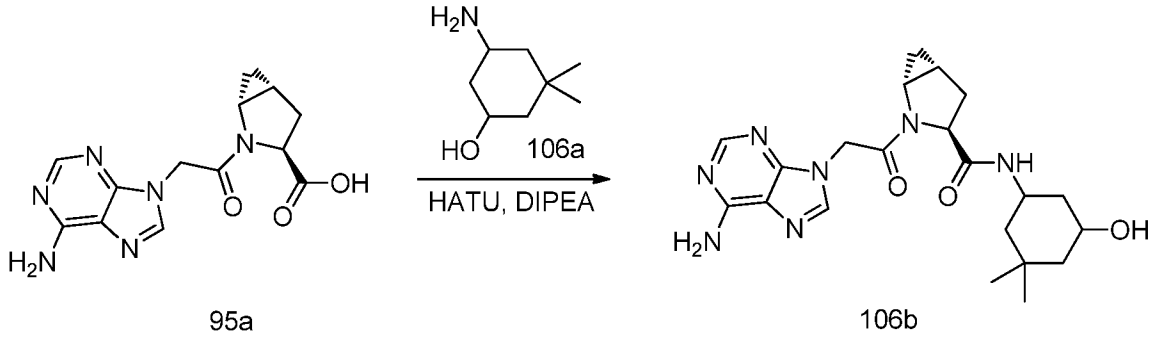
Схема 105



Получение (S)-3-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)тиазолидин-2-карбоксамида (**105b**)

Соединение **105b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)уксусной кислоты (**67a**) (100 мг, 0,518 ммоль) в DMF (2 мл) с применением (S)-N-(3-хлор-2-фторбензил)тиазолидин-2-карбоксамида (**105a**) [142 мг, 0,518 ммоль; получено согласно процедуре, указанной Altmann, Eva et al., PCT Int. Appl. (2012), WO 2012093101 A1 20120712], HATU (295 мг, 0,777 ммоль), DIPEA (0,271 мл, 1,553 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией промывали водой, этил-ацетатом и сушили с получением (S)-3-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)тиазолидин-2-карбоксамида (**105b**) (75 мг, выход 32%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,62 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,15 – 8,09 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,46 (td, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,32 – 7,19 (m, 3H), 7,12 (td, J = 7,8, 1,0 Гц, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,32 – 5,11 (m, 2H), 4,52 – 3,74 (m, 4H), 3,40 – 3,09 (m, 2H); МС (ЭР+): 450,1 (M+1); (ЭР-): 448,1 (M-1).

Схема 106

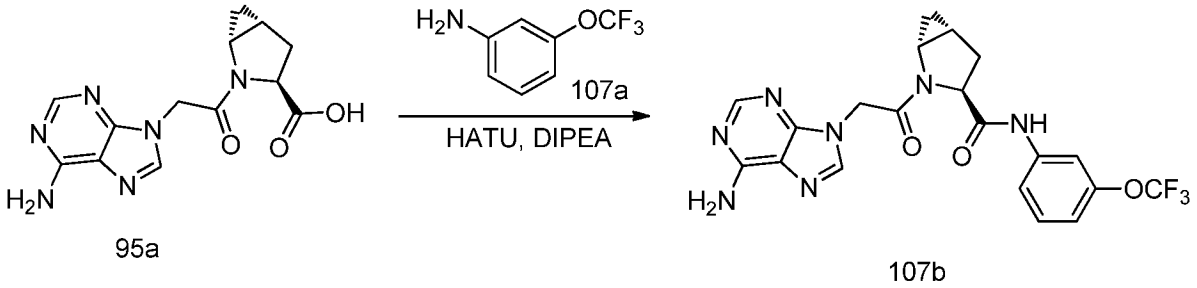


Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(5-гидрокси-3,3-диметилциклогексил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**106b**)

Соединение **106b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (**95a**) (120 мг, 0,397 ммоль) в DMF (1 мл) с применением рацемического (1R,5S)-5-амино-3,3-диметилциклогексан-ола (**106a**) (56,9 мг, 0,397

ммоль); № CAS 1529781-98-3), HATU (189 мг, 0,496 ммоль), DIPEA (0,207 мл, 1,191 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (150 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(5-гидрокси-3,3-диметилциклогексил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**106b**) (40 мг, выход 24%) (рацемическая смесь) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,65 – 7,54 (m, 1H), 5,53 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 5,24 (d, J = 17,0 Гц, 1H), 4,21 – 4,07 (m, 1H), 3,89 – 3,22 (m, 3H), 2,24 – 1,99 (m, 2H), 1,94 – 1,76 (m, 2H), 1,60 – 1,42 (m, 1H), 1,42 – 1,27 (m, 1H), 1,08 – 0,89 (m, 4H), 0,89 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,73 – 0,57 (m, 1H); анализ рассчитан для $C_{21}H_{29}N_7O_3.1.5H_2O.2.75HCl$.: C, 45,46; H, 6,31; Cl, 17,57; N, 17,67; найдено: C, 45,75; H, 6,68; Cl, 17,63; N, 17,68.

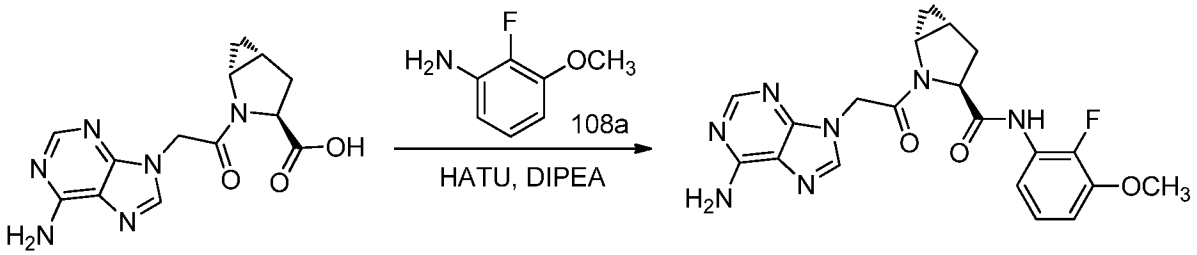
Схема 107



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3-(трифторметокси)фенил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**107b**)

Соединение **107b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (**95a**) (120 мг, 0,397 ммоль) в DMF (1 мл) с применением 3-(трифторметокси)анилина (**107a**) (55,6 мг, 0,397 ммоль; № CAS 1535-73-5), HATU (226 мг, 0,595 ммоль), DIPEA (0,207 мл, 1,191 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (150 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3-(трифторметокси)фенил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**107b**) (97 мг, выход 53%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,77 – 7,74 (m, 1H), 7,54 – 7,36 (m, 2H), 7,19 (s, 2H), 7,06 – 7,00 (m, 1H), 5,41 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 5,18 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 4,33 (dd, J = 8,8, 5,6 Гц, 1H), 3,76 (ddd, J = 7,2, 5,4, 2,4 Гц, 1H), 2,39 – 2,16 (m, 2H), 2,00 – 1,80 (m, 1H), 1,05 (dt, J = 8,7, 5,4 Гц, 1H), 0,74 (td, J = 5,1, 2,4 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -56,65; МС (ЭР+): 462,1 (M+1).

Схема 108

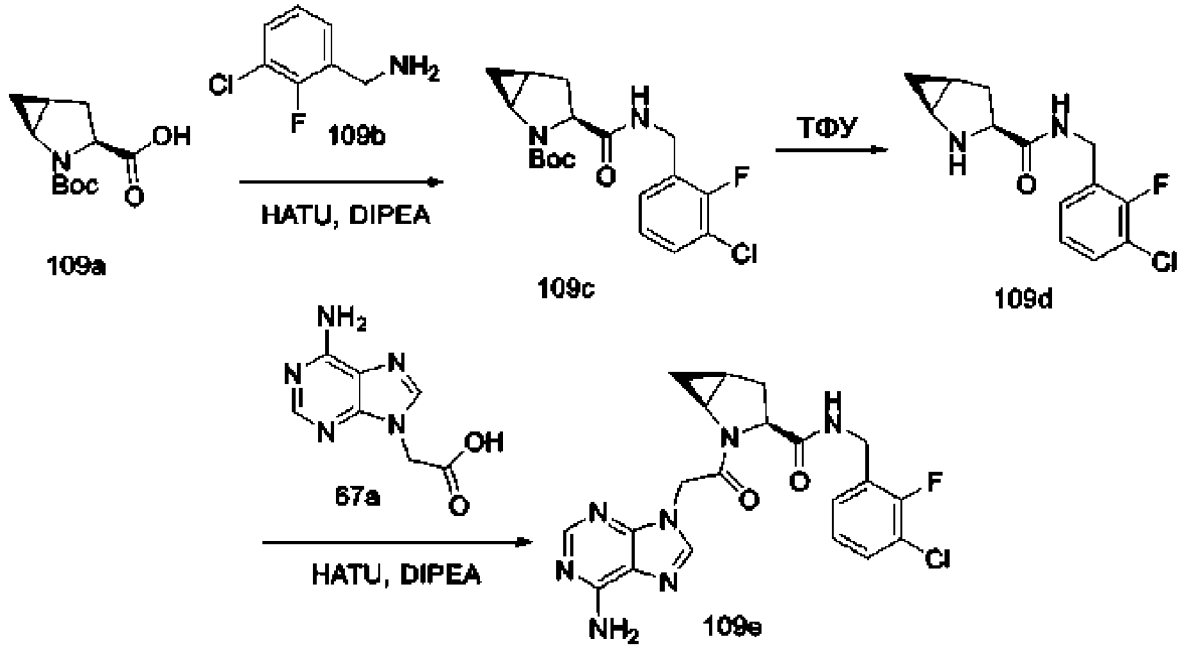


95a 108b

Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(2-фтор-3-метоксифенил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**108b**)

Соединение **108b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (**95a**) (120 мг, 0,397 ммоль) в DMF (1 мл) с применением 2-фтор-3-метоксианилина (**108a**) (67,2 мг, 0,476 ммоль; № CAS 801282-00-8), HATU (226 мг, 0,595 ммоль), DIPEA (0,207 мл, 1,191 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (150 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(2-фтор-3-метоксифенил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**108b**) (65 мг, выход 39%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 1H), 7,05 (td, J = 8,3, 1,8 Гц, 1H), 6,93 (td, J = 8,2, 1,6 Гц, 1H), 5,58 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 5,29 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 4,52 (dd, J = 8,5, 5,5 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,80 – 3,65 (m, 1H), 2,37 – 2,16 (m, 2H), 1,97 – 1,84 (m, 1H), 1,07 (dt, J = 9,2, 5,3 Гц, 1H), 0,72 (td, J = 5,1, 2,4 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -147,09 (t, J = 7,3 Гц); МС (ЭР+): 426,1 (M+1).

Схема 109



Получение (1S,3S,5S)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**109e**)

Стадия 1. Получение *трет*-бутил-(1S,3S,5S)-3-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**109c**)

Соединение **109c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из (1S,3S,5S)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (**109a**) (0,5 г, 2,2 ммоль; № CAS 197142-36-2) с применением (3-хлор-2-фторфенил)метанамина (**109b**) (0,386 г, 2,420 ммоль; № CAS 72235-55-3), (HATU) (1,255 г, 3,30 ммоль), DIPEA (1,150 мл, 6,60 ммоль) в DMF (5 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ 0-10%] *трет*-бутил-(1S,3S,5S)-3-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**109c**) (0,8 г, выход 99%) в виде бледно-желтого геля; МС (ЭР+): 391,1 (M+Na).

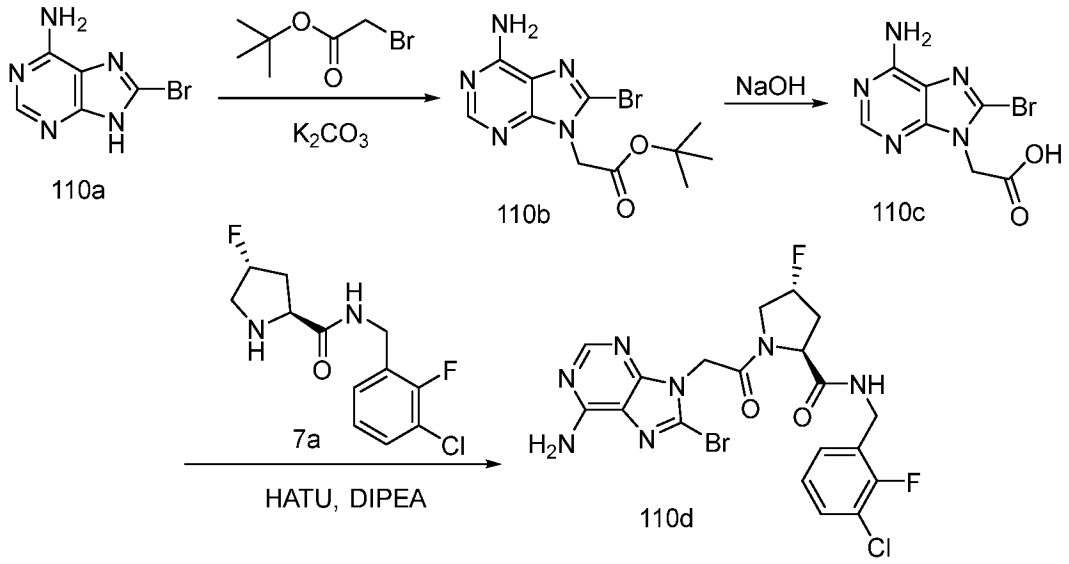
Стадия 2. Получение (1S,3S,5S)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**109d**)

Соединение **109d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-(1S,3S,5S)-3-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**109c**) (0,75 г, 2,033 ммоль) с применением TFA (0,627 мл, 8,13 ммоль) в ДХМ (6 мл) и перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [C18 (140 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] (1S,3S,5S)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**109d**); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,33 (s, 1H), 9,11 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 8,79 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,52 (ddd, J = 7,9, 7,1, 1,8 Гц, 1H), 7,33 (ddd, J = 7,8, 6,7, 1,8 Гц, 1H), 7,22 (td, J = 7,8, 1,1 Гц, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,39 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,29 (s, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,10 (dd, J = 13,7, 3,1 Гц, 1H), 1,75 (dq, J = 9,0, 5,4 Гц, 1H), 0,90 - 0,76 (m, 1H), 0,65 (ddd, J = 7,1, 5,0, 2,6 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -121,11; МС (ЭР+): 269,1 (M+1).

Стадия 3: Получение (1S,3S,5S)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**109e**)

Соединение **109e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из (1S,3S,5S)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**109d**) (139 мг, 0,518 ммоль) в DMF (2 мл) с применением 2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)уксусной кислоты (100 мг, 0,518 ммоль) (**67a**), HATU (295 мг, 0,777 ммоль), DIPEA (0,271 мл, 1,553 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (150 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] (1S,3S,5S)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**109e**) (71 мг, выход 31%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,49 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,52 – 7,37 (m, 1H), 7,29 – 7,18 (m, 1H), 7,10 (td, J = 7,9, 1,0 Гц, 1H), 5,52 (d, J = 17,0 Гц, 1H), 5,27 (d, J = 17,0 Гц, 1H), 4,67 (dd, J = 11,2, 3,4 Гц, 1H), 4,49 – 4,10 (m, 2H), 3,86 – 3,69 (m, 1H), 2,63 – 2,51 (m, 1H), 1,89 – 1,67 (m, 2H), 1,16 (td, J = 5,1, 2,4 Гц, 1H), 0,89 – 0,78 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -121,60; МС (ЭР+): 444,1 (M+1).

Схема 110



Получение (2S,4R)-1-(2-(6-амино-8-бром-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**110d**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-2-(6-амино-8-бром-9H-пурин-9-ил)ацетата (**110b**)

Соединение **110b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 8-бром-9H-пурин-6-амина (**110a**) (1 г, 4,67 ммоль; № CAS 6974-78-3) в DMF (10 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата и K_2CO_3 (0,775 г, 5,61 ммоль). Это обеспечило получение после обработки и перекристаллизации этил-ацетатом *трет*-бутил-2-(6-амино-8-бром-9H-пурин-9-ил)ацетата (**110b**) (550 мг, выход 36%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,33 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 1,43 (s, 9H).

Стадия 2: Получение 2-(6-амино-8-бром-9H-пурин-9-ил)уксусной кислоты (**110c**)

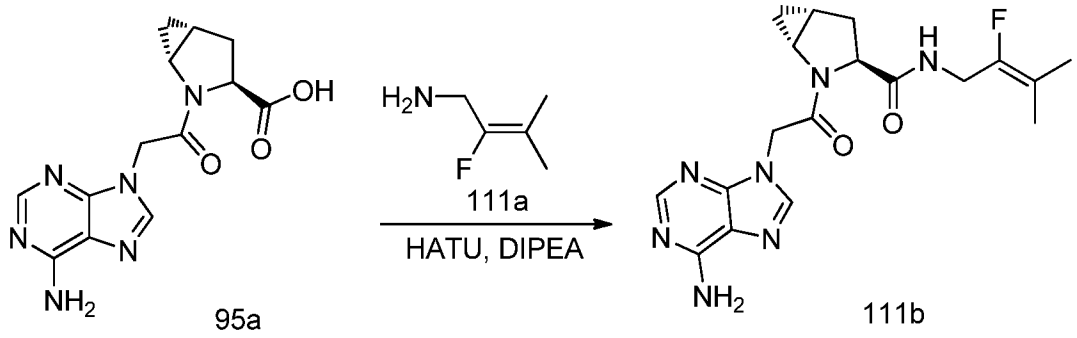
Соединение **110c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из *трет*-бутил-2-(6-амино-8-бром-9H-пурин-9-ил)ацетата (**110b**) (0,5 г, 1,524 ммоль) в ТГФ (1,676 мл) и MeOH (1,676 мл) с применением 2 н. гидроксида натрия (0,838 мл, 1,676 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 45 мин. Это обеспечило получение после обработки 2-(6-амино-8-бром-9H-пурин-9-ил)уксусной кислоты (**110c**) (346 мг, выход 83%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,31 (s, 1H), 5,04 (s, 2H).

Стадия 3: Получение (2S,4R)-1-(2-(6-амино-8-бром-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**110d**)

Соединение **110d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(6-амино-8-бром-9H-пурин-9-ил)уксусной кислоты (**110c**) (141mg, 0,518 ммоль) в DMF (2 мл) с применением (2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**7a**) (142 мг, 0,518 ммоль), HATU (296 мг, 0,777 ммоль), DIPEA (0,271 мл, 1,555 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (150 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] (2S,4R)-1-(2-(6-амино-8-бром-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**110d**) (123 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,63 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,38 (s, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,52 – 7,32 (m, 1H), 7,28 – 7,13 (m, 1H), 7,07 – 7,00 (m, 1H), 5,64

– 5,12 (m, 3H), 4,94 – 3,75 (m, 5H), 2,57 – 1,93 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -121,69, -173,83 - -179,95; МС (ЭР+): 528,0 (M+1).

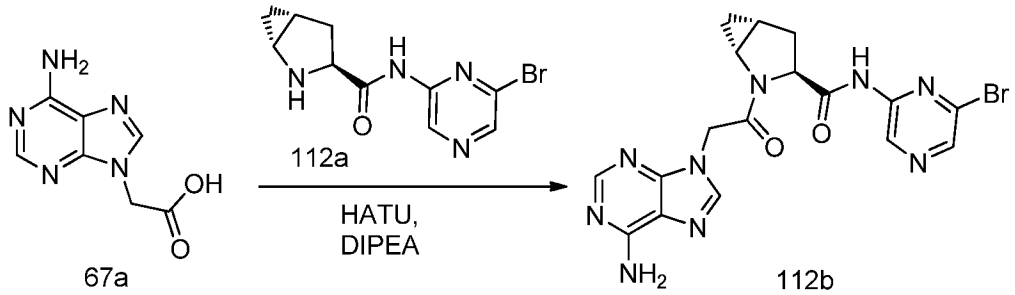
Схема 111



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(2-фтор-3-метилбут-2-ен-1-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**111b**)

Соединение **111b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-фтор-3-метилбут-2-ен-1-амина (**111a**) (61,4 мг, 0,595 ммоль; получено согласно процедуре, указанной Flohr, Stefanie et al; в PCT Int. Appl., 2014002052, 03 Jan 2014) в DMF (1 мл) с применением (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (**95a**) (120 мг, 0,397 ммоль), HATU (226 мг, 0,595 ммоль), DIPEA (0,277 мл, 1,588 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (150 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(2-фтор-3-метилбут-2-ен-1-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**111b**) (35 мг, выход 23%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,49 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,17 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 5,53 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 5,25 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 4,23 (dd, J = 9,0, 4,6 Гц, 1H), 3,86 (dt, J = 21,9, 5,6 Гц, 2H), 3,70 – 3,58 (m, 1H), 2,32 – 2,01 (m, 2H), 1,92 – 1,78 (m, 1H), 1,63 (d, J = 2,9 Гц, 3H), 1,57 (d, J = 3,3 Гц, 3H), 1,13 – 0,97 (m, 1H), 0,75 – 0,61 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -68,80; МС (ЭР+): 388,2 (M+1); (ЭС-): 386,2 (M-1).

Схема 112

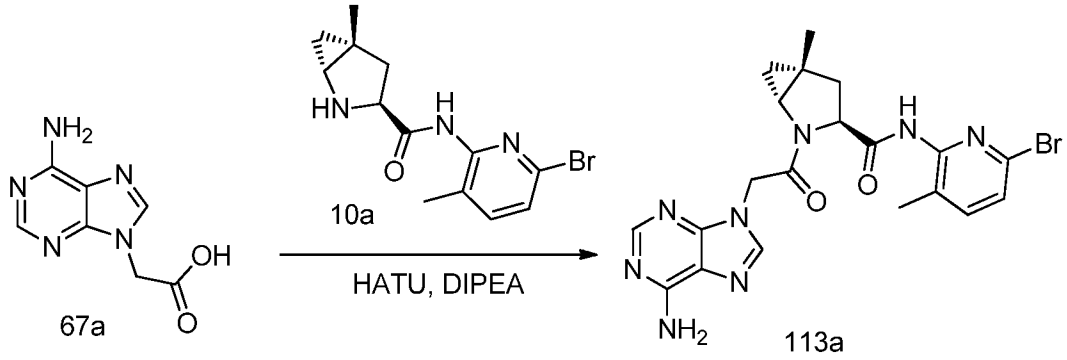


Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**112b**)

Соединение **112b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)уксусной кислоты (**67a**) (47,8 мг, 0,247 ммоль) в DMF (2 мл) с применением (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**112a**) [70 мг, 0,247 ммоль; получено согласно процедуре,

указанной Wiles, Jason A et al., PCT Int. Appl. (2017), WO 2017035355 A1 20170302], HATU (141 мг, 0,371 ммоль), DIPEA (0,172 мл, 0,989 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (150 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**112b**) (14 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 9,26 (d, J = 0,6 Гц, 1H), 8,55 (d, J = 0,6 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 5,57 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 5,27 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 4,48 (dd, J = 8,9, 5,5 Гц, 1H), 3,86 – 3,70 (m, 1H), 2,39 – 2,15 (m, 2H), 1,97 – 1,81 (m, 1H), 1,14 – 0,94 (m, 1H), 0,73 (td, J = 5,1, 2,4 Гц, 1H); МС (ЭР+): 458,0, 460,0 (M+1).

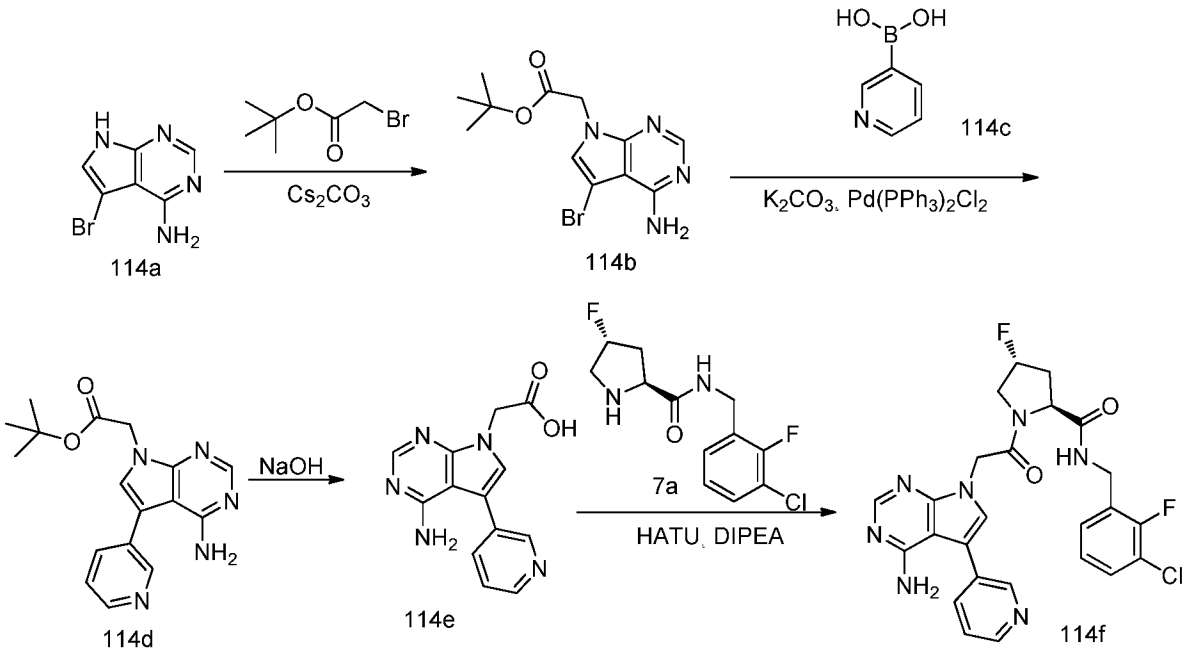
Схема 113



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**113a**)

Соединение **113a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)уксусной кислоты (**67a**) (65 мг, 0,337 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**10a**) [115 мг, 0,370 ммоль), HATU (192 мг, 0,505 ммоль), DIPEA (0,234 мл, 1,346 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**113a**) (39 мг, выход 24%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,35 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,63 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,88 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,51 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 5,55 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 5,25 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 4,41 (dd, J = 9,2, 5,1 Гц, 1H), 3,54 (dd, J = 5,5, 2,4 Гц, 1H), 2,57 – 2,53 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,01 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,02 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 0,92 (dd, J = 5,2, 2,4 Гц, 1H); МС (ЭР+): 485,1 (M+1), 507,0 (M+Na); (ЭР-): 483,0 (M-1); рассчитано для $C_{20}H_{21}BrN_8O_2$.1.25(HCl).2.75(H_2O): C, 41,38; H, 4,82; Cl, 7,63; N, 19,30 найдено: C, 41,65; H, 4,62; Cl, 7,61; N, 19,04.

Схема 114



Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-(пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**114f**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-5-бром-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**114b**)

Соединение **114b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 5-бром-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**114a**) (2 г, 9,39 ммоль) в DMF (50 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (1,387 мл, 9,39 ммоль), Cs_2CO_3 (3,67 г, 11,27 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-50%] *трет*-бутил-2-(4-амино-5-бром-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**114b**) (2,68 г, выход 87%) в виде светло-розового твердого вещества; МС (ЭР+): 327,00 (M+1).

Стадия 2: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-5-(пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**114d**)

Соединение **114d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 59, из *трет*-бутил-2-(4-амино-5-бром-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**114b**) в диоксане (10 мл) с применением пиридин-3-илбороновой кислоты (**114c**) (113 мг, 0,917 ммоль; № CAS 1692-25-7), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорида (97 мг, 0,138 ммоль), раствора карбоната калия (380 мг, 2,75 ммоль) в воде (1,250 мл) и нагреванием при 100°C в течение 5 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-50%] *трет*-бутил-2-(4-амино-5-(пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**114d**) (188 мг, выход 63%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,71 – 8,62 (m, 1H), 8,54 (dd, J = 4,9, 1,6 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,90 – 7,75 (m, 1H), 7,48 (dd, J = 7,9, 4,8 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,24 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 1,43 (s, 9H); МС (ЭР+): 326,1 (M+1).

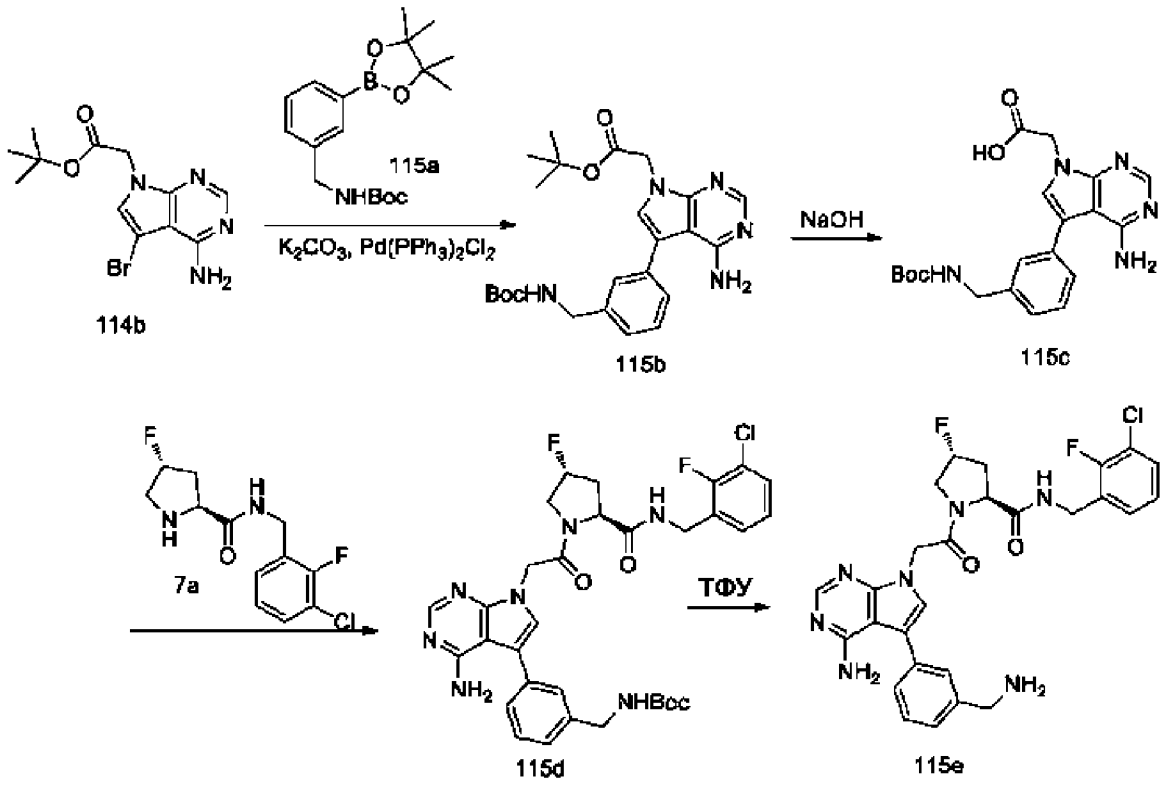
Стадия 3: Получение 2-(4-амино-5-(пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**114e**)

Соединение **114e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из *трет*-бутил-2-(4-амино-5-(пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетат (**114d**) в ТГФ/MeOH (2 мл; соотношение 1:1) с применением 2 н. гидроксида натрия (0,318 мл, 0,636 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 2 ч. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-амино-5-(пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**114e**) (114 мг, выход 77%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,68 (dd, J = 2,3, 0,9 Гц, 1H), 8,54 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,84 (dt, J = 7,9, 1,9 Гц, 1H), 7,53 – 7,39 (m, 2H), 6,24 (s, 2H), 4,95 (s, 2H); МС (ЭР+): 270,10 (M+1).

Стадия 4: Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-(пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**114f**)

Соединение **114f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-5-(пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**114e**) (100 мг, 0,371 ммоль) в DMF (5 мл) с применением (2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**7a**) (122 мг, 0,446 ммоль), HATU (212 мг, 0,557 ммоль), DIPEA (0,259 мл, 1,486 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с применением DMA80 в ДХМ из 0-100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-(пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**114f**) (111 мг, выход 57%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 8,91 (s, J = 2,1 Гц, 1H), 8,82 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 9,16 (t, J=5,7 Гц) и 8,69 (t, J = 5,9 Гц) (2t,1H) (D_2O способный к обмену), 8,57 – 8,18 (m, 2H), 7,98 (dd, J = 8,1, 5,5 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,46 – 7,29 (m, 1H), 7,21 – 7,06 (m, 1H), 6,96 (td, J = 7,9, 1,1 Гц, 1H), 5,57 – 5,13 (m, 3H), 4,91 – 3,72 (m, 5H), 3,82 – 3,24 (s, 2H), 2,54 – 2,35 (m, 1H), 2,13 – 1,83 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ-121,31, -121,62, -176,11; МС (ЭР+): 526,2 (M+1); (ЭС-): 524,1(M-1), 560,1 (M+Cl); анализ рассчитан для $C_{25}H_{22}ClF_2N_7O_2.2HCl.3.5H_2O$: C, 45,36; H, 4,72; N, 14,81; найдено: C, 45,43; H, 4,65; N, 14,67.

Схема 115



Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-(3-(аминометил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**115e**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-5-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**115b**)

Соединение **115b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 59, из *трет*-бутил-2-(4-амино-5-бром-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**114b**) (300 мг, 0,917 ммоль) в диоксане (10 мл) с применением *трет*-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамата (**115a**) (306 мг, 0,917 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорида (97 мг, 0,138 ммоль), раствора карбоната калия (380 мг, 2,75 ммоль) в воде (1,250 мл) и нагреванием при 100°C в течение 4 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-50%] *трет*-бутил-2-(4-амино-5-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**115b**) (240 мг, выход 58%) в виде прозрачного геля; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,14 (s, 1H), 7,43 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 7,37 – 7,19 (m, 4H), 6,12 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,19 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,39 (s, 9H); МС (ЭР+): 454,2 (M+1).

Стадия 2: Получение 2-(4-амино-5-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**115c**)

Соединение **115c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из *трет*-бутил-2-(4-амино-5-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**115b**) (230 мг, 0,507 ммоль) в ТГФ/MeOH (2 мл; соотношение 1:1) с применением 2 н. гидроксида натрия (0,292 мл, 0,583 ммоль) и перемешиванием в течение 1,5 ч. при к. т. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-амино-5-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**115c**) (137 мг, выход 68%) в виде розового твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,13 (s, 1H),

7,43 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,37 – 7,14 (m, 4H), 6,11 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,19 (d, *J* = 6,1 Гц, 2H), 1,39 (s, 9H); МС (ЭР+): 398,20 (M+1).

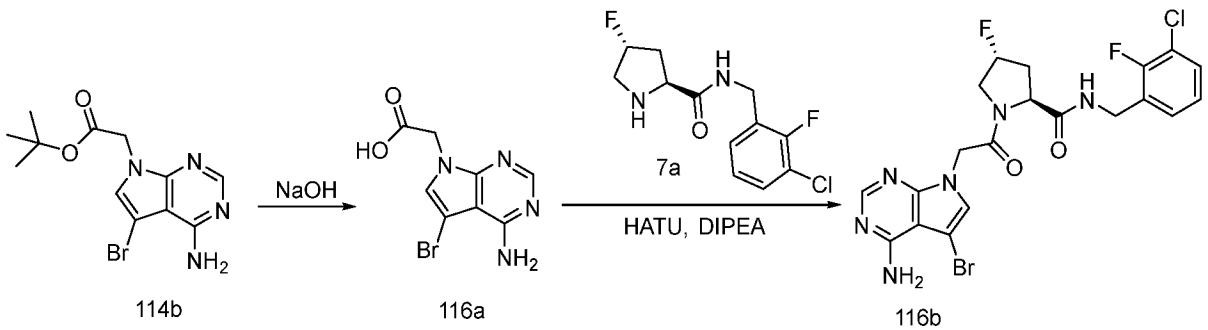
Стадия 3. Получение *трет*-бутил-3-(4-амино-7-(2-((2S,4R)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)бензилкарбамата (**115d**)

Соединение **115d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-5-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**115c**) (100 мг, 0,252 ммоль) в DMF (5 мл) с применением (2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**7a**) (83 мг, 0,302 ммоль), HATU (144 мг, 0,377 ммоль), DIPEA (0,175 мл, 1,006 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-50%] *трет*-бутил-3-(4-амино-7-(2-((2S,4R)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)бензилкарбамата (**115d**) (156 мг, выход 95%) в виде белого твердого вещества; МС (ЭР+): 654,3 (M+1).

Стадия 4: Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-(3-(аминометил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**115e**)

Соединение **115e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-3-(4-амино-7-(2-((2S,4R)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)бензилкарбамата (**115d**) (150 мг, 0,229 ммоль) в ДХМ (3 мл) с применением TFA (0,353 мл, 4,59 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 70 мин. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-(3-(аминометил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**115e**) (92 мг, выход 72%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 9,19 (t, *J* = 5,8 Гц) и 8,74 (t, *J* = 5,9 Гц) (2t, 1H), 8,53 – 8,40 (m, 4H, 3H D_2O способный к обмену), 7,66 – 7,35 (m, 6H), 7,30 – 7,14 (m, 1H), 7,02 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 5,66 – 5,15 (m, 3H), 4,96 – 3,88 (m, 7H), 2,59 – 2,41 (m, 1H), 2,23 – 1,89 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -121,29, -121,63, -175,96; МС (ЭР+): 554,2 (M+1); (ЭР-): 552,2 (M-1), 588,1 (M+Cl); анализ рассчитан для $C_{27}H_{26}ClF_2N_7O_2.2HCl.3H_2O$: C, 47,62; H, 5,03; Cl, 15,62; N, 14,40; найдено; C, 47,74; H, 4,94; Cl, 15,37; N, 14,30.

Схема 116



114b 116a 116b

Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-бром-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**116b**)

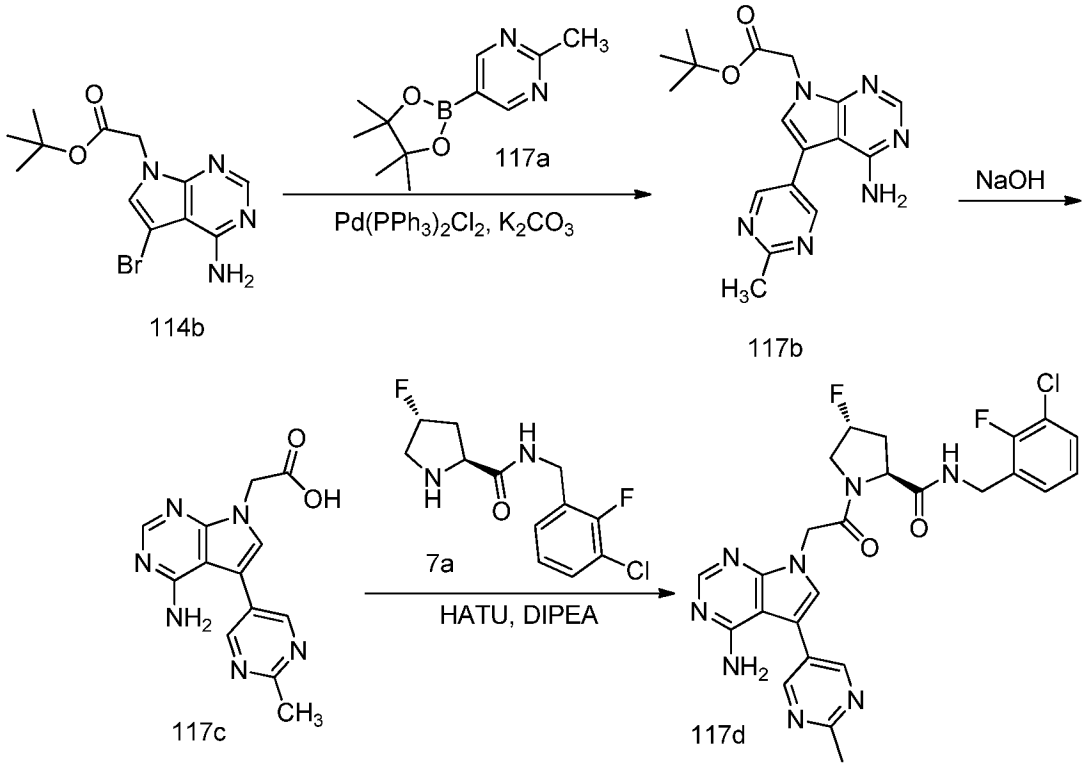
Стадия 1: Получение 2-(4-амино-5-бром-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**116a**)

Соединение **116a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из *трет*-бутил-2-(4-амино-5-бром-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**114b**) (200 мг, 0,611 ммоль) в ТГФ/MeOH (2,4 мл; соотношение 1:1) с применением 2 н. гидроксида натрия (0,367 мл, 0,734 ммоль) и перемешиванием в течение 1 ч. при к. т. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-амино-5-бром-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**116a**) (138 мг, выход 83%) в виде бледно-фиолетового твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,11 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,76 (s, 2H), 4,87 (s, 2H).

Стадия 2: Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-бром-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**116b**)

Соединение **116b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-5-бром-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**116a**) (50 мг, 0,184 ммоль) в DMF (5 мл) с применением (2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**7a**) (51 мг, 0,184 ммоль), HATU (105 мг, 0,277 ммоль), DIPEA (0,129 мл, 0,738 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-бром-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**116b**) (29 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 9,04 (t, J = 5,7 Гц) и 8,63 (t, J = 5,8 Гц) (2t,1H), 8,28 (s) и 8,26 (s) (2s, 1H), 7,83 (s, 3H, D_2O способный к обмену), 7,53 (s, 1H), 7,49 – 7,34 (m, 1H), 7,29 – 7,13 (m, 1H), 7,08 (td, J = 7,9, 1,1 Гц, 1H), 5,47 (d, J = 52,8 Гц, 1H), 5,31 – 5,02 (m, 2H), 4,84 – 3,73 (m, 5H), 2,43 (m, 1H), 2,19 – 1,85 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -121,32, -121,62, -176,08. МС (ЭР+): 527,0 (M+1); (ЭР-): 525,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{20}H_{18}BrClF_2N_6O_2$.HCl.1.5$H_2O$: C, 40,63; H, 3,75; N, 14,21; найдено: C, 40,70; H, 3,54; N, 13,95.

Схема 117



Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**117d**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**117b**)

Соединение **117b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 59, из *трет*-бутил-2-(4-амино-5-бром-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**114b**) (1 г, 3,06 ммоль) в диоксане (30 мл) с применением 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (**117a**) (673 мг, 3,06 ммоль; № CAS 1052686-67-5), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорида (322 мг, 0,458 ммоль), раствора карбоната калия (1,267 г, 9,17 ммоль) в воде (3,75 мл) и нагреванием при 100°C в течение 3 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-50%] *трет*-бутил-2-(4-амино-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**117b**) (375 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,72 (s, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,43 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,43 (s, 9H); МС (ЭР+): 341,1 (M+1).

Стадия 2: Получение 2-(4-амино-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**117c**)

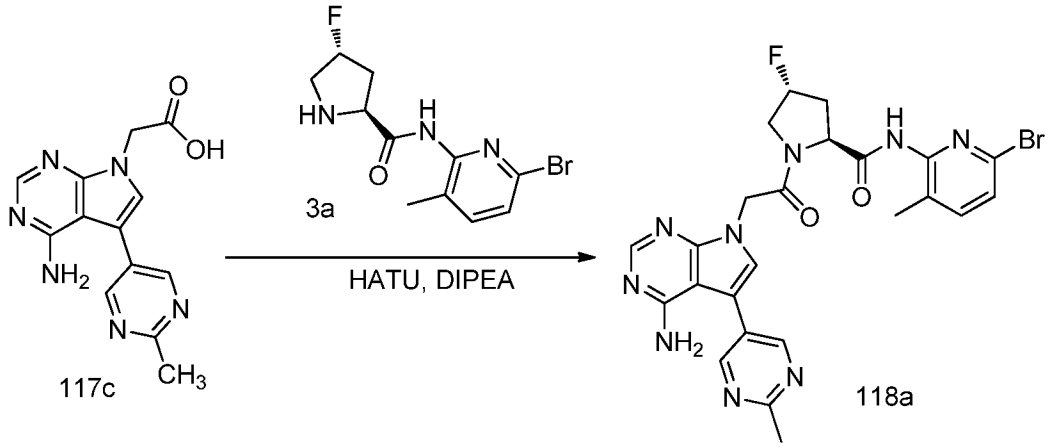
Соединение **117c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из *трет*-бутил-2-(4-амино-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**117b**) (350 мг, 1,028 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл; соотношение 1:1) с применением 2 н. гидроксида натрия (0,6 мл, 1,20 ммоль) и перемешиванием в течение 3 ч. при к. т. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-амино-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**117c**) (167 мг, выход 57%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,72 (s, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,43 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 2,66 (s, 3H); МС (ЭР+): 285,1 (M+1).

Стадия 3: Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**117d**)

Соединение **117d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**117c**) (50 мг, 0,176 ммоль) в DMF (3 мл) с применением (2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**7a**) (48,3 мг, 0,176 ммоль), HATU (100 мг, 0,264 ммоль), DIPEA (0,123 мл, 0,704 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**117d**) (67 мг, выход 70%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,22 и 8,75 (2t, J = 5,9 Гц, 1H, D_2O способный к обмену), 8,80 (s, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,40 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 7,73 и 7,72 (2s, 1H), 7,49 – 7,34 (m, 1H), 7,29 – 7,13 (m, 1H), 7,02 (td, J = 7,9, 1,1 Гц, 1H), 5,63 – 4,68 (m, 3H), 4,52 – 3,76 (m, 5H), 2,72 (s, 3H), 2,60 – 2,19 (m, 1H), 2,18 – 1,93 (m, 1H). ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6/D_2O) δ 8,80 (s, 2H), 8,48 и 8,46 (2s, 1H), 7,70 и 7,68 (2s, 1H), 7,49 – 7,33 (m, 1H), 7,28 – 7,13 (m, 1H), 7,04 (td, J = 7,9, 1,1 Гц, 1H), 5,63 – 5,15 (m, 3H), 4,52 – 3,84 (m, 5H), 2,73 (s, 3H), 2,52 – 2,25 (m, 1H), 2,23 – 1,90 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -121,30, -121,61, -176,09; МС (ЭР+): 541,2 (M+1); (ЭС-): 539,2

(M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{23}ClF_2N_8O_2.1.65HCl.3.75H_2O$: C, 44,91; H, 4,85; Cl, 14,05; N, 16,76; найдено: C, 45,01; H, 4,68; Cl, 14,10; N, 16,44.

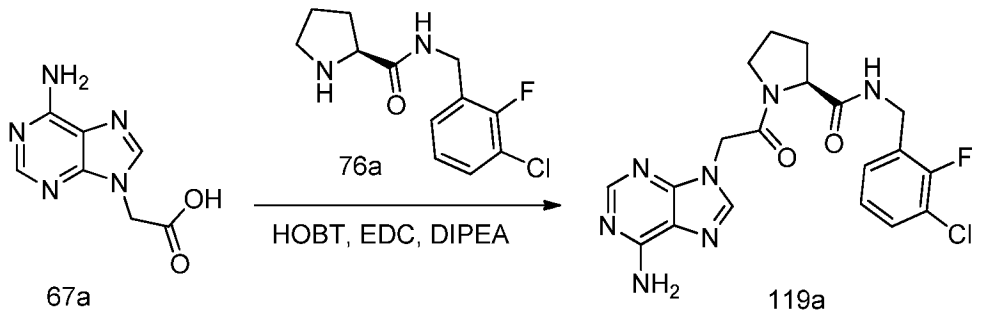
Схема 118



Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**118a**)

Соединение **118a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**117c**) (50 мг, 0,176 ммоль) в DMF (3 мл) с применением (2S,4R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**3a**) (53 мг, 0,176 ммоль), HATU (100 мг, 0,264 ммоль) и DIPEA (0,123 мл, 0,704 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**118a**) (37 мг, выход 37%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,92 и 10,50 (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,78 (s, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,32 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 7,78 и 7,71 (2s, 1H), 7,64 – 7,57 (m, 1H), 7,52 и 7,43 (2d, J = 7,9 Гц, 1H), 5,65 – 5,21 (m, 3H), 4,61 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 4,21 (dd, J = 21,7, 12,5 Гц, 1H), 3,94 (dd, J = 38,0, 12,6 Гц, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,34-2,06 (m, 1H), 2,03 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -176,04. МС (ЭС+): 568,1 (M+1); (ЭС-): 566,1 (M-1).

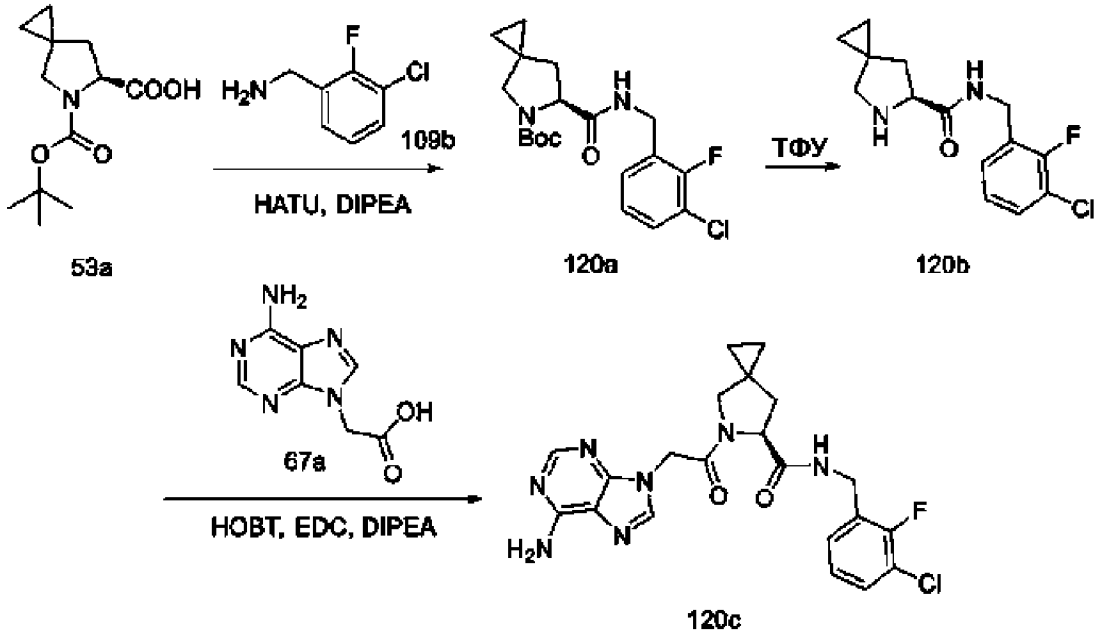
Схема 119



Получение (S)-1-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)пирролидин-2-карбоксамида (**119a**)

В смесь 2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)уксусной кислоты (**67a**) (50 мг, 0,259 ммоль) и (S)-N-(3-хлор-2-фторбензил)пирролидин-2-карбоксамида (**76a**) (66,4 мг, 0,259 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли 1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ол (HOBT) (17,49 мг, 0,129 ммоль), N1-((этилимино)метилен)-N3,N3-диметилпропан-1,3-диамина гидрохлорид (EDC) (99 мг, 0,518 ммоль), DIPEA (0,135 мл, 0,777 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (120 мл), промывали водой (2 x 30 мл), солевым раствором (30 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] с получением соли HCl (S)-1-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)пирролидин-2-карбоксамида (**119a**) (9 мг, выход 8%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,49 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,53 – 7,32 (m, 1H), 7,26 – 7,15 (m, 1H), 7,09 (td, J = 7,9, 1,0 Гц, 1H), 5,30 – 5,11 (m, 2H), 4,78 – 4,40 (m, 1H), 4,36 – 4,25 (m, 2H), 3,79 – 3,61 (m, 2H), 2,20 – 1,69 (m, 4H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -121,70; МС (ЭР+): 432,1 (M+1); (ЭС-): 430,1 (M-1), 466,1 (M+Cl).

Схема 120



Получение (S)-5-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамида (**120c**)

Стадия 1: Получение (S)-*трет*-бутил-6-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбоксилата (**120a**)

Соединение **120a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из (S)-5-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоновой кислоты (**53a**) (0,5 г, 2,072 ммоль) с применением (3-хлор-2-фторфенил)метанамина (**109b**) (0,331 мг, 2,072 ммоль), (HATU) (1,182 г, 3,11 ммоль), DIPEA (1,083

мл, 6,22 ммоль) в DMF (5 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), с элюированием с помощью EtOAc/MeOH в гексанах 0-100%] (S)-*трет*-бутил-6-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбоксилата (**120a**) в виде бледно-желтого геля (0,758 г, выход 96%); МС (ЭР+): 405,1 (M+Na).

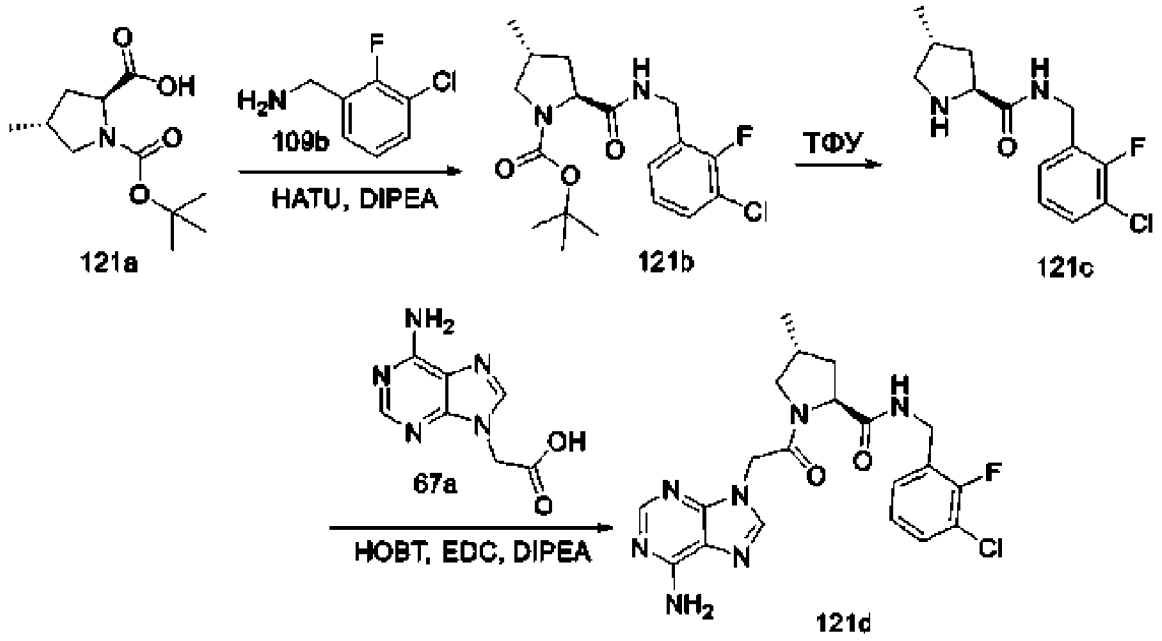
Стадия 2: Получение (S)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамида (**120b**)

Соединение **120b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из (S)-*трет*-бутил-6-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-5-азаспиро[2,4]гептан-5-карбоксилат (**120a**) (0,758 г, 1,980 ммоль) с применением TFA (0,763 мл, 9,90 ммоль) в ДХМ (6 мл) и перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [C18 (30 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] (S)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамида (**120b**) (0,535 г, выход 96%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,09 (t, *J* = 5,7 Гц, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,53 (ddd, *J* = 7,9, 7,2, 1,8 Гц, 1H), 7,34 (ddd, *J* = 7,7, 6,7, 1,8 Гц, 1H), 7,22 (td, *J* = 7,8, 1,1 Гц, 1H), 4,56 – 4,26 (m, 3H), 3,14 (s, 2H), 2,23 (dd, *J* = 13,0, 8,3 Гц, 1H), 1,90 (dd, *J* = 13,0, 7,3 Гц, 1H), 0,78 – 0,42 (m, 4H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -121,07; МС (ЭР+): 283,1 (M+Na).

Стадия 3: Получение (S)-5-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамида (**120c**)

Соединение **120c** получали согласно процедуре, указанной на схеме 119, из (S)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-5-азаспиро[2,4]гептан-6-карбоксамида (**120b**) (73,2 мг, 0,259 ммоль) в DMF (5 мл) с применением 2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)уксусной кислоты (**67a**) (50 мг, 0,259 ммоль), HOBT (17,49 мг, 0,129 ммоль), EDC (99 мг, 0,518 ммоль), DIPEA (0,180 мл, 1,035 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-100 %] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (S)-5-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамида (**120c**) (11 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,94 и 8,64 (2t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,37 и 8,32 (2s, 1H), 7,57 – 7,35 (m, 1H), 7,31 – 7,15 (m, 1H), 7,10 (td, *J* = 7,9, 1,1 Гц, 1H), 5,37 – 5,11 (m, 2H), 4,92 – 4,18 (m, 3H), 3,83 – 3,16 (m, 2H), 2,28 (dd, *J* = 12,7, 8,7 Гц, 1H), 1,88 – 1,61 (m, 1H), 0,76 – 0,29 (m, 4H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -121,60; МС (ЭР+): 458,1 (M+1); (ЭС-): 456,1 (M-1), 492,1 (M+Cl).

Схема 121



Получение (2S,4R)-1-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**121d**)

Стадия 1: Получение (2S,4R)-*трет*-бутил-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (**121b**)

Соединение **121b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 5, из (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты (**121a**) (0,4 г, 1,745 ммоль; № CAS 364750-80-1) с применением (3-хлор-2-фторфенил)метанамина (**109b**) (0,658 мл, 5,23 ммоль; № CAS 72235-55-3), HATU (995 мг, 2,62 ммоль), DIPEA (0,912 мл, 5,23 ммоль) в DMF (5 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), с элюированием с помощью EtOAc/MeOH (соотношение 9:1) в гексанах из 0-100%] (2S,4R)-трет-бутил-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (**121b**) в виде белого твердого вещества (0,55 г, выход 85%); МС (ЭР+): 393,1 (M+Na).

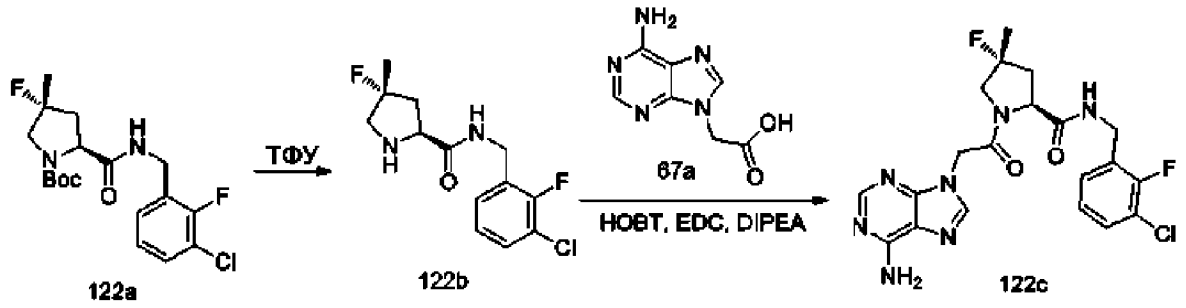
Стадия 2. Получение (2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**121c**)

Соединение **121c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из (2S,4R)-трет-бутил-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (**121b**) (0,55 г, 1,483 ммоль) с применением TFA (1,143 мл, 14,83 ммоль) в ДХМ (6 мл) и перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [C18 (30 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] (2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**121c**) (0,34 г, выход 85%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 9,15 (t, *J* = 5,7 Гц, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,52 (ddd, *J* = 8,9, 7,2, 1,8 Гц, 1H), 7,39 – 7,29 (m, 1H), 7,22 (td, *J* = 7,9, 1,1 Гц, 1H), 4,42 (d, *J* = 5,7 Гц, 2H), 4,32 (s, 1H), 3,47 – 3,36 (m, 1H), 2,87 – 2,64 (m, 1H), 2,29 (h, *J* = 7,2 Гц, 1H), 2,12 – 1,99 (m, 1H), 1,99 – 1,79 (m, 1H), 1,02 (d, *J* = 6,7 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -121,13; МС (ЭР+): 271,1 (M+1).

Стадия 3: Получение (2S,4R)-1-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**121d**)

Соединение **121d** получали согласно процедуре, указанной на схеме 119, из (2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**121c**) (70,1 мг, 0,259 ммоль) в DMF (5 мл) с применением 2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)уксусной кислоты (**67a**) (50 мг, 0,259 ммоль) HOBT (17,49 мг, 0,129 ммоль), EDC (99 мг, 0,518 ммоль), DIPEA (0,180 мл, 1,035 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (15 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**121d**) (11 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,89 и 8,52 (2t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,35 и 8,33 (2s, 1H), 8,25 и 8,22 (2s, 1H), 7,53 – 7,33 (m, 1H), 7,21 (td, J = 7,2, 6,5, 1,9 Гц, 1H), 7,09 (td, J = 7,9, 1,0 Гц, 1H), 5,20 (q, J = 17,0 Гц, 2H), 4,79 – 4,16 (m, 3H), 3,92 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 3,73 – 3,56 (m, 1H), 3,22 (t, J = 9,3 Гц, 1H), 2,04 – 1,91 (m, 1H), 1,86 – 1,68 (m, 1H), 1,07 и 1,01 (2d, J = 6,4 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -121,70; МС (ЭР+): 446,1 (M+1), 468,1(M+Na); (ЭР-): 444,1 (M-1), 480,1 (M+Cl).

Схема 122



Получение (2S,4R)-1-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**122c**)

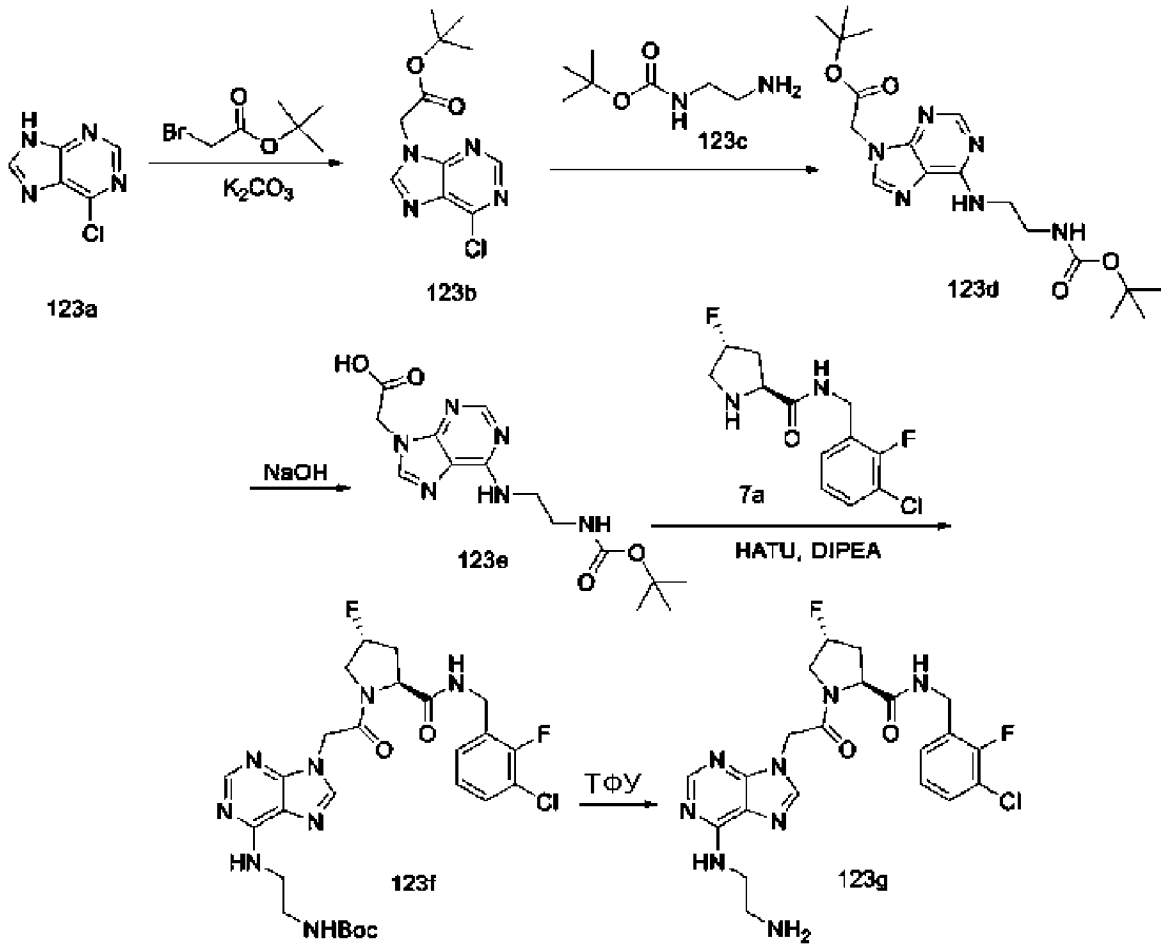
Стадия 1: Получение (2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**122b**)

Соединение **122b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из (2S,4R)-*трет*-бутил-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-фтор-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (**122a**) [(700 мг, 1,800 ммоль); получено согласно процедуре, указанной Altmann, Eva; et al., PCT Int. Appl. (2012), WO 2012093101 A1 20120712] с применением TFA (0,693 мл, 9,0 ммоль) в ДХМ (7 мл) и перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [C18 (30 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] (2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**122b**) (449 мг, выход 86%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,23 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 7,53 (ddd, J = 8,0, 7,2, 1,8 Гц, 1H), 7,35 (ddd, J = 7,8, 6,7, 1,8 Гц, 1H), 7,23 (td, J = 7,9, 1,1 Гц, 1H), 4,53 – 4,32 (m, 3H), 3,60 – 3,22 (m, 3H), 2,66 (td, J = 14,3, 7,5 Гц, 1H), 2,20 – 1,92 (m, 1H), 1,54 (d, J = 21,3 Гц, 3H); МС (ЭР+): 289,1 (M+1).

Стадия 2: Получение (2S,4R)-1-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**122c**)

Соединение **122c** получали согласно процедуре, указанной на схеме 119, из (2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**122b**) (75 мг, 0,259 ммоль) в DMF (5 мл) с применением 2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)уксусной кислоты (**67a**) (50 мг, 0,259 ммоль), HOBT (17,49 мг, 0,129 ммоль), EDC (99 мг, 0,518 ммоль), DIPEA (0,180 мл, 1,035 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-100 %] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (15 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**122c**) (11 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,06 и 8,67 (2t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,57 – 7,37 (m, 1H), 7,25 – 7,13 (m, 1H), 7,07 (td, J = 7,9, 1,1 Гц, 1H), 5,45 – 5,03 (m, 2H), 4,92 – 3,57 (m, 5H), 2,44 (m, 1H), 2,14 – 1,82 (m, 1H), 1,55 (d, J = 21,1, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -121,65, -139,64; МС (ЭР+): 464,1 (M+1), 486,1(M+Na); (ЭР-): 462,1 (M-1), 498,1 (M+Cl).

Схема 123



Получение (2S,4R)-1-(2-(6-((2-аминоэтил)амино)-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**123g**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-2-(6-хлор-9H-пурин-9-ил)ацетата (**123b**)

Соединение **123b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 6-хлор-9H-пурина (**123a**) (8 г, 51,8 ммоль; № CAS 87-42-3) в ацетонитриле (400 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (11,46 мл, 78 ммоль), K_2CO_3 (14,31 г, 104 ммоль) и нагреванием при 65°C в течение 48 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (120 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-100%] *трет*-бутил-2-(6-хлор-9H-пурин-9-ил)ацетата (**123b**) (8,89 г, выход 64%) в виде грязно-белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 1,42 (s, 9H); МС (ЭР+): 269,10 (M+1).

Стадия 2: Получение *трет*-бутил-2-(6-((2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)-9H-пурин-9-ил)ацетата (**123d**)

Смесь *трет*-бутил-2-(6-хлор-9H-пурин-9-ил)ацетата (**123b**) (0,699 г, 2,6 ммоль) и *трет*-бутил-2-аминоэтилкарбамата (**123c**) (0,961 г, 6,0 ммоль; № CAS 57260-73-8) в EtOH (20 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-100%] с получением *трет*-бутил-2-(6-((2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)-9H-пурин-9-ил)ацетата (**123d**) (1,02 г, выход 100%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,20 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,17 (q, J = 6,1 Гц, 2H), 1,39 (d, J = 16,4 Гц, 18H); МС (ЭР+): 393,20 (M+1).

Стадия 3: Получение 2-(6-((2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)-9H-пурин-9-ил)уксусной кислоты (**123e**)

В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-2-(6-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)-9H-пурин-9-ил)ацетата (**123d**) (1,02 г, 2,60 ммоль) в ТГФ (3,00 мл) и MeOH (3,00 мл) добавляли 2 н. гидроксид натрия (1,5 мл, 3,00 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Это обеспечило получение после обработки 2-(6-(2-(*трет*-бутоксикарбониламино)этиламино)-9H-пурин-9-ил)уксусной кислоты (**123e**) (735 мг, выход 84%); МС (ЭР+): 337,20 (M+1).

Стадия 4. Получение *трет*-бутил-(2-((9-(2-((2S,4R)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-9H-пурин-6-ил)амино)этил)карбамата (**123f**)

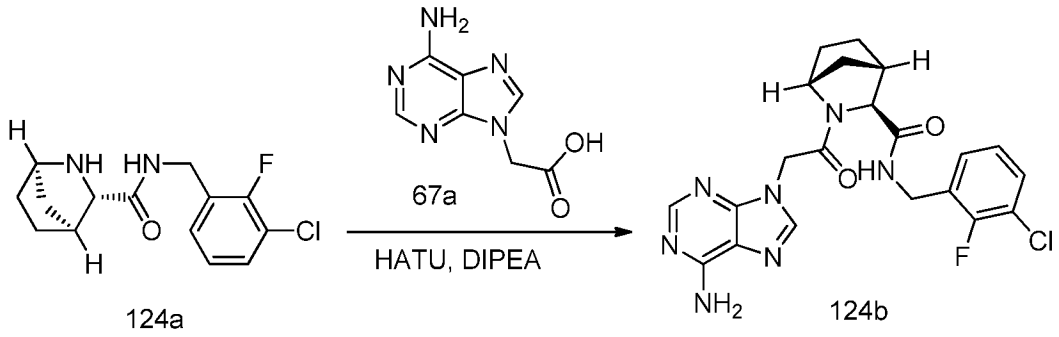
Соединение **123f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(6-((2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)-9H-пурин-9-ил)уксусной кислоты (**123e**) (100 мг, 0,297 ммоль) в DMF (2 мл) с применением (2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**7a**) (82 мг, 0,297 ммоль), HATU (170 мг, 0,446 ммоль), DIPEA (0,207 мл, 1,189 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-100%] соли HCl *трет*-бутил-(2-((9-(2-((2S,4R)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-9H-пурин-6-ил)амино)этил)карбамата (**123f**) (102 мг, выход 58%) в виде белого твердого вещества; МС (ЭР+): 593,2 (M+1).

Стадия 5: Получение (2S,4R)-1-(2-(6-((2-аминоэтил)амино)-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**123g**)

Соединение **123g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-(2-((9-(2-((2S,4R)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-9H-пурин-6-ил)амино)этил)карбамата (**123f**) (100 мг, 0,169 ммоль) в ДХМ (2,5 мл) с применением TFA (0,260 мл, 3,37 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 70 мин. Это обеспечило получение после обработки и очистки

посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(6-((2-аминоэтил)амино)-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**123g**) (65 мг, выход 78%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,26 и 8,82 (2t, J = 5,9 Гц, 1H, D_2O способный к обмену), 8,38 (d, J = 11,2 Гц, 2H, 1H D_2O способный к обмену), 8,20 (s, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 7,53 – 7,35 (m, 1H), 7,35 – 7,13 (m, 1H), 7,05 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 5,67 – 5,10 (m, 3H), 4,95 – 3,94 (m, 5H), 3,87 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,62 – 2,53 (m, 1H), 2,18 – 1,80 (m, 1H).^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -121,70, -176,23; МС (ЭР+): 493,1 (M+1); (ЭС-): 491,2 (M-1), 527,1 (M+Cl). анализ рассчитан для $C_{21}H_{23}ClF_2N_8O_2$.1.875HCl.2H_2O: C, 42,23; H, 4,87; Cl, 17,06; N, 18,76; найдено: C, 42,28; H, 4,81; Cl, 16,88; N, 18,54.

Схема 124

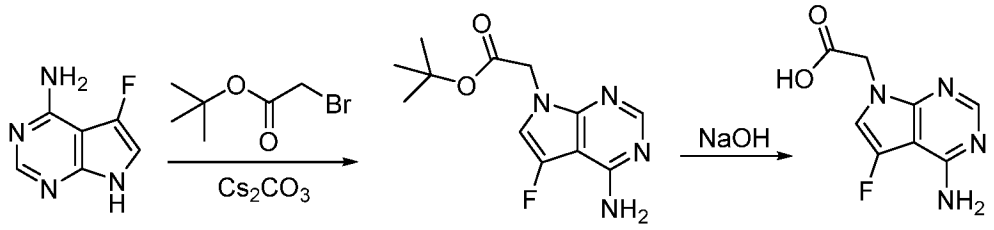


124a 124b

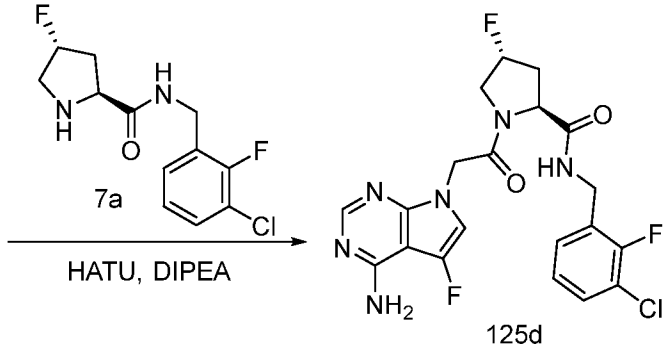
Получение (1R,3S,4S)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксамида (**124b**)

Соединение **124b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из (1R,3S,4S)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксамида (**124a**) (143 мг, 0,505 ммоль; получено согласно процедуре, указанной McDonald, Andrew; Qian, Shawn в PCT Int. Appl. (2018), WO 2018229543 A2 20181220) в DMF (1,5 мл) с применением 2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)уксусной кислоты (**67a**) (65 мг, 0,337 ммоль), HATU (192 мг, 0,505 ммоль), DIPEA (0,293 мл, 1,683 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,4S)-2-(2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксамида (**124b**) (73 мг, выход 47%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 8,98 (t, J = 5,8 Гц) и 8,56 (t, J = 5,9 Гц) (2t, 1H, D_2O способный к обмену), 8,49 (s) и 8,47 (s) (2s, 1H), 8,43 (s) и 8,35 (s), (2s, 1H), 7,51 – 7,03 (m, 3H), 5,46 (d, J = 17,0 Гц, 1H), 5,10 (d, J = 16,9 Гц, 1H), 4,79 – 4,16 (m, 3H), 3,84 (s, 1H), 2,58 (s, 1H), 1,99 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 1,88 – 1,21 (m, 5H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -121,38, -121,65. МС (ЭС+): 458,1 (M+1); (ЭС-): 456,7 (M-1); анализ рассчитан для $C_{21}H_{21}ClFN_7O_2$.HCl.2.25H_2O: C, 47,16; H, 4,99; Cl, 13,26; N, 18,33; найдено: C, 47,34; H,4,76; Cl, 13,09; N, 18,16.

Схема 125



125a 125b 125c



125d

Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**125d**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**125b**)

Соединение **125b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**125a**) (0,5 г, 3,29 ммоль; № CAS 1080467-52-2) в DMF (15 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,510 мл, 3,45 ммоль), Cs_2CO_3 (1,285 г, 3,94 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 1,5 ч. Это обеспечило получение после обработки *трет*-бутил-2-(4-амино-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**125b**) (0,75 г, выход 86%) в виде грязно-белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,05 (s, 1H), 7,13 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,99 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 1,41 (s, 9H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -168,96; МС (ЭР+): 267,10 (M+1).

Стадия 2: Получение 2-(4-амино-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**125c**)

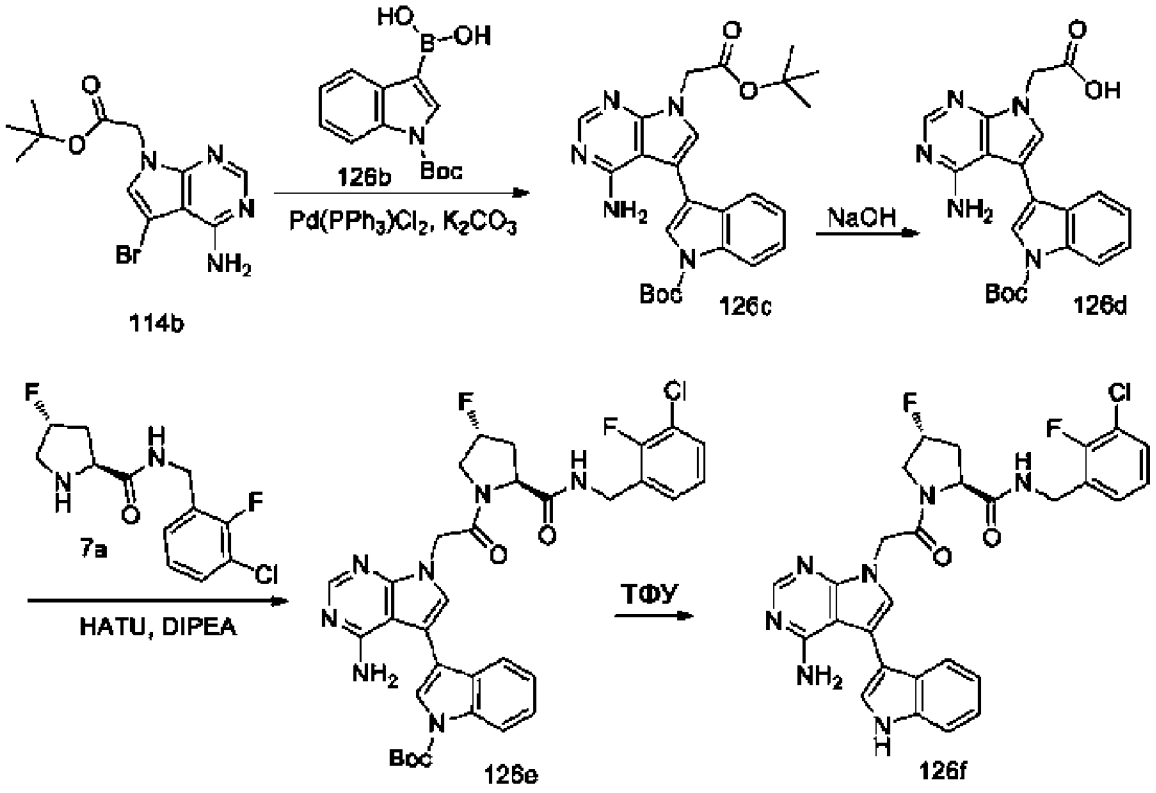
Соединение **125c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из *трет*-бутил-2-(4-амино-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**125b**) (720 мг, 2,70 ммоль) в ТГФ/MeOH (10 мл; соотношение 1:1) с применением 2 н. гидроксида натрия (1,487 мл, 2,97 ммоль) и перемешиванием реакционной смеси в течение 1,5 ч. при к. т. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-амино-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**125c**) (515 мг, выход 91%) в виде бледно-фиолетового твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,05 (s, 1H), 7,14 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,99 (s, 2H), 4,83 (s, 2H); МС (ЭР+): 211,1 (M+1).

Стадия 3: Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**125d**)

Соединение **125d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**125c**) (50 мг, 0,238 ммоль) в DMF (2 мл) с применением соли HCl (2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**7a**) (74 мг, 0,238 ммоль), HATU (113 мг, 0,297 ммоль), DIPEA (0,166 мл, 0,952 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель

(24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**125d**) (59 мг, выход 53%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,19 (t, J = 5,7 Гц) и 8,75 (t, J = 5,9 Гц) (2t, 1H, D_2O способный к обмену), 8,87 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,35 (s, 1H), 7,48 – 7,33 (m, 2H), 7,29 – 7,21 (m, 1H), 7,06 (td, J = 7,9, 1,1 Гц, 1H), 5,59 – 5,36 (m, 1H), 5,29 (d, J = 17,0 Гц, 1H), 5,12 (d, J = 16,9 Гц, 1H), 4,48 – 3,76 (m, 5H), 2,50 – 2,38 (m, 1H), 2,22 – 1,90 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -121,33, -121,64, -165,54, -176,28; МС (ЭР+): 467,0 (M+1); рассчитано для $C_{20}H_{18}ClF_3N_6O_2.(H_2O).(HCl)$: C, 46,08; H, 4,06; Cl, 13,60; N, 16,12; найдено: C, 45,98; H, 3,98; Cl, 13,26; N, 15,77.

Схема 126



Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-(1H-индол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**126f**)

Стадия 1. Получение *трет*-бутил-3-(4-амино-7-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (**126c**)

Соединение **126c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 59, из *трет*-бутил-2-(4-амино-5-бром-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**114b**) (290 мг, 0,886 ммоль) в диоксане (8 мл) с применением (1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1H-индол-3-ил)бороновой кислоты (**126b**) (231 мг, 0,886 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорида (93 мг, 0,133 ммоль), раствора карбоната калия (368 мг, 2,66 ммоль) в воде (1 мл) и нагреванием при 100°C в течение 4 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-

80 в ДХМ из 0-50%] *трет*-бутил-3-(4-амино-7-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (**126c**) (165 мг, выход 40%) в виде желтого твердого вещества; МС (ЭР+): 464,2 (M+1).

Стадия 2: Получение 2-(4-амино-5-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1H-индол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**126d**)

Соединение **126d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из *трет*-бутил-3-(4-амино-7-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (**126c**) (160 мг, 0,345 ммоль) в ТГФ/MeOH (1,26 мл; соотношение 1:1) с применением 2 н. гидроксида натрия (0,190 мл, 0,380 ммоль) и перемешиванием в течение 1,5 ч. при к. т. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-амино-5-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1H-индол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**126d**) (97 мг, выход 69%) в виде бледно-желтого твердого вещества; МС (ЭР+): 408,1 (M+1).

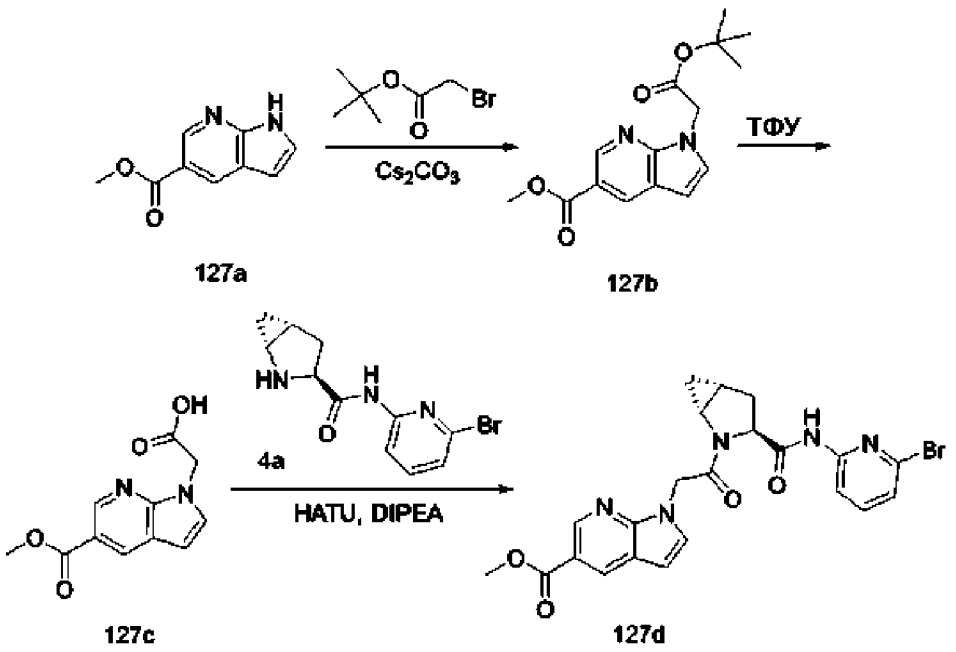
Стадия 3: Получение *трет*-бутил-3-(4-амино-7-(2-((2S,4R)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (**126e**)

Соединение **126e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-5-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1H-индол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**126d**) (60 мг, 0,147 ммоль) в DMF (2 мл) с применением соли HCl (2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**7a**) (45,8 мг, 0,147 ммоль), HATU (70 мг, 0,184 ммоль), DIPEA (0,103 мл, 0,589 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] *трет*-бутил-3-(4-амино-7-(2-((2S,4R)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (**126e**) (40 мг, выход 41%) в виде белого твердого вещества; МС (ЭР+): 664,2 (M+1).

Стадия 4: Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-(1H-индол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**126f**)

Соединение **126f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-3-(4-амино-7-(2-((2S,4R)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (**126e**) (39 мг, 0,059 ммоль) в ДХМ (1 мл) с применением TFA (0,090 мл, 1,175 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 4 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г) с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-(1H-индол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**126f**) (15 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 11,45 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 9,08 (t, J = 5,7 Гц) и 8,64 (t, J = 5,9 Гц) (2t, 1H), 8,36 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 7,56 – 7,30 (m, 6H, 2H D_2O способный к обмену), 7,30 – 7,23 (m, 1H), 7,23 – 7,08 (m, 2H), 7,02 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 6,92 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 5,55 – 5,02 (m, 3H), 4,41 – 3,74 (m, 5H), 2,78 - 2,37 (m, 1H), 2,18 – 1,84 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -121,29, -121,68, -176,38; МС (ЭР+): 564,2 (M+1).

Схема 127



Получение метил-1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксилата (**127d**)

Стадия 1. Получение метил-1-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксилата (**127b**)

Соединение **127b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксилата (**127a**) (0,5 г, 2,84 ммоль; № CAS 849067-96-5) в DMF (15 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,419 мл, 2,84 ммоль), Cs_2CO_3 (1,110 г, 3,41 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 1,5 ч. Это обеспечило получение после обработки метил-1-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксилата (**127b**) (746 мг, выход 91%) в виде грязно-белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,82 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,58 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,68 (d, *J* = 3,6 Гц, 1H), 6,68 (d, *J* = 3,6 Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); МС (ЭР+): 235,00 (M+1).

Стадия 2: Получение 2-(5-(метоксикарбонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (**127c**)

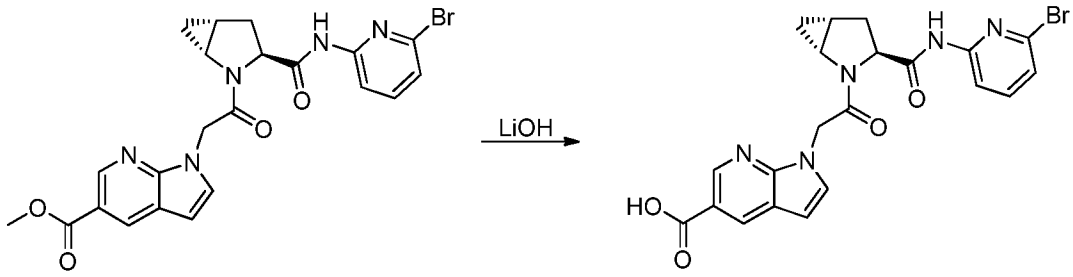
Соединение **127c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из метил-1-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксилата (**127b**) (400 мг, 1,378 ммоль) в ДХМ (8 мл) с применением TFA (1,582 мл, 20,67 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(5-(метоксикарбонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (**127c**) (470 мг, выход 98%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,82 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,58 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,69 (d, *J* = 3,6 Гц, 1H), 6,67 (d, *J* = 3,6 Гц, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,89 (s, 3H); МС (ЭР+): 235,10 (M+1).

Стадия 3: Получение метил-1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксилата (**127d**)

Соединение **127d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(5-(метоксикарбонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (**127c**) (75 мг, 0,215 ммоль) в DMF (2 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида

(**4a**) (68,6 мг, 0,215 ммоль), HATU (123 мг, 0,323 ммоль), DIPEA (0,188 мл, 1,077 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] метил-1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксилата (**127d**) (95 мг, выход 89%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,78 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,82 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,56 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,72 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,64 (d, *J* = 3,6 Гц, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,66 (d, *J* = 3,6 Гц, 1H), 5,57 (d, *J* = 17,1 Гц, 1H), 5,31 (d, *J* = 17,0 Гц, 1H), 4,44 (dd, *J* = 9,0, 5,5 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,79 (ddd, *J* = 7,4, 5,5, 2,3 Гц, 1H), 2,39 – 2,11 (m, 2H), 1,89 (tt, *J* = 6,5, 3,7 Гц, 1H), 1,03 (dt, *J* = 8,8, 5,4 Гц, 1H), 0,70 (td, *J* = 5,2, 2,3 Гц, 1H); МС (ЭР+): 497,9 (M+1), 519,9 (M+Na); (ЭР-): 496,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{22}H_{20}BrN_5O_4.1.75H_2O$: C, 49,87; H, 4,47; N, 13,22; найдено: C, 49,80; H, 4,09; N, 13,01.

Схема 128

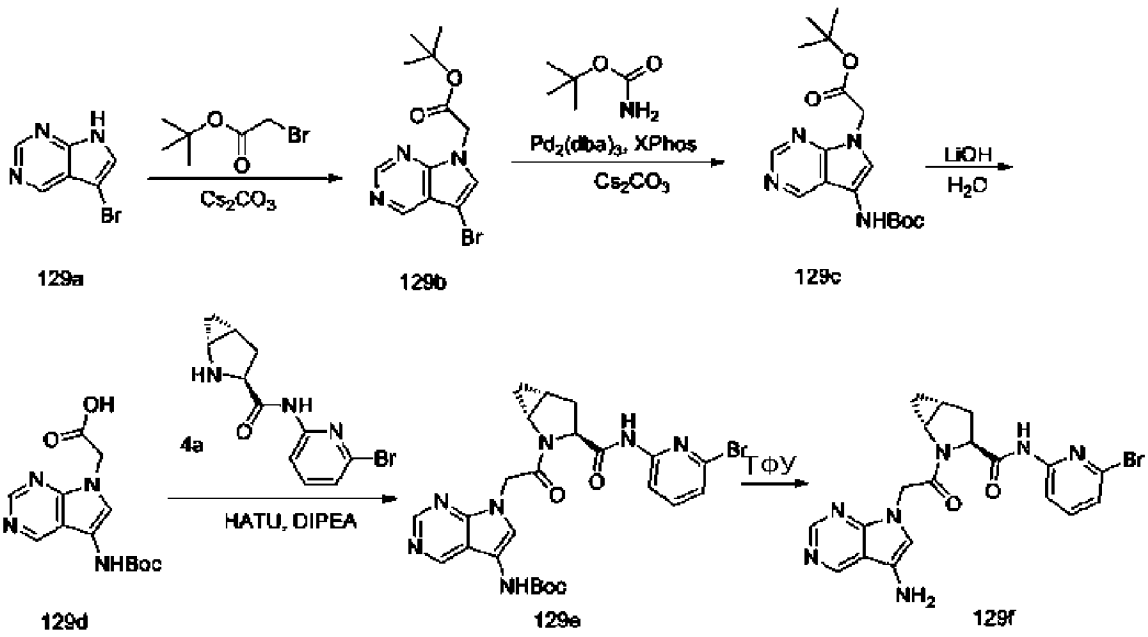


127d 128a

Получение 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (**128a**)

Соединение **128a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из метил-1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксилата (**127d**) (67 мг, 0,134 ммоль) в ТГФ (0,8 мл), ацетонитриле (0,4 мл) и воде (2 мл) с применением 1 н. водного раствора моногидрата гидроксида лития (0,403 мл, 0,403 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (**128a**) (6 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, дихлорметан-d_4) δ 8,96 – 8,84 (m, 2H), 8,02 (dd, *J* = 12,4, 8,6 Гц, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,25 (dt, *J* = 7,5, 3,4 Гц, 1H), 6,86 (dt, *J* = 5,9, 3,1 Гц, 1H), 5,76 – 5,36 (m, 2H), 4,53 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 3,77 (m, 1H), 2,43 (q, *J* = 6,0, 4,2 Гц, 1H), 2,13 – 1,80 (m, 2H), 1,27 – 1,11 (m, 1H), 1,03 – 0,76 (m, 1H); МС (ЭР+): 483,9 (M+1), 505,9 (M+Na); (ЭР-): 481,9 (M-1).

Схема 129



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(5-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**129f**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-2-(5-бром-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**129b**)

Соединение **129b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 5-бром-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (**129a**) (1 г, 5,05 ммоль; № CAS 175791-49-8) в DMF (25 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,784 мл, 5,30 ммоль), Cs_2CO_3 (1,974 г, 6,06 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 1,5 ч. Это обеспечило получение после обработки *трет*-бутил-2-(5-бром-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**129b**) (1,54 г, выход 98%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,96 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 1,42 (s, 9H); МС (ЭР+): 312,00 (M+1).\

Стадия 2: Получение *трет*-бутил-2-(5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**129c**)

Соединение **129c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 17, из *трет*-бутил-2-(5-бром-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**129b**) (500 мг, 1,602 ммоль) в толуоле (30 мл) с применением XPhos (153 мг, 0,320 ммоль), трет-бутил-карбамата (563 мг, 4,81 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (147 мг, 0,160 ммоль), карбоната цезия (522 мг, 1,602 ммоль) и нагреванием при 95°C в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки *трет*-бутил-2-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**129c**) (29 мг, выход 5%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,42 (s, 9H); МС (ЭР+): 349,20 (M+1).

Стадия 3: Получение 2-(5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**129d**)

Соединение **129d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из *трет*-бутил-2-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**129c**) (80 мг, 0,23 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл) с применением 1 н. водного раствора гидрата гидроксида лития (1,148 мл, 1,148 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 15 ч. Это обеспечило получение после обработки 2-(5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**129d**) (62 мг, выход 92%); ^{1}H

ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 1,52 (s, 9H); МС (ЭР+): 293,10 (M+1).

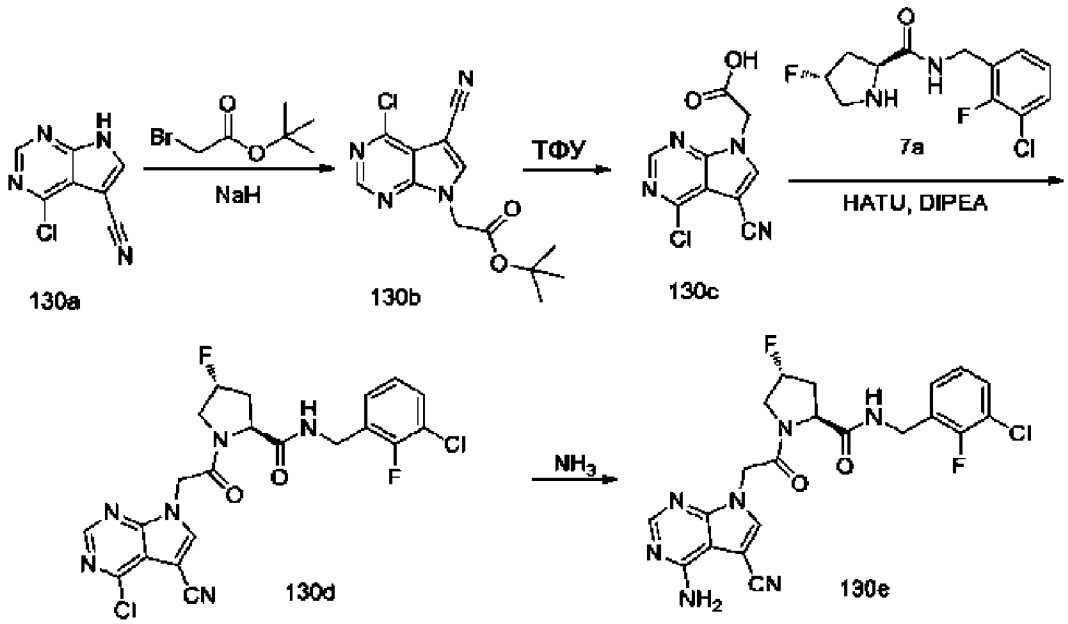
Стадия 4: Получение *трет*-бутил-(7-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)карбамата (**129e**)

Соединение **129e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**129d**) (50 мг, 0,171 ммоль) в DMF (1 мл) с применением соли TFA (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (74,5 мг, 0,188 ммоль), HATU (98 мг, 0,257 ммоль), DIPEA (0,149 мл, 0,855 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 4 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] *трет*-бутил-(7-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)карбамата (**129e**) (85 мг, выход 89%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,72 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,33 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,47 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 5,20 (d, J = 17,0 Гц, 1H), 4,47 – 4,33 (m, 1H), 3,75 (s, 1H), 2,34 – 2,11 (m, 2H), 1,89 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,03 (t, J = 9,3 Гц, 1H), 0,72 (s, 1H); МС (ЭР+): 556,20 (M+1).

Стадия 5: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(5-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**129f**)

Соединение **129f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-(7-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)карбамата (**129e**) (80 мг, 0,144 ммоль) в ДХМ (0,8 мл) с применением TFA (0,222 мл, 2,88 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(5-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**129f**) (59 мг, выход 90%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,80 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,34 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,65 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 5,34 (d, J = 17,0 Гц, 1H), 4,45 (dd, J = 9,0, 5,4 Гц, 1H), 3,78 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 1,90 (p, J = 6,7 Гц, 1H), 1,04 (m, 1H), 0,73 (m, 1H). МС (ЭР+): 456,1 (M+1); (ЭР-): 454,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{19}H_{18}BrN_7O_2$ 2.25H_2O.2.25HCl: C, 39,42; H, 4,31; Cl, 13,78; N, 16,94; найдено: C, 39,7; H, 4,28; Cl, 13,43; N, 16,71.

Схема 130



Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-циано-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**130e**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-2-(4-хлор-5-циано-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**130b**)

Соединение **130b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбонитрила (**130a**) (2 г, 11,20 ммоль; № CAS 24391-41-1) в DMF (50 мл) с применением гидрида натрия (0,538 г, 13,44 ммоль), *трет*-бутил-2-бромацетата (1,986 мл, 13,44 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 19 ч. Это обеспечило получение после обработки *трет*-бутил-2-(4-хлор-5-циано-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**130b**) (2,005 г, выход 61%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,86 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 1,41 (s, 9H); МС (ЭР+): 293,05 (M+1).

Стадия 2: Получение 2-(4-хлор-5-циано-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**130c**)

Соединение **130c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-хлор-5-циано-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**130b**) (1,98 г, 6,76 ммоль) в ДХМ (60 мл) с применением TFA (5,21 мл, 67,6 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 20 ч. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-хлор-5-циано-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**130c**) (2,38 г) в виде грязно-белого твердого вещества, которое использовали как таковое для следующей стадии.

Стадия 3: Получение (2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-1-(2-(4-хлор-5-циано-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**130d**)

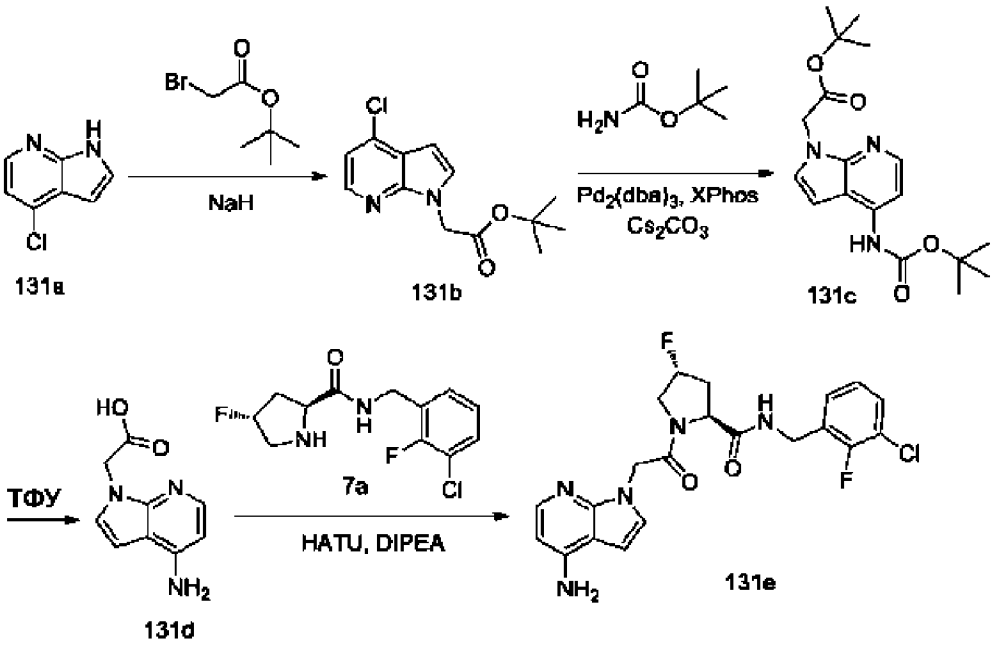
Соединение **130d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-хлор-5-циано-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**130c**) (516 мг, 2,182 ммоль) в DMF (30 мл) с применением (2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**7a**) (472 мг, 1,718 ммоль), HATU (1307 мг, 3,44 ммоль), DIPEA (1110 мг, 8,59 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 21 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, с элюированием с помощью MeOH:EtOAc (1:9) в гексанах] (2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-1-(2-(4-хлор-5-циано-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**130d**) (155 мг, 18%) в

виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 9,03 (t) & 8,67 – 8,57 (m) (2H), 8,82 и 8,80 (2s, 1H),7,54 – 7,32 (m, 1H), 7,26 – 7,12 (m, 1H), 7,09 – 6,97 (m, 1H), 5,68 – 5,18 (m, 3H), 4,97 – 3,71 (m, 5H), 2,61 – 2,35 (m, 1H), 2,21 – 1,92 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ -121,32 и -121,57 (1F), -176,13 и -176,41 (1F) МС (ЭР+): 493,10 и 495,00 (M+1).

Стадия 4: Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-циано-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**130e**)

В раствор (2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-1-(2-(4-хлор-5-циано-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**130d**) (100 мг, 0,203 ммоль) в диоксане (4 мл) добавляли гидроксид аммония (3,84 мл, 56,8 ммоль) и нагревали при 85^{O}C в герметичной пробирке в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии [силикагель, с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-5%] с получением (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-циано-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**130e**) (37 мг, выход 39%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 9,02 и 8,60 (2t, J = 5,9 Гц, 1H, D_2O способный к обмену), 8,18 и 8,17 (2s, 1H), 8,10 и 8,07 (2s, 1H), 7,53 – 7,33 (m, 1H), 7,27 – 7,13 (m, 1H), 7,10 – 7,01 (m, 1H), 6,86 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 5,60 – 5,36 (m, 1H), 5,32 – 5,02 (m, 2H), 4,93 – 3,58 (m, 5H), 2,62-2,34 (m, 1H), 2,31 – 1,85 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ -121,36 и -121,64, -176,12 и -176,39; МС (ЭР+): 474,10 (M+1); МС (ЭР-): 472,60 (M-1).

Схема 131



Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**131e**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-2-(4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)ацетата (**131b**)

Соединение **131b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (**131a**) (1 г, 6,55 ммоль; № CAS 55052-28-3) в DMF (25 мл) с применением гидрида натрия (0,315 г, 7,86 ммоль), *трет*-бутил-2-бромацетата (1,162 мл, 7,86 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 14 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-85%] *трет*-бутил-2-(4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)ацетата (**131b**) (1,45 г, выход 83%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,21 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 6,56 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,05 (s, 2H), 1,40 (s, 9H); МС (ЭР+): 267,10 и 269,10 (M+1).

Стадия 2: Получение *трет*-бутил-2-(4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)ацетата (**131c**)

Соединение **131c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 17, из (*трет*-бутил-2-(4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)ацетата (**131b**) (1 г, 3,75 ммоль) в толуоле (30 мл) с применением XPhos (0,179 г, 0,375 ммоль), трет-бутил-карбамата (0,659 г, 5,62 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (0,172 г, 0,187 ммоль), карбоната цезия (1,222 г, 3,75 ммоль) и нагреванием при 90°C в течение 19 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной флэш-хроматографии [силикагель, EtOAc в гексане из 0 - 14%, затем 33%] *трет*-бутил-2-(4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)ацетата (**131c**) (1,145 г, выход 88%) в виде желтой смолы; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,72 (s, 1H), 8,05 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 4,94 (s, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,40 (s, 9H); МС (ЭР+): 348,20 (M+1).

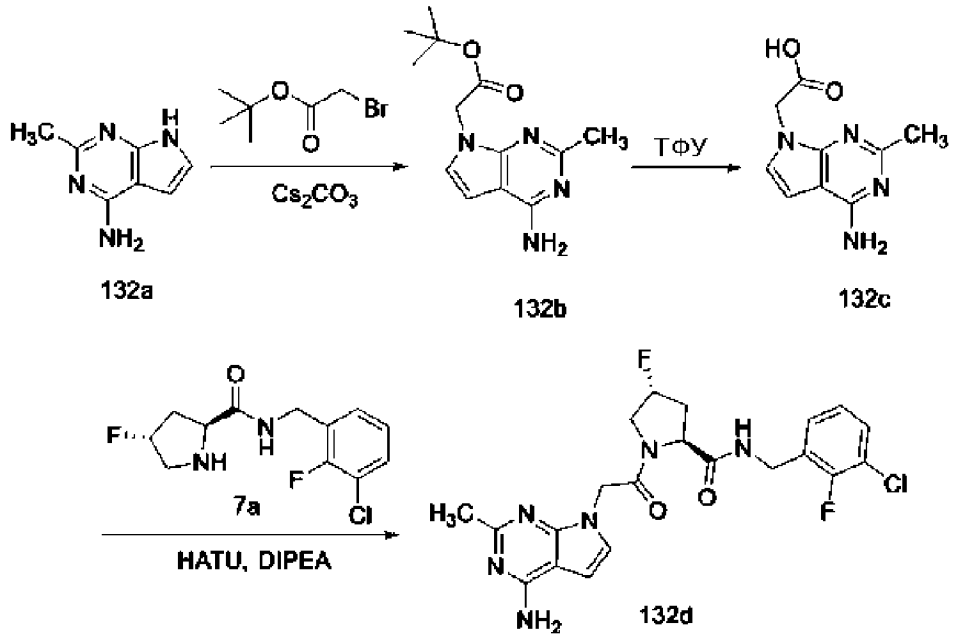
Стадия 3: Получение 2-(4-амино-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (**131d**)

Соединение **131d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)ацетата (**131c**) (1 г, 2,88 ммоль) в ДХМ (30 мл) с применением TFA (1,711 мл, 23,03 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-амино-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (**131d**) (1,62 г) в виде жедтой смолы; МС (ЭР+): 192,10 (M+1).

Стадия 4: Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**131e**)

Соединение **131e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (**131d**) (83 мг, 0,432 ммоль) в DMF (10 мл) с применением (2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**7a**) (148 мг, 0,540 ммоль), HATU (329 мг, 0,864 ммоль), DIPEA (0,376 мл, 2,160 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (26 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**131e**) (23 мг, выход 12%) в виде светло-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 14,17 – 13,83 (m, 1H), 9,23 – 8,79 (m, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,97 – 7,74 (m, 1H), 7,57 – 7,35 (m, 1H), 7,32 – 7,08 (m, 2H), 6,96 – 6,79 (m, 2H), 6,51 – 6,45 (m, 1H), 5,62 – 5,24 (m, 3H), 4,99 – 3,54 (m, 5H), 2,73 – 2,42 (m, 1H), 2,37 – 1,86 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ -121,29 и -121,79, -175,81 и -175,96; МС (ЭР+): 448,10 (M+1); МС (ЭР-): 446,70 (M-1).

Схема 132



Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-2-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**132d**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-2-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**132b**)

Соединение **132b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 2-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**132a**) (500 мг, 3,37 ммоль) в DMF (15 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,498 мл, 3,37 ммоль), Cs_2CO_3 (1,319 г, 4,05 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-5%, затем 10%] *трет*-бутил-2-(4-амино-2-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**132b**) (700 мг, выход 79%) в виде грязно-белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,01 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,46 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 4,80 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); МС (ЭР+): 263,10 (M+1).

Стадия 2: Получение 2-(4-амино-2-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**132c**)

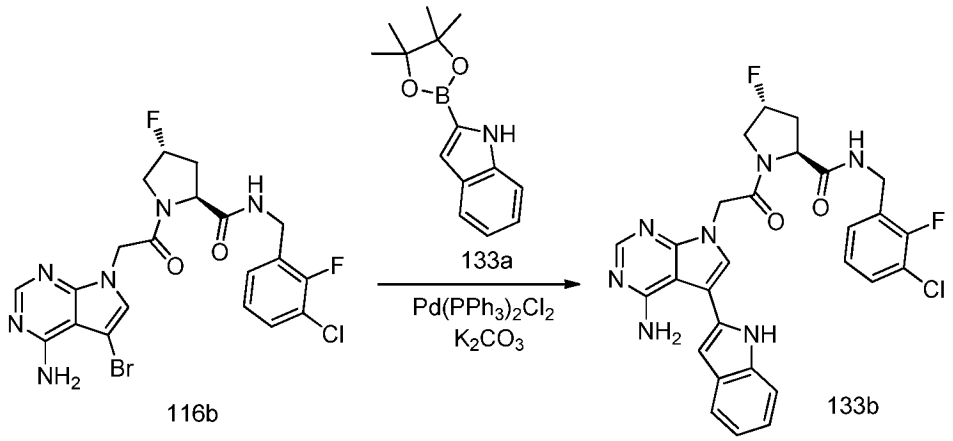
Соединение **132c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-2-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**132b**) (670 мг, 2,55 ммоль) с применением TFA. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-амино-2-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**132c**) (875 мг) в виде грязно-белого твердого вещества; МС (ЭР+): 207,05 (M+1).

Стадия 3: Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-2-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**132d**)

Соединение **132d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-2-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**132c**) (89 мг, 0,432 ммоль) в DMF (10 мл) с применением (2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**7a**) (148 мг, 0,540 ммоль), HATU (329 мг, 0,864 ммоль), DIPEA (0,376 мл, 2,160 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 12 ч. Это обеспечило

получение после обработки и очистки с применением колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (26 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-2-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**132d**) (34 мг, выход 17%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 13,94 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,26 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,15 – 8,61 (m, 1H, D_2O способный к обмену), 8,07 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 7,51 – 7,35 (m, 1H), 7,33 – 7,20 (m, 2H), 7,16 & 7,06 (2t, J = 7,9 Гц, 1H), 6,93 – 6,86 (m, 1H), 5,64 – 4,94 (m, 3H), 4,92 – 3,69 (m, 5H), 2,77 – 2,25 (m, 4H), 2,27 – 1,89 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ -121,33 и -121,66 (1F), -176,06 и -176,34 (1F); МС (ЭР+): 463,10 и 465,10 (M+1).

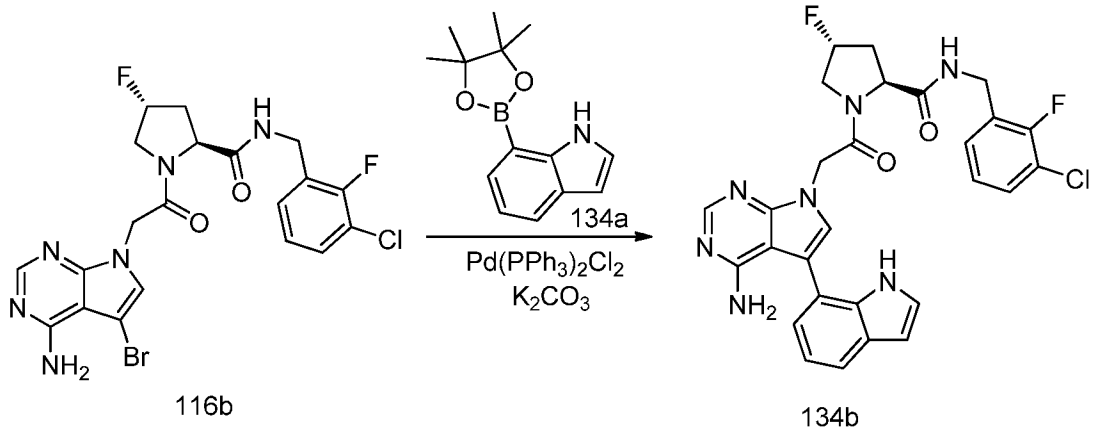
Схема 133



Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-(1H-индол-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**133b**)

Соединение **133b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 59, из (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-бром-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**116b**) (200 мг, 0,379 ммоль), сложного пинаколового эфира 1H-индол-2-бороновой кислоты (**133a**) (92 мг, 0,379 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (26,6 мг, 0,038 ммоль) в диоксане (5 мл) с применением 3,3 М водного раствора K_2CO_3 (0,345 мл, 1,137 ммоль) и нагреванием при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO_2, 12 г, с элюированием с помощью 0-5% MeOH в ДХМ) с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-(1H-индол-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**133b**) (37 мг, выход 17%) в виде бледно-оранжевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 11,65 - 11,50 (m, 1H, D_2O способный к обмену), 8,69 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,45 (t, J = 2,3 Гц, 1H), 7,89 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 7,66 (dd, J = 3,8, 1,2 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 1H), 7,19 - 7,10 (m, 1H), 7,04 (dt, J = 12,1, 7,7 Гц, 2H), 6,59 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,67 - 5,10 (m, 3H), 4,41 (m, 2H), 4,31 - 4,09 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 2,22 - 1,93 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -121,30, -121,63, -176,11, -176,32; МС (ЭР+) 564/566 (M+1), (ЭР-) 560/562 (M-1); анализ рассчитан для $C_{28}H_{24}ClF_2N_7O_2$•HCl•2.75H_2O: C, 51,74; H, 4,73; Cl, 10,91; N, 15,08; найдено: C, 51,74; H, 4,56; Cl, 10,98; N, 15,07.

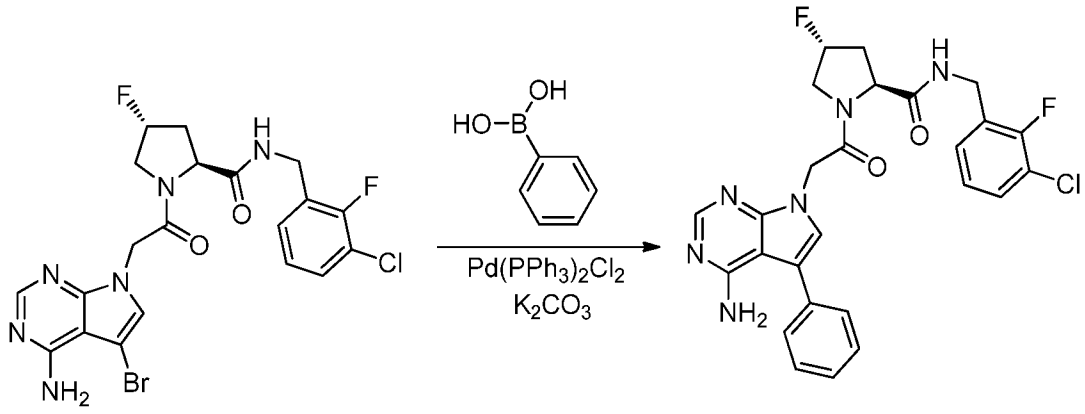
Схема 134



Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-(1H-индол-7-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**134b**)

Соединение **134b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 59, из (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-бром-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**116b**) (200 мг, 0,379 ммоль), сложного пинаколового эфира 1H-индол-7-бороновой кислоты (**134a**) (92 мг, 0,379 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (26,6 мг, 0,038 ммоль) в диоксане (5 мл) с применением 3,3 М водного раствора K_2CO_3 (0,345 мл, 1,137 ммоль) и нагреванием при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO_2, 12 г, с элюированием с помощью 0-5% MeOH в ДХМ) с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-(1H-индол-7-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**134b**) (47 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 11,03 (q, J = 4,1, 3,2 Гц, 1H, D_2O способный к обмену), 8,68 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,45 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7,64 (dt, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,50 - 7,30 (m, 2H, D_2O способный к обмену), 7,30 - 7,20 (m, 1H), 7,15 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,11 - 7,06 (m, 1H), 7,01 - 6,92 (m, 1H), 6,57 (dd, J = 3,1, 1,7 Гц, 1H), 5,62 - 5,13 (m, 3H), 4,52 - 4,31 (m, 2H), 4,29 - 4,11 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 2,21 - 1,92 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -121,29, -121,67, -176,13, -176,29; МС (ЭР+): 564/566 (M+1), (ЭР-): 560/562 (M-1); анализ рассчитан для $C_{28}H_{24}ClF_2N_7O_2$•1.25HCl•2,5H_2O: C, 51,37; H, 4,66; Cl, 12,19; N, 14,98; найдено: C, 51,69; H, 4,49; Cl, 11,79; N, 14,99.

Схема 135

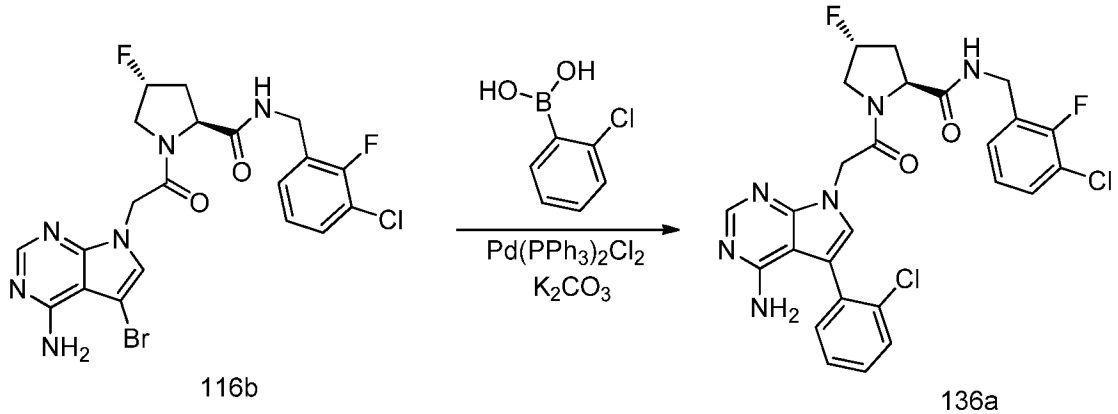


116b 135a

Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-фенил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**135a**)

Соединение **135a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 59, из (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-бром-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**116b**) (200 мг, 0,379 ммоль), фенилбороновой кислоты (46,2 мг, 0,379 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (26,6 мг, 0,038 ммоль) в диоксане (5 мл) с применением 3,3 М водного раствора K_2CO_3 (0,345 мл, 1,137 ммоль) и нагреванием при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO_2, 12 г, с элюированием с помощью 0-5% MeOH в ДХМ) с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-фенил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**135a**) (53 мг, выход 27%) в виде белого твердого вещества после лиофилизации. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 8,69 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,45 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 7,97 - 7,34 (m, 9H), 7,22 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 5,58 - 5,16 (m, 3H), 4,51 - 4,09 (m, 5H), 4,02 - 3,77 (m, 1H), 2,21 - 1,92 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -121,29, -121,64, -176,12, -176,32; МС (ЭР+): 525/527 (M+1), (ЭР-): 521/523 (M-1); анализ рассчитан для $C_{26}H_{23}ClF_2N_6O_2$•HCl•2H2O: C, 52,27; H, 4,72; Cl, 11,87; N, 14,07; найдено: C, 52,01; H, 4,69; Cl, 11,63; N, 13,99.

Схема 136

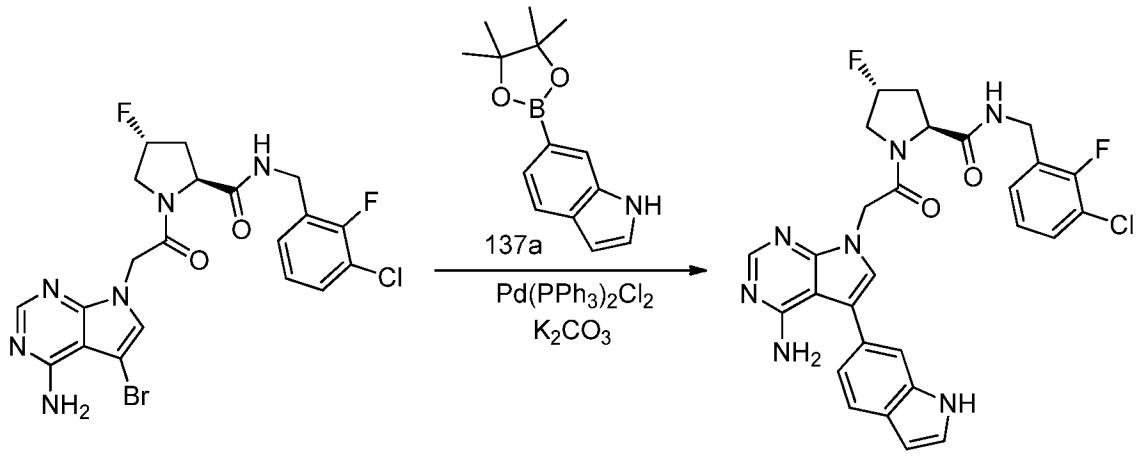


116b 136a

Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-(2-хлорфенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**136a**)

Соединение **136a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 59, из (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-бром-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**116b**) (200 мг, 0,379 ммоль), 2-хлорфенилбороновой кислоты (59,3 мг, 0,379 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (26,6 мг, 0,038 ммоль) в диоксане (5 мл) с применением 3,3 М водного раствора K_2CO_3 (0,345 мл, 1,137 ммоль) и нагреванием при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO_2, 12 г, с элюированием с помощью 0-5% MeOH в ДХМ) с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью 0-60% ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-(2-хлорфенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**136a**) (43 мг, выход 20%) в виде белого твердого вещества после лиофилизации. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 8,70 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,43 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 7,83 - 7,61 (m, 2H), 7,54 - 7,35 (m, 6H), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 7,02 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 5,61 - 5,17 (m, 3H), 4,51 - 4,09 (m, 5H), 4,02 - 3,77 (m, 1H), 2,21 - 1,91 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -121,28, -121,65, -176,10, -176,29; МС (ЭР+) 559/561 (M+1), (ЭР-) 555/557 (M-1); анализ рассчитан для $C_{26}H_{22}Cl_2F_2N_6O_2$•HCl•$2H_2O$: C, 49,42; H, 4,31; Cl, 16,83; N, 13,30; найдено: C, 49,20; H, 4,24; Cl, 16,72; N, 13,24.

Схема 137



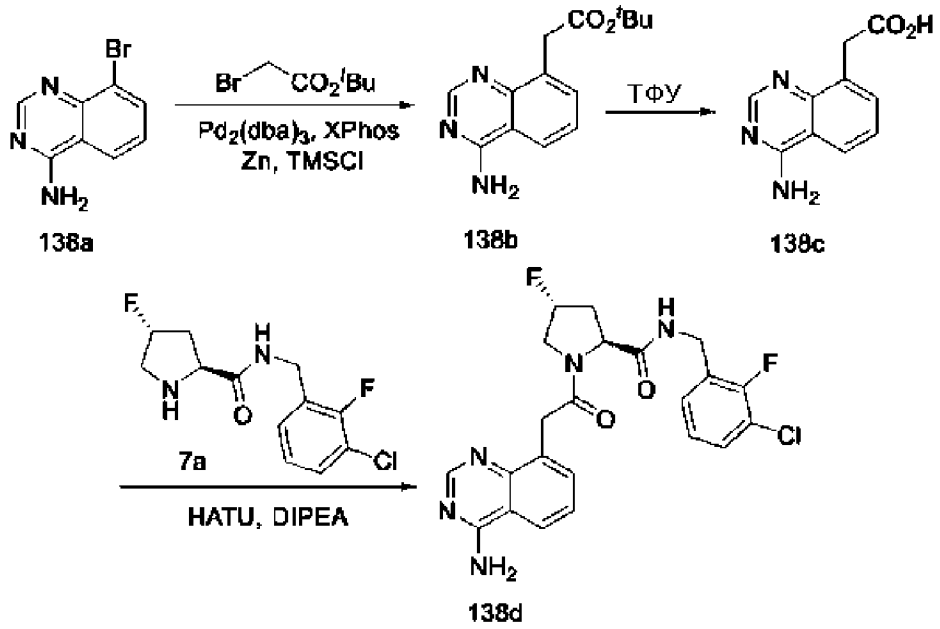
116b 137b

Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-(1H-индол-6-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**137b**)

Соединение **137b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 59, из (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-бром-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**116b**) (200 мг, 0,379 ммоль), пинаколового сложного эфира индол-6-бороновой кислоты (**137a**) (92 мг, 0,379 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (26,6 мг, 0,038 ммоль) в диоксане (5 мл) с применением 3,3 М водного раствора K_2CO_3 (0,345 мл, 1,137 ммоль) и нагреванием при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO_2, 12 г, с элюированием с помощью 0-5% MeOH в ДХМ) с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью 0-60% ACN в воде

(содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-(1H-индол-6-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**137b**) (30 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 11,30 (d, J = 2,3 Гц, 1H, D_2O способный к обмену), 8,67 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,43 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,05 - 6,96 (m, 1H), 6,51 (t, J = 2,5 Гц, 1H), 5,78 - 5,13 (m, 2H), 4,93 - 4,32 (m, 2H), 4,32 - 4,06 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 2,22 - 1,90 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -121,28, -121,64, -176,09, -176,30; МС (ЭР+): 564/566 (M+1), (ЭР-): 560/562 (M-1); анализ рассчитан для $C_{28}H_{24}ClF_2N_7O_2.HCl.2H_2O$: C, 52,10; H, 4,68; Cl, 10,98; N, 15,19; найдено: C, 51,79; H, 4,31; Cl, 11,23; N, 15,29.

Схема 138



Получение (2S,4R)-1-(2-(4-аминохиназолин-8-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**138d**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-2-(4-аминохиназолин-8-ил)ацетата (**138b**)

Соединение **138b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 2, из 8-бромхиназолин-4-амина (**138a**) (1,00 г, 4,46 ммоль; № CAS 1260657-19-9) с применением цинка (1,752 г, 26,8 ммоль), TMSCl (0,283 мл, 2,232 ммоль) в ТГФ (5 мл), $Pd_2(dba)_3$ (0,409 г, 0,446 ммоль), XPhos (0,426 г, 0,893 ммоль) в ТГФ (10 мл). Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-50%] *трет*-бутил-2-(4-аминохиназолин-8-ил)ацетата (**138b**) (97 мг, 8,4%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,39 (s, 1H), 8,12 (dd, J = 8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,90 - 7,68 (m, 2H), 7,65 (dd, J = 7,0, 1,2 Гц, 1H), 7,42 (dd, J = 8,3, 7,1 Гц, 1H), 3,94 (s, 2H), 1,39 (s, 9H); МС (ЭР+): 260 (M+1).

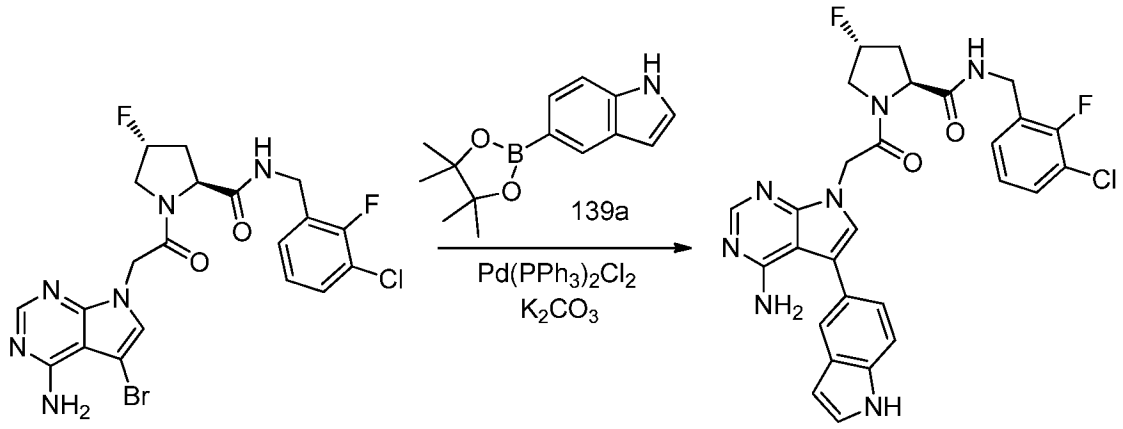
Стадия 2: Получение 2-(4-аминохиназолин-8-ил)уксусной кислоты (**138c**)

Соединение **138c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-аминохиназолин-8-ил)ацетата (**138b**) (95 мг, 0,366 ммоль) с применением TFA (2,103 мл, 5,50 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(2-(4-аминохиназолин-8-ил)уксусной кислоты (**138c**) (106 мг, 91%) в виде оранжевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,88 - 9,57 (m, 2H), 8,76 (s, 1H), 8,36 (dd, J = 8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,97 (dd, J = 7,4, 1,2 Гц, 1H), 7,73 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 4,07 (s, 2H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -74,37; ЖХ-МС: t = 0,56 мин.; МС (ЭР+): 204 (M+1).

Стадия 3: Получение (2S,4R)-1-(2-(4-аминохиназолин-8-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**138d**)

Соединение **138d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-аминохиназолин-8-ил)уксусной кислоты (**138c**) (93 мг, 0,293 ммоль) в DMF (5 мл) с применением (2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**7a**) (114 мг, 0,293 ммоль), HATU (134 мг, 0,352 ммоль), DIPEA (0,490 мл, 2,81 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO_2, 12 г, с элюированием с помощью 0-3% MeOH в ДХМ), затем посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C-18, 100 г, с элюированием с помощью 0,1% водного раствора HCl в H_2O и MeCN из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-аминохиназолин-8-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**138d**) (22 мг, выход 16%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 9,80 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,82 (q, J = 5,6, 4,1 Гц, 1H, D_2O способный к обмену), 8,52 (s, 1H), 8,39 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,72 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,40 (td, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,30 - 7,15 (m, 1H), 6,92 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 5,65 - 5,19 (m, 1H), 4,50 - 3,90 (m, 9H), 2,25 - 1,95 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -121,15, -121,69, -175,82; МС (ЭР+): 460/462 (M+1), (ЭР-): 457/459 (M-1).

Схема 139

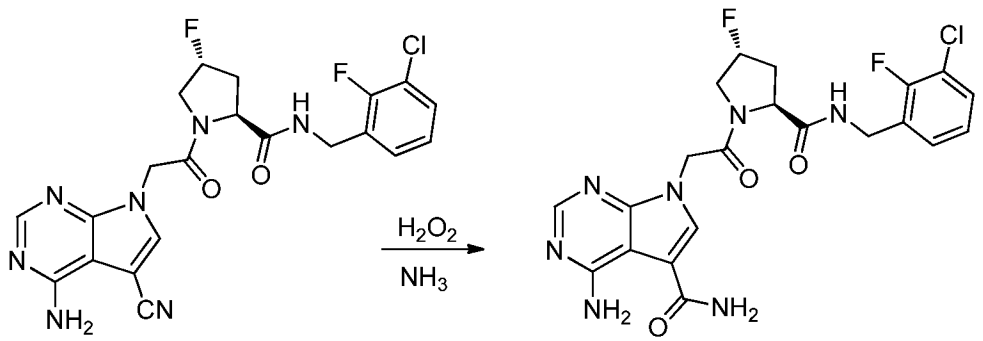


Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-(1H-индол-5-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**139b**)

Соединение **139b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 59, из (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-бром-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**116b**) (200 мг, 0,379 ммоль), сложного пинаколового эфира индол-5-бороновой кислоты (**139a**) (92 мг, 0,379 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (26,6 мг, 0,038 ммоль) в диоксане (5 мл) с применением 3,3 М водного

раствора K_2CO_3 (0,345 мл, 1,137 ммоль) и нагреванием при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO_2, 12 г, с элюированием с помощью 0-3% MeOH в ДХМ) с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-(1H-индол-5-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**139b**) (73 мг, выход 34%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 11,31 (d, J = 2,6 Гц, 1H, D_2O способный к обмену), 8,67 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,42 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,02 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6,51 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 5,64 - 5,10 (m, 4H), 4,41 (m, 3H), 4,20 (m, 2H), 4,03 - 3,78 (m, 1H), 2,22 - 1,93 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -121,29, -121,64, -176,11, -176,30; МС (ЭР+): 564/566 (M+1), (ЭР-): 560/562 (M-1); анализ рассчитан для $C_{28}H_{24}ClF_2N_7O_2$.HCl.2.25H_2O: C, 52,47; H, 4,64; Cl, 11,06; N, 15,30, найдено: C, 52,27; H, 4,40; Cl, 11,42; N, 15,41.

Схема 140

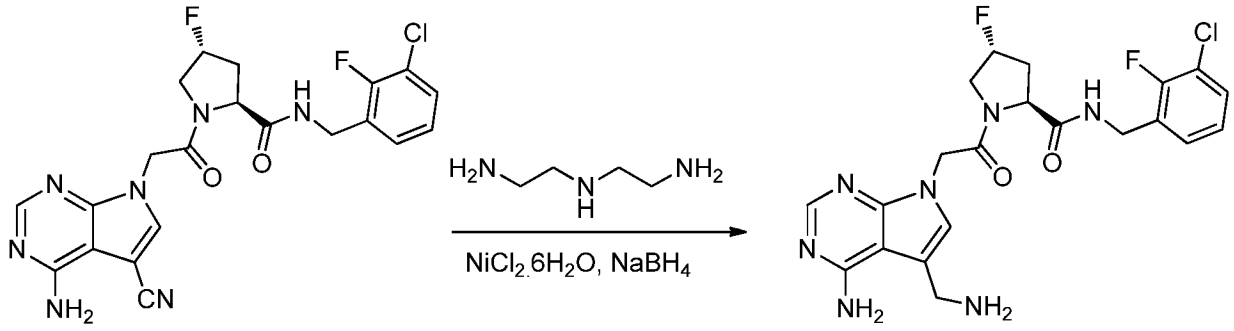


130e 140a

Получение 4-амино-7-(2-((2S,4R)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамида (**140a**)

Соединение **140a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 60, из (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-циано-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**130e**) (150 мг, 0,317 ммоль) в этаноле (8 мл) с применением конц. NH_4OH (3 мл) и пероксида водорода (0,112 мл, 1,266 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 5 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (26 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl 4-амино-7-(2-((2S,4R)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамида (**140a**) (134 мг, выход 86%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6/D_2O) (смесь двух ротамеров) δ 8,81 – 8,65 (m, 1H), 8,38 (d, *J* = 4,6 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,42 (q, *J* = 10,2, 9,0 Гц, 1H), 7,21 (q, *J* = 8,7, 8,1 Гц, 1H), 7,07 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 5,64 – 5,11 (m, 3H), 4,93 – 3,87 (m, 5H), 2,51 (s, 1H), 2,23 – 1,85 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ -121,33 и -121,61, -176,20 и -176,51; МС (ЭР+): 492,10, 494,10 (M+1); анализ рассчитан для $C_{21}H_{20}ClF_2N_7O_3$.HCl.2H_2O: C, 44,69; H, 4,46; N, 17,37; Cl, 12,56; найдено: C, 44,49; H, 4,44; N, 17,34; Cl, 12,42.

Схема 141



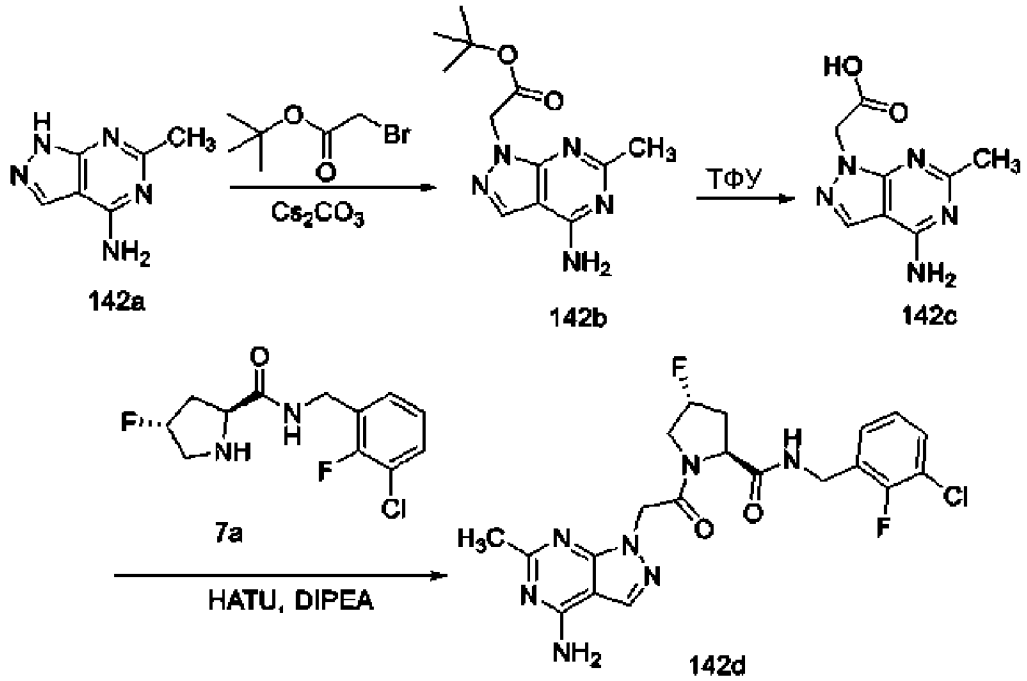
130e

141a

Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-(аминометил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**141a**)

В охлажденный раствор (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-циано-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**130e**) (300 мг, 0,633 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли гексагидрат хлорида никеля(II) (37,6 мг, 0,158 ммоль), затем борогидрид натрия (144 мг, 3,80 ммоль) несколькими порциями в течение периода 10 мин. и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. В эту смесь добавляли N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,137 мл, 1,266 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 0,5 ч. и концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали этил-ацетатом (120 мл), промывали водой (60 мл) и водную фазу экстрагировали снова этил-ацетатом (60 мл). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором (75 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (26 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] с получением соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-(аминометил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**141a**) (48 мг, выход 16%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 9,18 – 8,53 (m, 3H, D_2O способный к обмену), 8,39 – 8,36 (m, 1H), 8,23 (s, 3H, D_2O способный к обмену), 7,52 и 7,51 (2s, 1H), 7,49 – 7,05 (m, 3H), 5,65 – 5,07 (m, 3H), 4,99 – 3,72 (m, 7H), 2,61 – 2,40 (m, 1H), 2,21 – 1,88 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ -121,32 и -121,61, -176,11 и -176,32; МС (ЭР+): 478,10 и 480,10 (M+1); анализ рассчитан для $C_{21}H_{22}ClF_2N_7O_2$.1.85 HCl.1.75 H_2O: C, 43,72; H, 4,78; N, 17,00; Cl, 17,52; найдено: C, 43,89; H, 4,62; N, 16,93; Cl, 17,84.

Схема 142



Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-6-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**142d**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-6-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)ацетата (**142b**)

Соединение **142b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 6-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**142a**) (500 мг, 3,35 ммоль; № CAS 5326-80-7) в DMF (15 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,495 мл, 3,35 ммоль), Cs_2CO_3 (1,311 г, 4,02 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель; с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-5%] *трет*-бутил-2-(4-амино-6-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)ацетата (**142b**) (360 мг, выход 41%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,03 (s, 1H), 7,62 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,40 (s, 9H); МС (ЭР+): 264,1 (M+1).

Стадия 2: Получение 2-(4-амино-6-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)уксусной кислоты (**142c**)

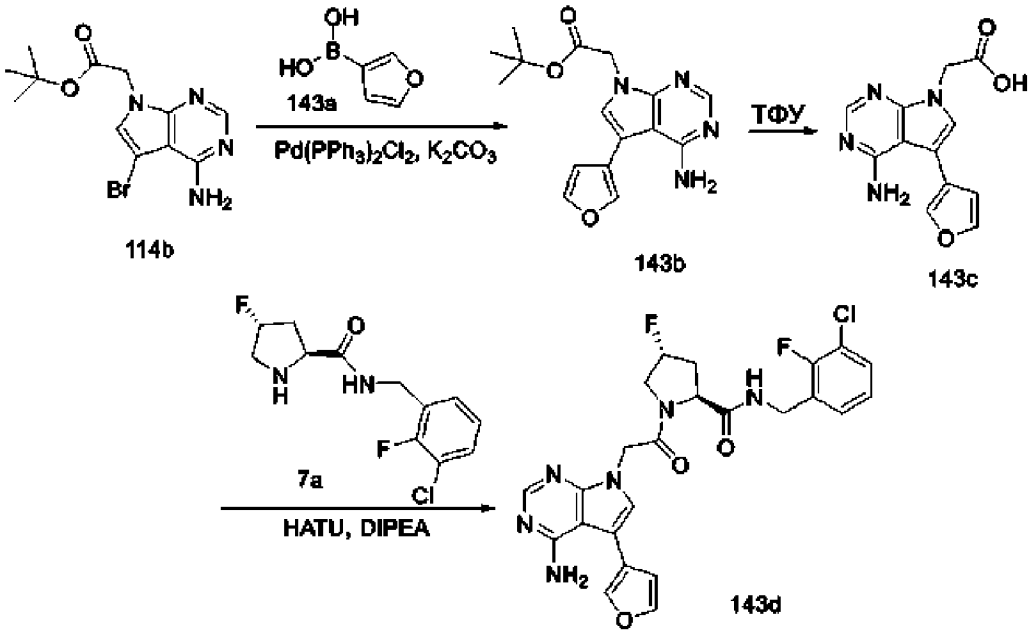
Соединение **142c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)ацетата (**142b**) (335 мг, 1,272 ммоль) с применением TFA в ДХМ (20 мл). Это обеспечило получение после обработки 2-(4-амино-6-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)уксусной кислоты (**142c**) (715 мг) и использовали как таковую для следующей стадии; МС (ЭР+): 208,10 (M+1).

Стадия 3: Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-6-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**142d**)

Соединение **142d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-6-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)уксусной кислоты (**142c**) (0,432 ммоль) в DMF (10 мл) с применением (2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**7a**) (0,540 ммоль), HATU (0,329 г, 0,864 ммоль), DIPEA (0,376 мл, 2,160 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 20 ч. Это обеспечило

получение после обработки и очистки с применением колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (26 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-6-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**142d**) (92 мг, выход 46%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 10,00 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,09 (t, J = 5,9 Гц) и 8,73 – 8,57 (m) (2H, D_2O способный к обмену), 8,45 и 8,44 (2s, 1H), 7,52 – 7,41 (m, 1H), 7,40 – 7,19 (m, 1H), 7,16 и 7,06 (2t, J = 7,9 Гц, 1H), 5,62 – 5,17 (m, 3H), 4,96 – 3,73 (m, 5H), 2,54 и 2,52 (2s, 3H), 2,60 - 2,40 (m, 1H), 2,19 – 1,90 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ -121,30 и -121,65, -176,29 и -176,51; МС (ЭР+): 464,10 и 466,10 (M+1); анализ рассчитан для $C_{20}H_{20}ClF_2N_7O_2$.HCl.2.25H_2O: C, 44,41; H, 4,75; Cl, 13,11; N, 18,13; найдено: C, 44,52; H, 4,47; Cl, 12,80; N, 17,95.

Схема 143



Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-(фуран-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**143d**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-5-(фуран-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**143b**)

Соединение **143b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 59, из *трет*-бутил-2-(4-амино-5-бром-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**114b**) (500 мг, 1,528 ммоль) в диоксане (15 мл) с применением фуран-3-илбороновой кислоты (**143a**) (171 мг, 1,528 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорида (161 мг, 0,229 ммоль), раствора карбоната калия (634 мг, 4,58 ммоль) в воде (1,8 мл) и нагреванием при 100 °C в течение 11 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-67%, затем 10% дихлорметана в EtOAc (1:1)] *трет*-бутил-2-(4-амино-5-(фуран-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**143b**) (190 мг, выход 40%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,11

(s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,81 – 7,78 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,69 (dd, *J* = 1,8, 0,9 Гц, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 1,42 (s, 9H); МС (ЭР+): 315,10 (M+1).

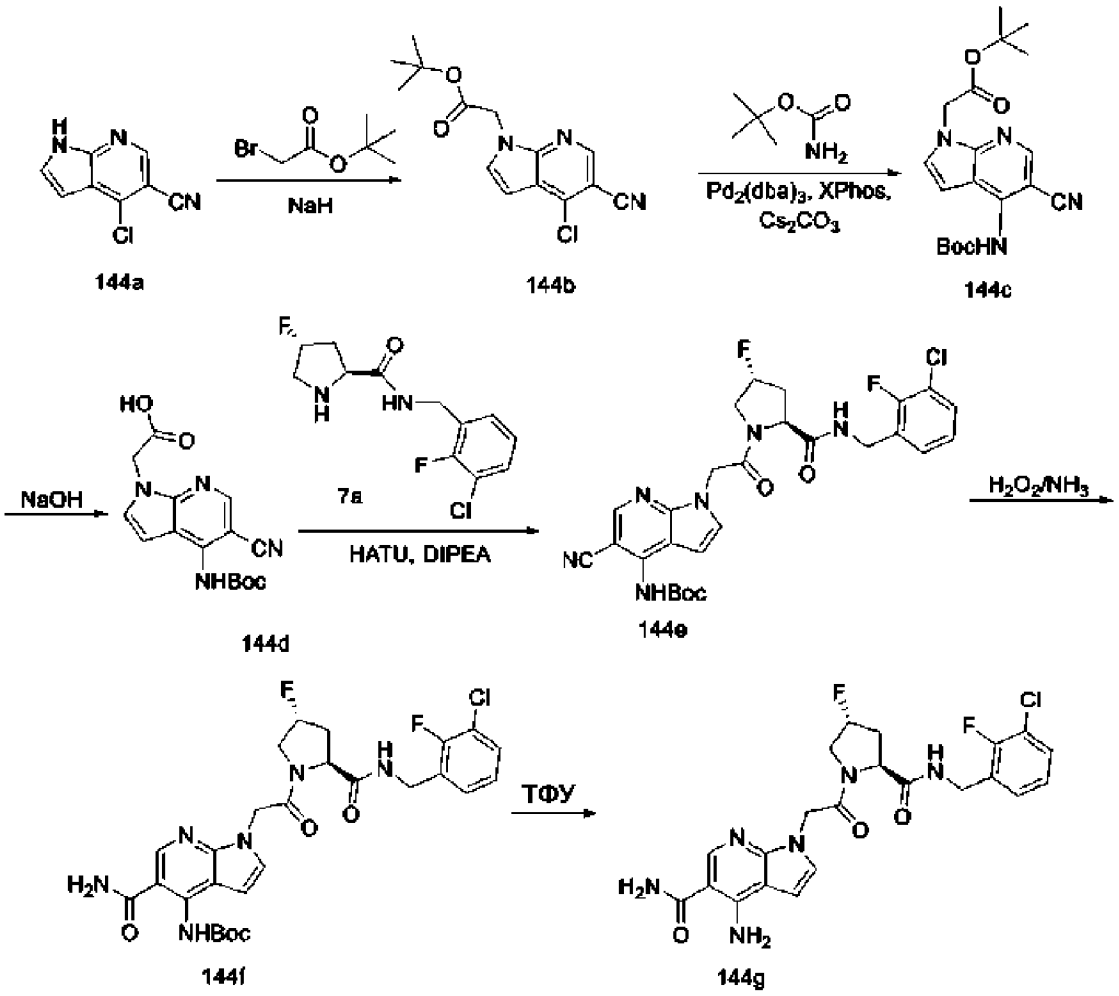
Стадия 2: Получение 2-(4-амино-5-(фуран-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**143c**)

Соединение **143c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-5-(фуран-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**143b**) (175 мг, 0,557 ммоль) с применением TFA в ДХМ (10 мл). Это обеспечило получение после обработки 2-(4-амино-5-(фуран-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**143c**), которую использовали как таковую для следующей стадии; МС (ЭР+): 259,05 (M+1).

Стадия 3: Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-(фуран-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**143d**)

Соединение **143d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, 2-(4-амино-5-(фуран-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**143c**) (0,557 ммоль) в DMF (15 мл) с применением (2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**7a**) (0,668 ммоль), HATU (0,424 г, 1,114 ммоль), DIPEA (0,485 мл, 2,79 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 13 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [колонка на силикагеле, ДХМ в MeOH из 0-5%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (26 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-(фуран-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**143d**) (30 мг, 10% для двух стадий) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 9,11 и 8,68 (2t, *J* = 5,9 Гц, 1H), 8,43 и 8,42 (2s, 1H), 7,91 – 7,89 (m, 1H), 7,88 – 7,83 (m, 1H), 7,51 и 7,50 (2s, 1H), 7,49 – 6,97 (m, 3H), 6,72 – 6,69 (m, 1H), 5,63 – 5,08 (m, 3H), 4,93 – 3,70 (m, 5H), 2,67-2,30 (m, 1H), 2,23 – 1,89 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ -121,31 и -121,64, -176,12 и -176,34; МС (ЭР+): 515,10 & 517,10 (M+1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{21}ClF_2N_6O_3$.HCl.1.75H_2O: C, 49,45; H, 4,41; N, 14,42; Cl, 12,16; найдено: C, 49,31; H, 4,13; N, 14,34; Cl, 11,94.

Схема 144



Получение 4-амино-1-(2-((2S,4R)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамида (**144g**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-2-(4-хлор-5-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)ацетата (**144b**)

Соединение **144b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 88, из 4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбонитрила (**144a**) (950 мг, 5,35 ммоль; № CAS 920966-02-5) в DMF (25 мл) с применением гидрида натрия (0,257 г, 6,42 ммоль), *трет*-бутил-бромацетата (0,949 мл, 6,42 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, EtOAc в гексане из 0 - 14%] *трет*-бутил-2-(4-хлор-5-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)ацетата (**144b**) (970 мг, выход 62%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,73 (s, 1H), 7,88 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,12 (s, 2H), 1,40 (s, 9H). МС (ЭР+): 292,10 и 294,10 (M+1).

Стадия 2: Получение *трет*-бутил-2-(4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)ацетата (**144c**)

Соединение **144c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 17, из *трет*-бутил-2-(4-хлор-5-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)ацетата (**144b**) (950 мг, 3,26 ммоль) в толуоле (30 мл) с применением XPhos (155 мг, 0,326 ммоль), трет-бутил-карбамата (572 мг, 4,88 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (149 мг, 0,163 ммоль),

карбоната цезия (1061 мг, 3,26 ммоль) и нагреванием при 90°C в течение 19 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной флэш-хроматографии [силикагель, EtOAc в гексане из 0 - 33%] *трет*-бутил-2-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)ацетата (**144c**) (1,13 г, выход 93%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,61 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6,68 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,04 (s, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,40 (s, 9H); МС (ЭР+): 373,20 (M+1).

Стадия 3: Получение 2-(4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (**144d**)

Соединение **144d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из *трет*-бутил-2-(4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)ацетата (**144c**) (1,1 г, 2,95 ммоль) в ТГФ (5 мл) и MeOH (5 мл) с применением 2 М гидроксида натрия (1,698 мл, 3,40 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 25 ч. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (**144d**) (782 мг, выход 84%) в виде светло-желтого твердого вещества; МС (ЭР+): 317,10 (M+1).

Стадия 4: Получение *трет*-бутил-(1-(2-((2S,4R)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)карбамата (**144e**)

Соединение **144e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (**144d**) (600 мг, 1,897 ммоль) в DMF (30 мл) с применением (2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**7a**) (625 мг, 2,276 ммоль), HATU (1442 мг, 3,79 ммоль), DIPEA (1,652 мл, 9,48 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 13 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 5%] *трет*-бутил-(1-(2-((2S,4R)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)карбамата (**144e**) (855 мг, выход 79%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 10,20 (s, 1H), 9,03 и 8,60 (2t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,473 и 8,467 (2s, 1H), 7,56 – 7,37 (m, 2H), 7,28 – 7,13 (m, 1H), 7,09 – 7,00 (m, 1H), 6,69 и 6,66 (2d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,68 – 5,05 (m, 3H), 4,91 – 3,66 (m, 5H), 2,61 - 2,04 (m, 2H), 1,52 (s, 9H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-$d6$) (смесь двух ротамеров) δ -121,32 и -121,71 (1F), -176,11 и -176,35 (1F); МС (ЭР+): 573,20 и 575,20 (M+1);

Стадия 5: Получение *трет*-бутил-(5-карбамоил-1-(2-((2S,4R)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)карбамата (**144f**)

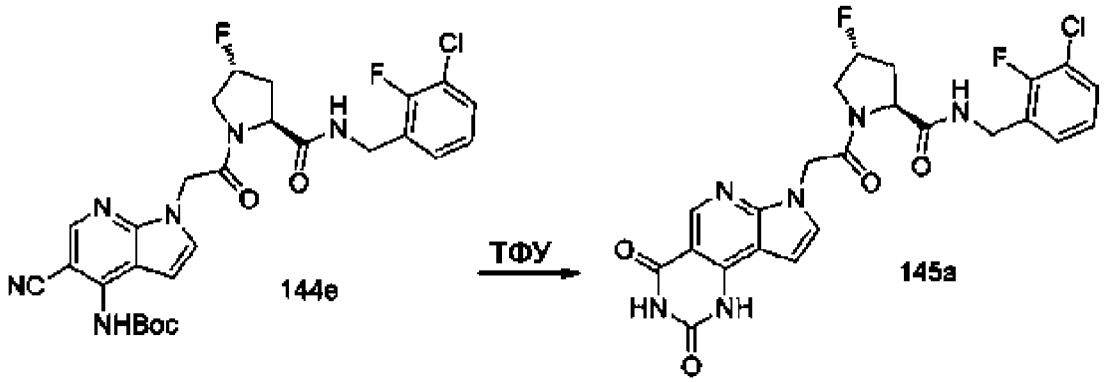
Соединение **144f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 60, из *трет*-бутил-(1-(2-((2S,4R)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)карбамата (**144e**) (150 мг, 0,262 ммоль) в этаноле (8 мл) с применением конц. NH_4OH (3 мл), пероксида водорода (0,093 мл, 1,047 ммоль) и перемешиванием в течение 5 ч. при к. т. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 5%] *трет*-бутил-(5-карбамоил-1-(2-((2S,4R)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)карбамата (**144f**) (42 мг, выход 27%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 11,15 и 11,14 (2s, 1H), 9,02 и 8,60 (2t, 1H), 8,51 и 8,50 (2s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,53 – 7,37 (m, 1H), 7,34 и 7,31 (2d, J = 3,6

Гц, 1H), 7,28 – 7,15 (m, 1H), 7,11 – 7,02 (m, 1H), 6,72 & 6,70 (2d, *J* = 3,8 Гц, 1H), 5,60 – 5,36 (m, 1H), 5,34 – 5,03 (m, 2H), 4,93 – 3,65 (m, 5H), 2,63 – 1,77 (m, 2H), 1,50 (s, 9H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ -121,36 и -121,74 (1 F), -176,10 и -176,38 (1 F); МС (ЭР+): 591,10 и 593,20 (M+1);

Стадия 6: Получение 4-амино-1-(2-((2S,4R)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамида (**144g**)

Соединение **144g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-(5-карбамоил-1-(2-((2S,4R)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)карбамата (**144f**) (40 мг, 0,068 ммоль) в ДХМ (10 мл) с применением TFA (0,101 мл, 1,354 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 25 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (26 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl 4-амино-1-(2-((2S,4R)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамида (**144g**) (21 мг, выход 63%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 9,09 и 8,76 (2t, *J* = 6,1 Гц, 1H, D_2O способный к обмену), 8,47 и 8,42 (2s, 1H), 8,16 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 7,59 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 7,53 – 7,33 (m, 1H), 7,30 – 6,85 (m, 4H), 5,62 – 5,56 и 5,45 – 5,39 (2m, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,91 – 3,81 (m, 5H), 2,64 – 2,41 (m, 1H), 2,31 – 1,93 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ -121,31 и -121,66 9, -175,78 и -175,96; МС (ЭР+): 491,10 и 493,10 (M+1).

Схема 145

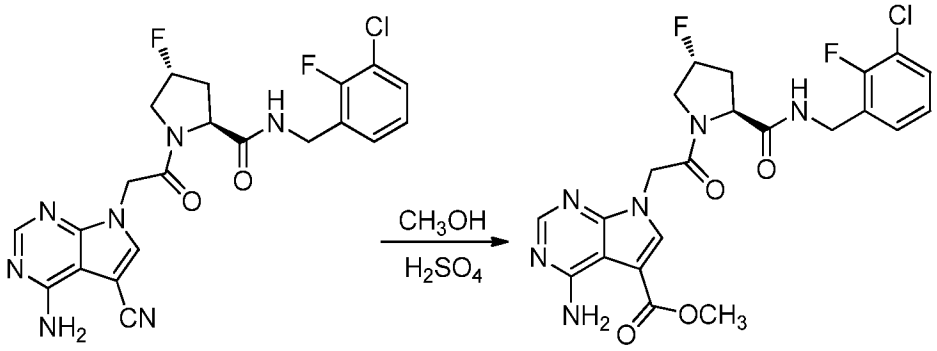


Получение (2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-1-(2-(2,4-диоксо-3,4-дигидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-7(2H)-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**145a**)

Соединение **145a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-(1-(2-((2S,4R)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)карбамата (**144e**) (100 мг, 0,175 ммоль) в ДХМ (10 мл) с применением TFA (0,104 мл, 1,396 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 22 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (26 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] (2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-1-(2-(2,4-диоксо-3,4-дигидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-7(2H)-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**145a**) (8 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 11,84 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 11,35 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,08 – 8,99

и 8,62 – 8,56 (2t, 1H, D_2O способный к обмену), 8,64 (s, 1H) 7,52 – 6,92 (m, 5H), 5,60 – 5,11 (m, 3H), 4,95 – 3,69 (m, 5H), 2,78 – 1,84 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ -121,32 и-121,71, -176,10 и -176,32; МС (ЭР+): 517,10 и 519,10 (M+1).

Схема 146

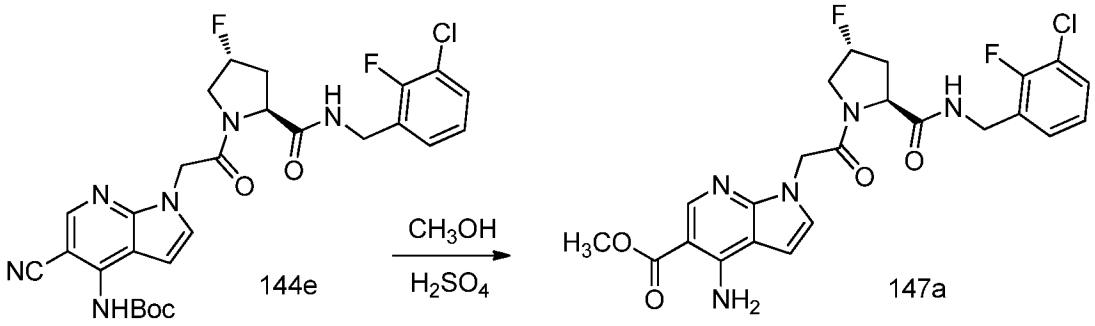


130e 146a

Получение метил-4-амино-7-(2-((2S,4R)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксилата (**146a**)

В раствор (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-циано-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (190 мг, 0,401 ммоль) (**130e**) в дихлорметане (10 мл) добавляли конц. серную кислоту (0,214 мл, 4,01 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 43 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли этилацетатом (100 мл) и 0,5 М K_2CO_3 (40 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с применением колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (26 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] с получением соли HCl метил-4-амино-7-(2-((2S,4R)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксилата (**146a**) (1,3 мг, выход 0,64%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 9,11 – 8,42 (m, 3H, D_2O способный к обмену), 8,39 – 8,35 (m, 1H), 8,17 и 8,16 (2s, 1H), 7,57 – 6,99 (m, 3H), 5,65 – 5,08 (m, 3H), 4,88 – 3,91 (m, 5H), 3,88 (s, 3H), 2,62 – 2,36 (m, 1H), 2,24 – 1,87 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ -121,64, -176,14; МС (ЭР+): 507,10 и 509,10 (M+1).

Схема 147

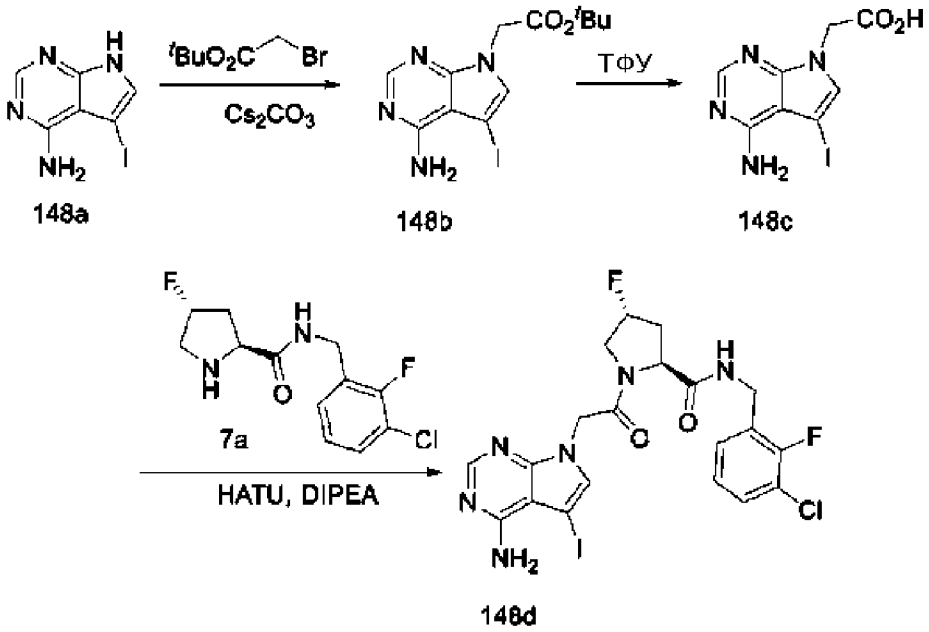


144e 147a

Получение метил-4-амино-1-(2-((2S,4R)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксилата (**147a**)

Соединение **147a** получали согласно процедуре, указанной на схеме 146, из *трет*-бутил-(1-(2-((2S,4R)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)карбамата (**144e**) (200 мг, 0,349 ммоль) в дихлорметане (10 мл) с применением конц. серной кислоты (0,186 мл, 3,49 ммоль) и нагреванием с обратным холодильником в течение 14 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (26 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl метил-4-амино-1-(2-((2S,4R)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксилата (**147a**) (2,3 мг, выход 1,3%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 9,03 и 8,64 (2t, J = 5,8 Гц, 1H, D_2O способный к обмену), 8,52 и 8,44 (2s, 1H), 7,56 – 6,83 (m, 5H), 5,63 – 5,07 (m, 3H), 4,93 – 3,71 (m, 8H), 2,68 – 2,37 (m, 1H), 2,32 – 1,90 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ -121,33 и -121,68, -175,91 и -176,15; МС (ЭР+): 506,10 и 508,15 (M+1).

Схема 148



Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**148d**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**148b**)

Соединение **148b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**148a**) (5 г, 19,23 ммоль; № CAS 163622-50-2) в DMF (20 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (3,75 г, 19,23 ммоль), Cs_2CO_3 (7,52 г, 23,07 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-3%] *трет*-бутил-2-(4-амино-5-йод-7H-

пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**148b**) (5 г, выход 70%) в виде бледно-оранжевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,09 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,86 - 6,41 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 1,41 (s, 9H). МС (ЭС+): 375 (M+1).

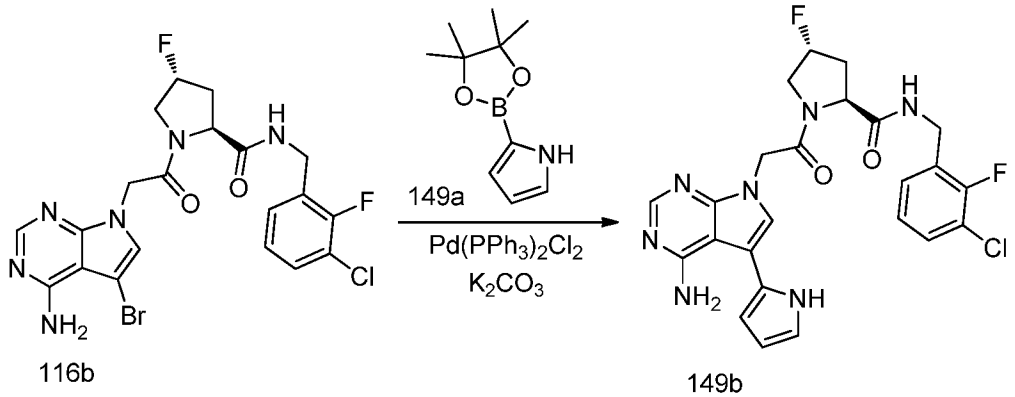
Стадия 2: Получение 2-(4-амино-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**148c**)

Соединение **148c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**148b**) (2,50 г, 6,68 ммоль) с применением TFA (38,3 мл, 100 ммоль; 20% TFA в ДХМ) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**148c**) (2,91 г) в виде фиолетового твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,32 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 4,97 (s, 2H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -74,24; МС (ЭР+): 319 (M+1).

Стадия 3: Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**148d**)

Соединение **148d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**148c**) (2,88 г, 6,67 ммоль) в ДХМ (10 мл) с применением (2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**7a**) (2,59 г, 6,67 ммоль), HATU (3,04 г, 8,00 ммоль), DIPEA (5,82 мл, 33,3 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-60%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**148d**) (55 мг, 0,096 ммоль) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ (смесь двух ротамеров) 9,08 (t, *J* = 5,9 Гц) и 8,67 (t, *J* = 5,9 Гц) (2t, 1H), 8,36 (d, *J* = 3,8 Гц, 1H), 8,01 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 7,61 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,52 – 7,34 (m, 1H), 7,29 – 7,13 (m, 1H), 7,08 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,64 – 5,36 (m, 1H), 5,29 (d, *J* = 17,1 Гц, 1H), 5,19 – 5,03 (m, 1H), 4,50 – 4,31 (m, 2H), 4,31 – 4,03 (m, 2H), 3,85 (ddd, *J* = 38,4, 12,6, 3,1 Гц, 1H), 2,60 – 2,21 (m, 1H), 2,20 – 1,90 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -121,32, -121,62, -176,13, -176,34; МС (ЭР+): 575,0 (M+1); (ЭС-): 573,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{20}H_{18}ClF_2IN_6O_2$.HCl.2H_2O: C, 37,11; H, 3,58; Cl, 10,96; N, 12,98: наблюдаемое: C, 37,13; H, 3,20; Cl, 10,93; N, 13,12.

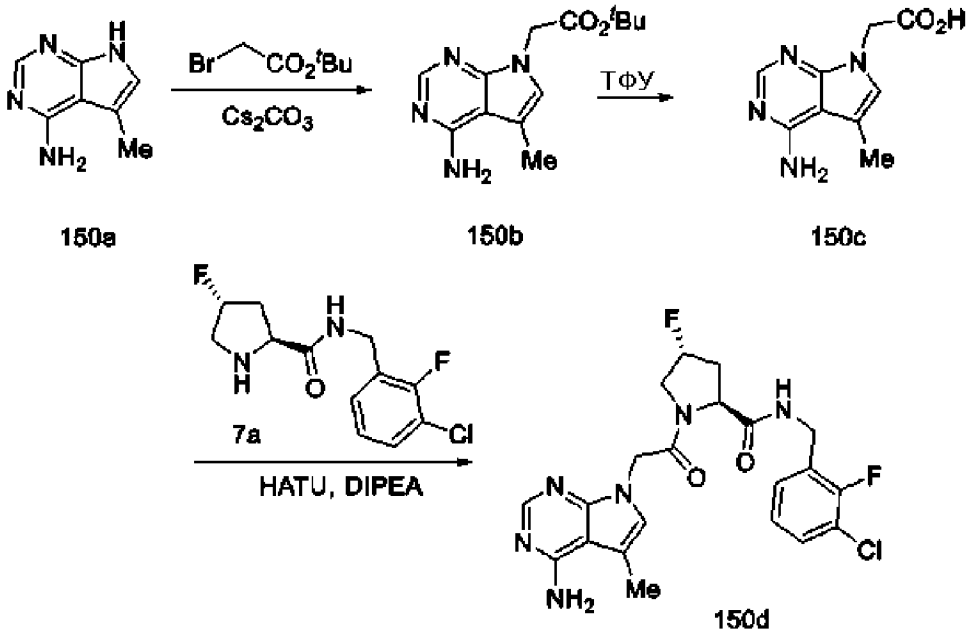
Схема 149



Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-(1H-пиррол-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**149b**)

Соединение **149b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 62, из (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-бром-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**116b**) (200 мг, 0,379 ммоль) в диоксане (5 мл) с применением 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиррола (**149a**) (110 мг, 0,568 ммоль; № CAS 476004-79-2), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (26,6 мг, 0,038 ммоль), 3,3 М водного раствора K_2CO_3 (0,345 мл, 1,137 ммоль) и нагреванием при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [колонка с силикагелем (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-5%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-60%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-(1H-пиррол-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (**149b**) (27 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ (смесь двух ротамеров) 11,31 (d, J = 8,3 Гц, 1H, D_2O способный к обмену), 9,08 (t), 8,65 (t, J = 5,8 Гц) (2t,1H), 8,39 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,64 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 7,50 – 7,34 (m, 2H), 7,29 – 7,13 (m, 1H), 7,02 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6,91 (p, J = 2,0 Гц, 1H), 6,22 (t, J = 2,2 Гц, 2H), 5,66 – 5,04 (m, 3H), 4,56 – 4,07 (m, 4H), 4,01 – 3,72 (m, 1H), 2,62 – 2,37 (m, 1H), 2,21 – 1,89 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -121,31, -121,64, -176,11, -176,31; МС (ЭР+) 514,0 (M+1), 512,0 (M-1); анализ рассчитан для: $C_{24}H_{22}ClF_2N_7O_2 \cdot HCl \cdot 2.50H_2O$: C, 48,41; H, 4,74; Cl, 11,91; N, 16,47; найдено: C, 48,22; H, 4,49; Cl, 12,01; N, 16,36.

Схема 150



Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**150d**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**150b**)

Соединение **150b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**150a**) (0,5 г, 3,37 ммоль; № CAS 1501-10-6) в DMF (20 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,658 г, 3,37 ммоль), Cs_2CO_3 (1,319 г, 4,05 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии

[силикагель (24 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-3%] *трет*-бутил-2-(4-амино-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**150b**) (0,30 г, выход 34%) в виде бледно-оранжевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,99 (s, 1H), 6,86 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 6,55 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

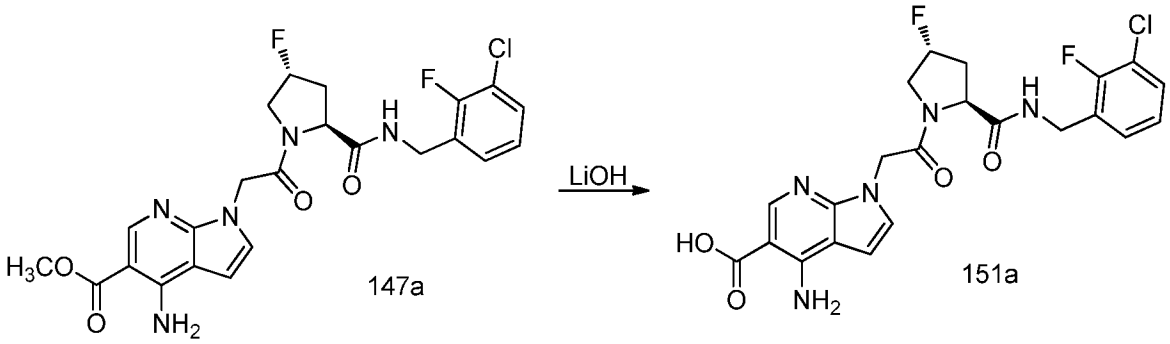
Стадия 2: Получение 2-(4-амино-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**150c**)

Соединение **150c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**150b**) (300 мг, 1,144 ммоль) с применением TFA (9781 мг, 17,16 ммоль; 20% TFA в ДХМ) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**150c**) (470 мг) в виде бледно-оранжевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,68 – 8,38 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 7,26 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,41 (d, J = 1,2 Гц, 3H).

Стадия 3: Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**150d**)

Соединение **150d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**150c**) (150 мг, 0,468 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли TFA (2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**7a**) (182 мг, 0,468 ммоль), HATU (214 мг, 0,562 ммоль), DIPEA (0,409 мл, 2,342 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 5%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] (2S,4R)-1-(2-(4-амино-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**150d**) (83 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ (смесь двух ротамеров) 9,15 (t, J = 5,8 Гц) и 8,71 (t, J = 5,9 Гц) (2s,1H), 8,47 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,34 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 7,53 – 7,40 (m, 1H), 7,31 – 7,21 (m, 1H), 7,20 – 7,11 (m, 1H), 7,07 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 5,59 – 5,33 (m, 1H), 5,26 (d, J = 17,0 Гц, 1H), 5,09 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 4,39 (ddd, J = 21,1, 10,2, 5,7 Гц, 2H), 4,23 (dd, J = 21,7, 5,8 Гц, 1H), 4,16 – 4,02 (m, 1H), 3,86 (ddd, J = 37,2, 12,9, 3,3 Гц, 1H), 2,82 – 2,47 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,16 – 1,91 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -121,32, -121,66, -176,15, -176,34; МС (ЭР+): 463,0 (M+1), (ЭР-): 461,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{21}H_{21}ClF_2N_6O_2 \cdot HCl \cdot 2.25H_2O$: C, 46,72; H, 4,95; Cl, 13,13; N, 15,57; найдено: C, 46,35; H, 4,56; Cl, 13,52; N, 15,40.

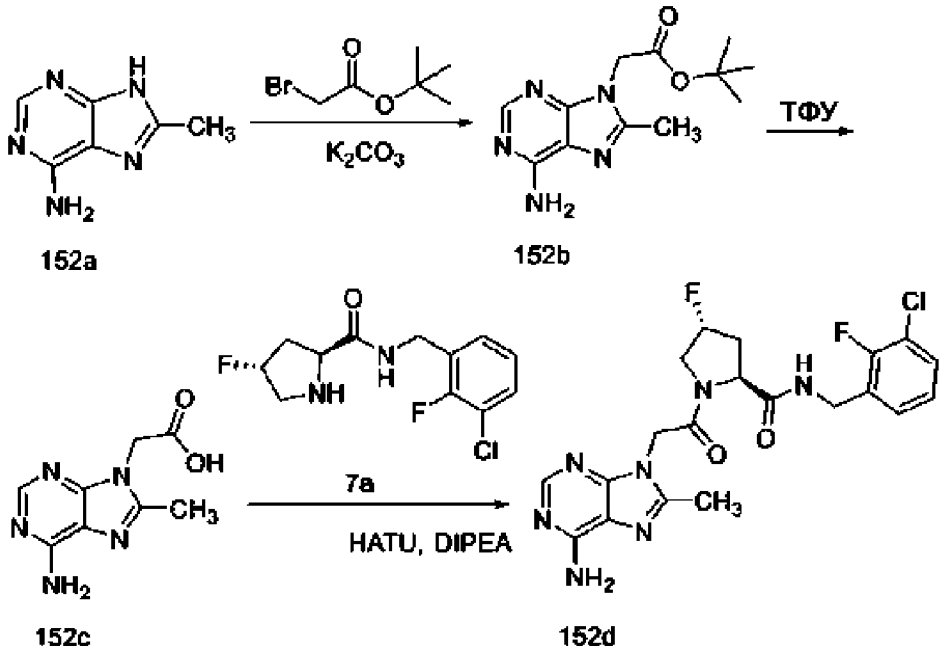
Схема 151



Получение 4-амино-1-(2-((2S,4R)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (**151a**)

Соединение **151a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из метил 4-амино-1-(2-((2S,4R)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксилата (**147a**) (22 мг, 0,043 ммоль) в ТГФ (3 мл) и MeOH (3 мл) с применением раствора гидроксида лития (18,62 мг, 0,435 ммоль) в воде (3 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 19 ч. Добавляли дополнительное количество гидрата гидроксида лития (25 мг и 50 мг), 2 н. раствора гидроксида натрия (0,4 мл и 0,6 мл) и перемешивали при к. т. в течение ночи после каждого добавления. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (26 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl 4-амино-1-(2-((2S,4R)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (**151a**) (2,2 мг, выход 10%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 8,64 (t, J = 5,7 Гц, 1H, D_2O способный к обмену), 8,53 и 8,48 (2s, 1H), 7,55 – 6,92 (m, 5H), 5,62 – 5,14 (m, 3H), 4,97 – 3,70 (m, 5H), 2,68 – 2,38 (m, 1H), 2,27 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ -121,32 и -121,65 (1F), -175,81 и -176,07 (1F); МС (ЭР+): 492,00 и 494,00 (M+1); МС (ЭР-): 490,00 и 492,00 (M-1).

Схема 152



Получение (2S,4R)-1-(2-(6-амино-8-метил-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**152d**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-2-(6-амино-8-метил-9H-пурин-9-ил)ацетата (**152b**)

Соединение **152b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 8-метил-7H-пурин-6-амина (**152a**) (500 мг, 3,35 ммоль; № CAS 22387-37-7) в DMF (15 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата и K_2CO_3 (556 мг, 4,02 ммоль). Это обеспечило получение после обработки *трет*-бутил-2-(6-амино-8-метил-9H-

пурин-9-ил)ацетата (**152b**) (390 мг, выход 44%) в виде желтого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,07 (s, 1H), 7,11 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,42 (s, 9H); МС (ЭР+): 264,10 (M+1).

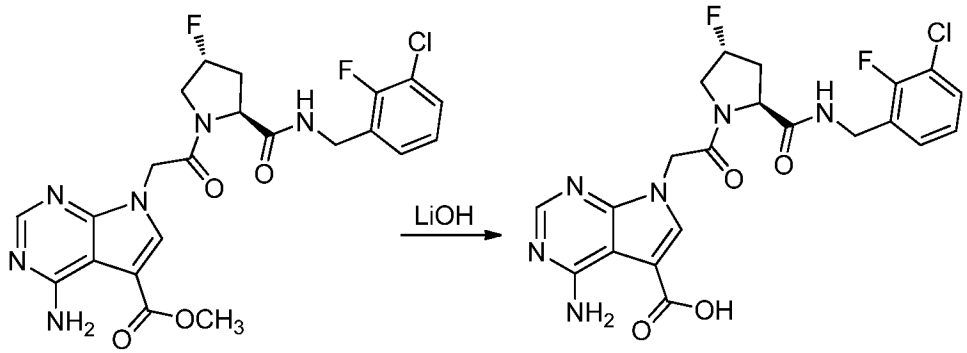
Стадия 2: Получение 2-(6-амино-8-метил-9H-пурин-9-ил)уксусной кислоты (**152c**)

Соединение **152c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(6-амино-8-метил-9H-пурин-9-ил)ацетата (**152b**) (150 мг, 0,570 ммоль) в ДХМ (10 мл) с применением TFA и перемешивали при к. т. Это обеспечило получение после обработки 2-(6-амино-8-метил-9H-пурин-9-ил)уксусной кислоты (**152c**), которую использовали как таковую на следующей стадии; МС (ЭР+): 208,10 (M+1).

Стадия 3: Получение (2S,4R)-1-(2-(6-амино-8-метил-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**152d**)

Соединение **152d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(6-амино-8-метил-9H-пурин-9-ил)уксусной кислоты (**152c**) (118 мг, 0,57 ммоль) в DMF (10 мл) с применением соли TFA (2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**7a**) (188 мг, 0,684 ммоль), HATU (433 мг, 1,140 ммоль), DIPEA (0,496 мл, 2,85 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение ночи. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, с элюированием с помощью ДХМ/дихлорметан (от 1:0 до 19:1)] (2S,4R)-1-(2-(6-амино-8-метил-9H-пурин-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**152d**) (31 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 9,00 и 8,64 (2t, J = 6,2 Гц, 1H), 8,22 и 8,20 (2s, 1H), 7,54 – 7,39 (m, 1H), 7,31 – 7,17 (m, 1H), 7,11 – 7,00 (m, 1H), 5,62 – 5,36 (m, 1H), 5,31 (d, J = 17,5 Гц, 1H), 5,03 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,61 – 3,74 (m, 5H), 2,60-1,90 (m, 2H), 2,37 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -121,28, -175,82; МС (ЭР+): 464,0 (M+1).

Схема 153



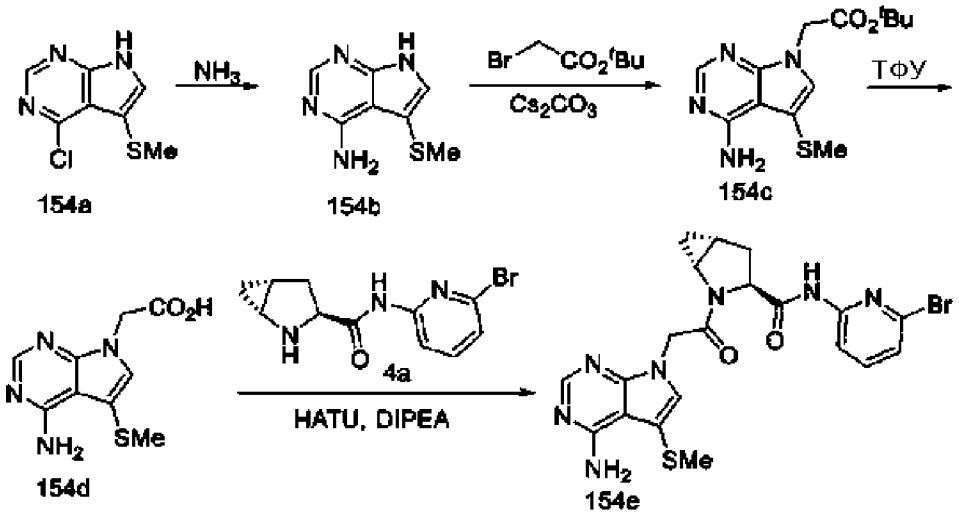
146a 153a

Получение 4-амино-7-(2-((2S,4R)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоновой кислоты (**153a**)

Соединение **153a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из метил-4-амино-7-(2-((2S,4R)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксилата (**146a**) (15 мг, 0,030 ммоль) в ТГФ (3 мл) и MeOH (3 мл) с применением раствора гидроксида лития (25,3 мг, 0,592 ммоль) в воде (3 мл) и перемешиванием при к. т. в течение ночи. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (26 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли

HCl 4-амино-7-(2-((2S,4R)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоновой кислоты (**153a**) (4,6 мг, 32%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 9,08 и 8,65 (2t, J = 5,9 Гц, 1H, D_2O способный к обмену), 8,49 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,38 и 8,36 (2s, 1H), 8,11 и 8,10 (2s, 1H), 7,52 – 7,01 (m, 3H), 5,66 – 5,04 (m, 3H), 4,89 – 3,70 (m, 5H), 2,75 – 2,30 (m, 1H), 2,23 – 1,89 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ -121,34 и -121,63 (1F), -176,12 и -176,34 (1F); МС (ЭР+): 493,00 и 495,00 (M+1); МС (ЭР-): 491,00 и 493,00 (M-1).

Схема 154



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-5-(метилтио)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**154e**)

Стадия 1. Получение 5-(метилтио)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**154b**)

Соединение **154b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 130, из 4-хлор-5-(метилтио)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (**154a**) (3,96 г, 19,83 ммоль; № CAS 144927-56-0)) в изопропаноле (20 мл) с применением гидроксида аммония (11,26 г, 198 ммоль; 30 вес. % в воде) в герметичной пробирке и нагреванием при 100^{o}C в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [SiO_2 (24 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-3%] 5-(метилтио)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина **(154b)** (1,94 г, выход 54,3%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,83 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 2,32 (s, 3H); МС (ЭР+): 181 (M+1).

Стадия 2: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-5-(метилтио)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**154c**)

Соединение **154c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 5-(метилтио)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (**154b**) (1,94 г, 10,76 ммоль) в DMF (20 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетат (2,100 г, 10,76 ммоль), Cs_2CO_3 (4,21 г, 12,92 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-3%] *трет*-бутил-2-(4-амино-5-(метилтио)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**154c**) (2,73 г, выход 86%) в виде бледно-оранжевого твердого

вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,09 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,83 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 2,34 (d, J = 1,0 Гц, 3H), 1,41 (s, 9H); МС (ЭР+) 295 (M+1).

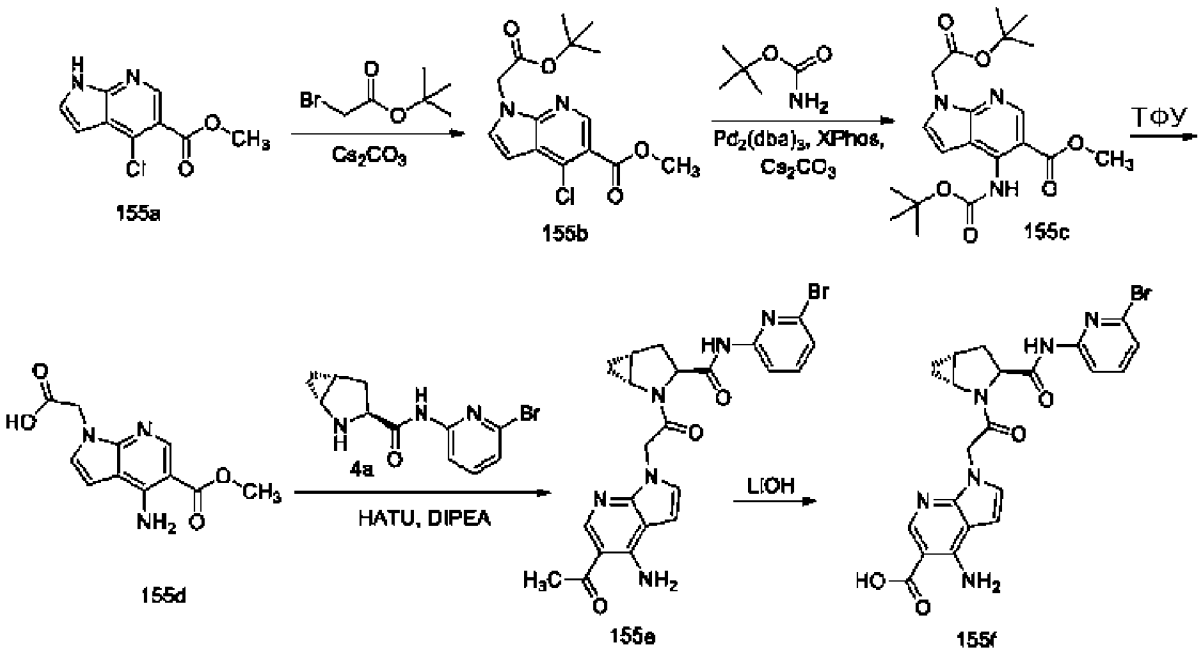
Стадия 3: Получение 2-(4-амино-5-(метилтио)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**154d**)

Соединение **154d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-5-(метилтио)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**154c**) (2,73 г, 9,27 ммоль) в ДХМ (20 мл) с применением TFA (106 г, 185 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-3%] соли TFA 2-(4-амино-5-(метилтио)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**154d**) (4,50 г) в виде бледно-оранжевого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,37 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 2,40 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -74,22; МС (ЭР+): 239 (M+1), (ЭР-): 237 (M-1).

Стадия 4: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-5-(метилтио)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**154e**)

Соединение **154e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-5-(метилтио)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**154d**) (80 мг, 0,227 ммоль) в DMF (5 мл) с применением (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (72,3 мг, 0,227 ммоль), HATU (104 мг, 0,273 ммоль), DIPEA (147 мг, 1,135 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с применением MeOH в ДХМ из 0-3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-5-(метилтио)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**154e**) (46 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,80 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,41 (s и bs, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,02 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,72 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,33 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,50 (d, J = 17,0 Гц, 1H), 5,20 (d, J = 17,0 Гц, 1H), 4,43 (dd, J = 9,0, 5,5 Гц, 1H), 3,74 (ddd, J = 7,2, 5,3, 2,2 Гц, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,30 (dd, J = 13,6, 9,2 Гц, 1H), 2,19 (dt, J = 12,9, 5,9 Гц, 1H), 1,95 – 1,81 (m, 1H), 1,06 – 0,95 (m, 1H), 0,73 – 0,62 (m, 1H); МС (ЭР+): 502,0 (M+1); (ЭС-): 500,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{20}H_{20}BrN_7O_2S.1.1.HCl.2.H_2O$: C, 41,52; H, 4,37; Cl, 6,74; N, 16,95; найдено: C, 41,36; H, 4,35; Cl, 6,99; N, 16,87.

Схема 155



Получение 4-амино-1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (**155f**)

Стадия 1: Получение метил-1-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксилата (**155b**)

Соединение **155b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из метил-4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксилата (**155a**) (450 мг, 2,137 ммоль; № CAS 951625-93-7) в DMF (10 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,379 мл, 2,56 ммоль), Cs_2CO_3 (835 мг, 2,56 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 20 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-14%] метил-1-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксилата (**155b**) (605 мг, выход 87%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,73 (s, 1H), 7,77 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,40 (s, 9H); МС (ЭР+): 325,00 (M+1).

Стадия 2: Получение метил-1-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксилата (**155c**)

Соединение **155c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 17, из метил-1-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксилата (**155b**) (560 мг, 1,724 ммоль) в толуоле (16 мл) с применением XPhos (82 мг, 0,172 ммоль), *трет-бутил*-карбамата (303 мг, 2,59 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (79 мг, 0,086 ммоль), карбоната цезия (562 мг, 1,724 ммоль) и нагреванием при 90°C в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной флэш-хроматографии [силикагель, с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-17%] метил-1-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксилата (**155c**) (628 мг, выход 90%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,48 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,40 (s, 9H); МС (ЭР+): 406,10 (M+1).

Стадия 3: Получение 2-(4-амино-5-(метоксикарбонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (**155d**)

Соединение **155d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из метил-1-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксилата (**155c**) (0,620 г, 1,529 ммоль) с применением TFA. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-амино-5-(метоксикарбонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (**155d**) (840 мг), которую использовали как таковую для следующей стадии; МС (ЭР+): 250,00 (M+1).

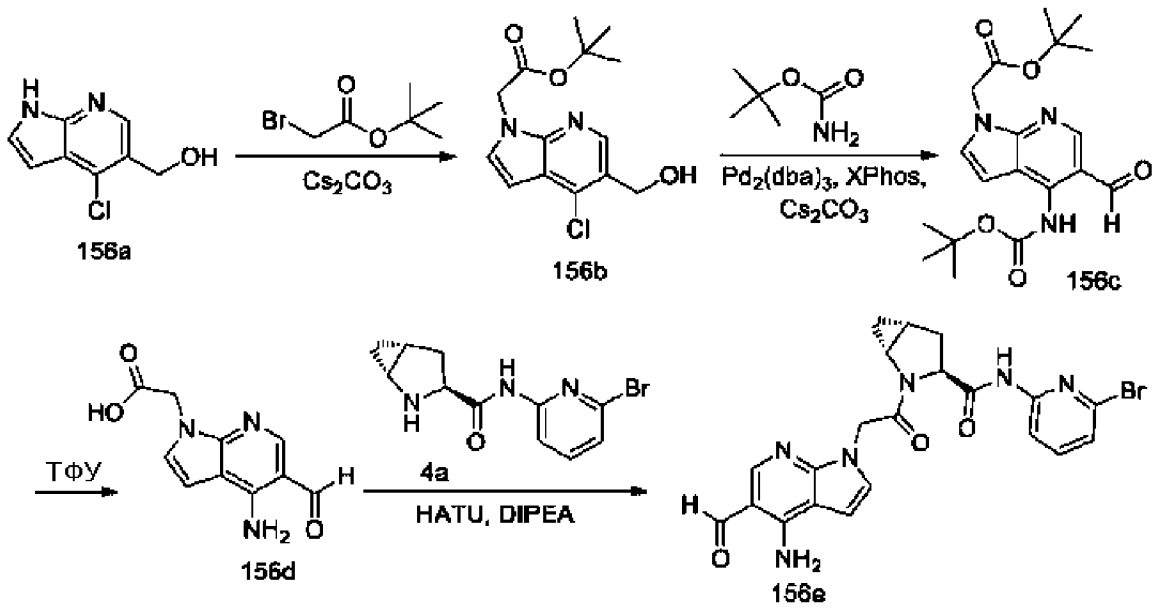
Стадия 4: Получение метил-4-амино-1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксилата (**155e**)

Соединение **155e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-5-(метоксикарбонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (**155d**) (95 мг, 0,383 ммоль) в DMF (10 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (122 мг, 0,383 ммоль), HATU (291 мг, 0,766 ммоль), DIPEA (0,334 мл, 1,915 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 20 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, MeOH в ДХМ из 0 - 5%] метил-4-амино-1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксилата (**155e**) (115 мг, выход 59%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,38 (d, J = 17,0 Гц, 1H), 5,15 (d, J = 17,0 Гц, 1H), 4,42 (dd, J = 9,0, 5,6 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,77 – 3,66 (m, 1H), 2,36 – 2,07 (m, 2H), 1,94 – 1,68 (m, 1H), 1,08 – 0,91 (m, 1H), 0,76 – 0,50 (m, 1H); МС (ЭР+): 513,00 (M+1).

Стадия 5: Получение 4-амино-1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (**155f**)

Соединение **155f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из метил 4-амино-1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксилата (**155e**) (110 мг, 0,214 ммоль) в ТГФ (2 мл) и ацетонитриле (2 мл) с применением раствора гидрата гидроксида лития (27,5 мг, 0,643 ммоль) в воде (2 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 20 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (26 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl 4-амино-1-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (**155f**) (10 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 10,88 и 10,77 (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,60 и 8,60 (2s, 1H), 8,07 – 7,93 (m, 1H), 7,78 – 7,65 (m, 1H), 7,42 – 7,21 (m, 2H), 7,05 – 6,93 (m, 1H), 5,75-5,15 (m, 2H), 4,92 и 4,43 (2dd, J = 8,9, 5,7 Гц, 1H), 3,82-3,62 (m, 1H), 2,43 – 1,63 (m, 3H), 1,34 – 0,63 (m, 2H); МС (ЭР+): 498,90 и 500,90 (M+1); МС (ЭР-): 496,90 и 498,90 (M-1).

Схема 156



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-5-формил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**156e**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-2-(4-хлор-5-(гидроксиметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)ацетата (**156b**)

Соединение **156b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из (4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)дихлорметана (**156a**) (115 мг, 0,630 ммоль; № CAS 1015610-07-7) в DMF (6 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,112 мл, 0,756 ммоль), Cs_2CO_3 (246 мг, 0,756 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 13 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-50%] *трет*-бутил-2-(4-хлор-5-(гидроксиметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)ацетата (**156b**) (155 мг, выход 83%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30 (s, 1H), 7,63 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,53 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,30 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,69 (d, J = 5,5 Гц, 2H), 1,40 (s, 9H); МС (ЭР+): 297,00 (M+1).

Стадия 2: Получение *трет*-бутил-2-(4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-формил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)ацетата (**156c**)

Соединение **156c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 17, из *трет*-бутил-2-(4-хлор-5-(гидроксиметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)ацетата (**156b**) (132 мг, 0,445 ммоль) в толуоле (10 мл) с применением XPhos (21,21 мг, 0,044 ммоль), *трет*-бутил-карбамата (78 мг, 0,667 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (20,37 мг, 0,022 ммоль), карбоната цезия (145 мг, 0,445 ммоль) и нагреванием при 90°C в течение 12 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной флэш-хроматографии [силикагель, с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-20%] *трет*-бутил-2-(4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-формил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)ацетата (**156c**) (50 мг, выход 30%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,50 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 5,04 (s, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,41 (s, 9H); МС (ЭР+): 376,10 (M+1).

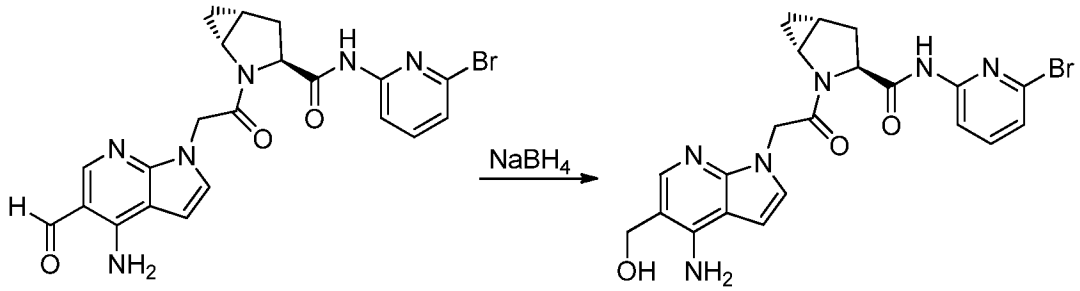
Стадия 3: Получение 2-(4-амино-5-формил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (**156d**)

Соединение **156d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-формил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)ацетата (**156c**) (45 мг, 0,12 ммоль) в ДХМ (10 мл) с применением TFA. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-амино-5-формил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (**156d**), которую использовали как таковую для следующей стадии; МС (ЭР+): 220,00 (M+1).

Стадия 4: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-5-формил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**156e**)

Соединение **156e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-5-формил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (**156d**) (0,12 ммоль) в DMF (6 мл) с применением соли TFA (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (0,144 ммоль), HATU (91 мг, 0,240 ммоль), DIPEA (0,105 мл, 0,600 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 14 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-5%] (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-5-формил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**156e**) (36 мг, выход 62%) в виде светло-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,76 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,84 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,72 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,45 – 5,12 (m, 2H), 4,43 (dd, J = 9,0, 5,5 Гц, 1H), 3,82 – 3,65 (m, 1H), 2,35 – 2,10 (m, 2H), 1,93 – 1,78 (m, 1H), 1,27 – 1,19 (m, 1H), 1,08 – 0,94 (m, 1H); МС (ЭР+): 482,900 и 485,00 (M+1); МС (ЭР-): 480,90 и 483,00 (M-1).

Схема 157



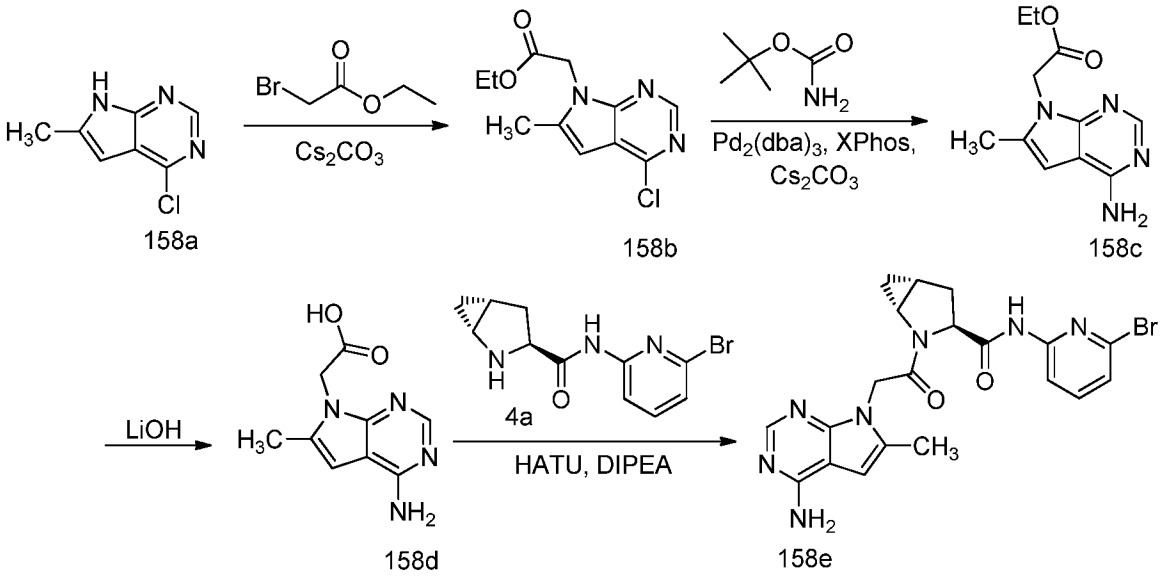
156e 157a

Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-5-(гидроксиметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**157a**)

В раствор (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-5-формил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**156e**) (23 мг, 0,048 ммоль) в ТГФ (4 мл) и MeOH (2 мл) добавляли борогидрид натрия (5,51 мг, 0,143 ммоль) перемешивали при к. т. в течение 19 ч. и разбавляли этилацетатом (100 мл), насыщ. раствором NH_4Cl (50 мл). Органическую фазу промывали с помощью солевого раствора (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии [силикагель (4 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ (0 - 5%)] с получением (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-5-(гидроксиметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**157a**) (12 мг, выход 52%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,74 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,03 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,78 – 7,61 (m, 2H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,06 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,55 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,99 (s, 2H, D_2O

способный к обмену), 5,29 (d, *J* = 17,0 Гц, 1H), 5,10 (d, *J* = 16,9 Гц, 1H), 4,82 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 4,48 (d, *J* = 5,0 Гц, 2H), 4,42 (dd, *J* = 9,0, 5,5 Гц, 1H), 3,76 – 3,68 (m, 1H), 2,36 – 2,08 (m, 2H), 1,92 – 1,72 (m, 1H), 1,05 – 0,92 (m, 1H), 0,70 – 0,56 (m, 1H); МС (ЭР+): 484,95 и 487,00 (M+1); МС (ЭР-): 482,95 и 484,95 (M-1).

Схема 158



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**158e**)

Стадия 1: Получение этил-2-(4-хлор-6-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**158b**)

Соединение **158b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 4-хлор-6-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (**158a**) (1 г, 5,97 ммоль; № CAS 35808-68-5) в DMF (25 мл) с применением этил-2-бромацетата (0,794 мл, 7,16 ммоль), Cs_2CO_3 (2,33 г, 7,16 ммоль) и перемешиванием при 0°C в течение 20 мин. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-25%] этил-2-(4-хлор-6-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**158b**) (1,32 г, выход 87%) в виде светло-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,56 (s, 1H), 6,51 – 6,46 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,16 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,43 (d, *J* = 1,1 Гц, 3H), 1,21 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H); МС (ЭР+): 254,00 (M+1).

Стадия 2: Получение этил-2-(4-амино-6-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**158c**)

Соединение **158c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 17, из этил-2-(4-хлор-6-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**158b**) (500 мг, 1,971 ммоль) в толуоле (15 мл) с применением XPhos (94 мг, 0,197 ммоль), *трет*-бутил-карбамата (346 мг, 2,96 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (90 мг, 0,099 ммоль), карбоната цезия (642 мг, 1,971 ммоль) и нагреванием при 90°C в течение 13 ч. в атмосфере азота. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной флэш-хроматографии [силикагель, с элюированием с помощью EtOAc в гексане/10% MeOH из 0-50%] этил-2-(4-амино-6-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**158c**) (110 мг, выход 24%); МС (ЭР+): 235,10 (M+1).

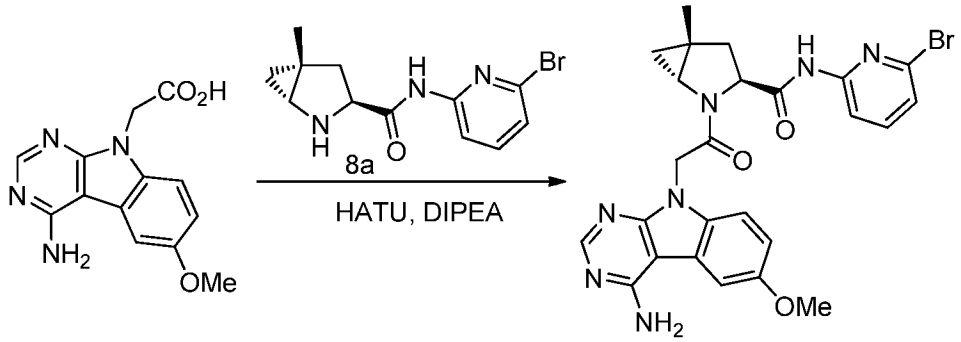
Стадия 3: Получение 2-(4-амино-6-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**158d**)

Соединение **158d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из этил-2-(4-амино-6-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (**158c**) (100 мг, 0,427 ммоль) в ТГФ (3 мл) и MeOH (3 мл) с применением раствора гидрата гидроксида лития (110 мг, 2,56 ммоль) в воде (3 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 19 ч. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-амино-6-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**158d**) (88 мг, выход 100%), которую использовали как таковую для следующей стадии; МС (ЭР+): 207,10 (M+1).

Стадия 4: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**158e**)

Соединение **158e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-6-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (**158d**) (0,427 ммоль) в DMF (15 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (163 мг, 0,512 ммоль), HATU (325 мг, 0,854 ммоль), DIPEA (0,372 мл, 2,135 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 23 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-5%] с последующим превращением полученного продукта в соль HCl путем растворения в ацетонитриле (2 мл) и 50 мМ водн. HCl (8 мл) и лиофилизации (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**158e**) (50 мг, выход 25%) в виде грязно-белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,80 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,33 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,72 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,68 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 5,47 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,20 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,43 (dd, J = 9,1, 5,5 Гц, 1H), 3,83 (td, J = 6,7, 6,2, 2,3 Гц, 1H), 2,42 – 2,12 (m, 5H), 1,95 – 1,77 (m, 1H), 1,12 – 0,93 (m, 1H), 0,78 – 0,59 (m, 1H); МС (ЭР+): 470,10 и 472,10 (M+1); МС (ЭР-): 468,10 и 470,10 (M-1); анализ рассчитан для $C_{20}H_{20}BrN_7O_2.1.2HCl.2.5H_2O$: C, 42,96; H, 4,72; Cl, 7,61; N, 17,54; найдено: C, 42,96; H, 4,48; Cl, 7,38; N, 17,36.

Схема 159

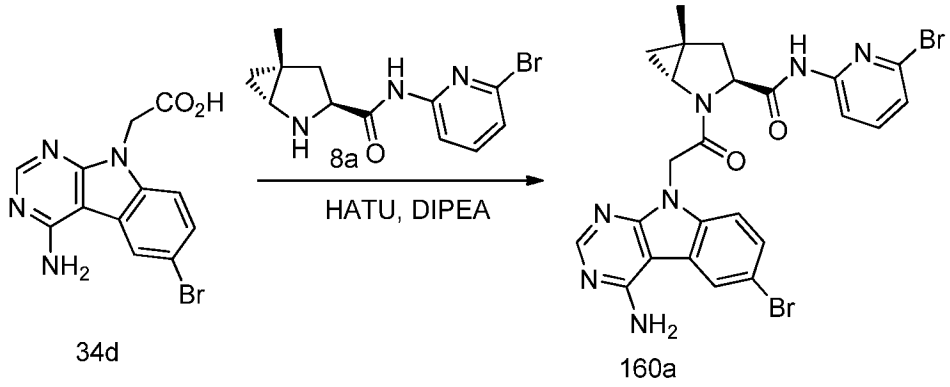


Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**159a**)

Соединение **159a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**38e**) (100 мг, 0,259 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (95 мг, 0,285 ммоль), HATU (148 мг, 0,388 ммоль), DIPEA (167 мг, 1,294 ммоль) и

перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**159a**) (117 мг, выход 82%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,75 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,60 (s, 1H), 8,08 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,19 (dd, J = 9,1, 2,3 Гц, 1H), 5,69 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,35 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,37 (dd, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,71 - 3,66 (m, 1H), 2,44 (s, 1H), 1,98 (dd, J = 13,3, 5,8 Гц, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,07 - 0,98 (m, 1H), 0,98 - 0,83 (m, 1H); МС (ЭР+): 550 (M+1), (ЭР-): 548 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{24}BrN_7O_3$.HCl.2.25H_2O: C, 47,86; H, 4,74; Cl, 5,65; N, 15,63; найдено: C, 47,64; H, 4,71; Cl, 5,77; N, 15,34.

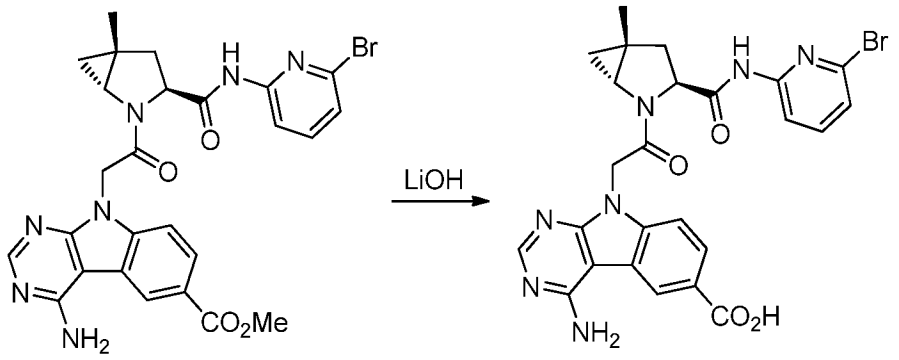
Схема 160



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**160a**)

Соединение **160a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**34d**) (50 мг, 0,115 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (42 мг, 0,126 ммоль), HATU (65,5 мг, 0,172 ммоль), DIPEA (74,3 мг, 0,575 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), MeOH в ДХМ из 0-3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] с получением соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**160a**) (42 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,96 - 8,69 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,65 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,77 - 7,64 (m, 3H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,73 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,37 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,37 (dd, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 3,69 - 3,65 (m, 1H), 2,45 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 1,98 (dd, J = 13,3, 5,9 Гц, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,01 (m, 1H), 0,93 (m, 1H); МС (ЭР+): 598 (M+1), (ЭР-): 596 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{21}Br_2N_7O_2$.HCl.1.5.H_2O: C, 43,49; H, 3,80; Cl, 5,35; N, 14,79; найдено: C, 43,36; H, 3,76; Cl, 5,49; N, 14,69.

Схема 161

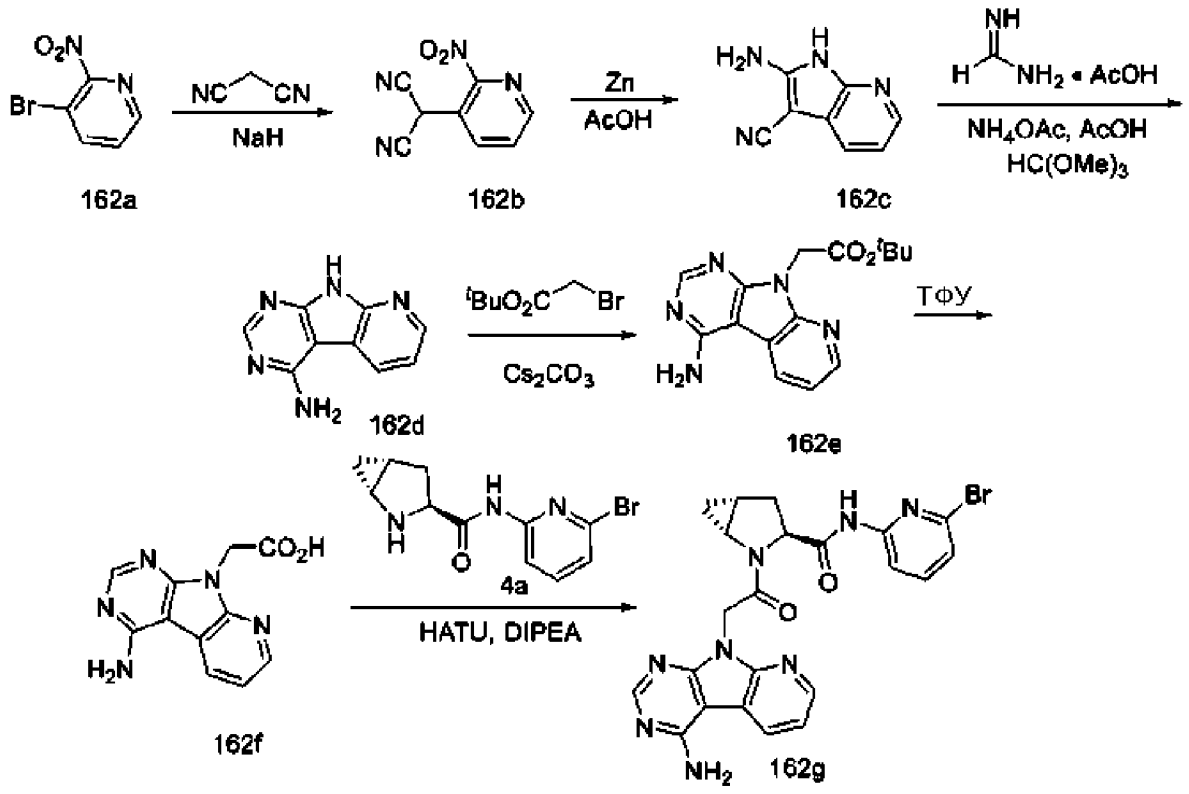


40a 161a

Получение 4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоновой кислоты (**161a**)

Соединение **161a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из метил 4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксилата (**40a**) (107 мг, 0,185 ммоль) в ТГФ (3 мл) и с применением 2 М водного раствора гидрата гидроксида лития (0,111 мл, 0,222 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl 4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоновой кислоты (**161a**) (33 мг, выход 32%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,10 (s, 1H), 8,81 – 8,40 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,11 (dt, J = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,97 (dd, J = 18,4, 8,2 Гц, 1H), 7,70 (ddd, J = 16,5, 8,4, 3,9 Гц, 2H), 7,30 (dd, J = 7,8, 5,2 Гц, 1H), 5,74 (d, J = 17,8 Гц, 1H), 5,39 (dd, J = 17,2, 3,4 Гц, 1H), 4,37 (dd, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,70 – 3,68 (m, 1H), 2,45 – 2,33 (m, 1H), 2,12 – 1,90 (m, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,07 – 0,80 (m, 2H); МС (ЭР+) 564,0 (M+1); (ЭР-): 562,0 (M-1).

Схема 162



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-9H-пиридо[3',2':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**162g**)

Стадия 1. Получение 2-(2-нитропиридин-3-ил)малононитрила (**162b**)

NaH (1,958 г, 49,0 ммоль) добавляли порциями в холодный раствор малононитрила (3,23 г, 49,0 ммоль) в ТГФ (50 мл) при 0°C, во время чего водород выделялся и образовывался белый осадок. Полученную мутную белую смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч., затем добавляли 3-бром-2-нитропиридин (**162a**) (4,92 г, 24,24 ммоль). Полученную темно-красную/черную суспензию затем нагревали при 60°C в атмосфере аргона в течение 3 ч. Охлажденную реакционную смесь гасили насыщенным NH_4Cl (50 мл) и разбавляли с помощью EtOAc (50 мл). Через 30 мин. перемешивания при к. т. два слоя разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенный экстракт концентрировали с получением неочищенного продукта 2-(2-нитропиридин-3-ил)малононитрила (**162b**) (5,75 г) в виде коричневого/черного твердого вещества, которое использовали как таковое в следующей реакции; МС (ЭР+): 159 (M+1), (ЭР-): 157 (M-1).

Стадия 2. Получение 2-амино-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонитрила (**162c**)

Неочищенный 2-(2-нитропиридин-3-ил)малононитрил (**162b**) (5,75 г) со стадии 1 выше разбавляли в уксусной кислоте (36,7 г, 611 ммоль), затем медленно добавляли цинк (10,00 г, 153 ммоль) при к. т. Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. и затем фильтровали в горячем состоянии. Отфильтрованный осадок тщательно промывали кипящим EtOH. Фильтрат концентрировали до сухости. Остаток суспендировали в H_2O (50 мл), нейтрализовали с помощью 3 М водного раствора NaOH до pH 7, и затем экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенный экстракт промывали с помощью H_2O (30 мл x 2), солевого раствора (30 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (SiO_2, 40 г, с элюированием с помощью 0-20% DMA80 в ДХМ) с получением 2-амино-

1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонитрила (**162c**) (1,00 г, выход 21%) в виде бежевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,43 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 5,0, 1,5 Гц, 1H), 7,47 (dd, J = 7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,11 - 6,84 (m, 3H); МС (ЭР+): 159 (M+1), (ЭР-): 157 (M-1).

Стадия 3. Получение 9H-пиридо[3',2':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**162d**)

Соединение **162d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 29, из 2-амино-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонитрила (**162c**) (1,00 г, 6,32 ммоль) в этаноле (30 мл) с применением формамидина ацетата (5,27 г, 50,6 ммоль), NH_4OAc (1,462 г, 18,97 ммоль), ледяной AcOH (1,139 г, 18,97 ммоль), $HC(OMe)_3$ (6,71 г, 63,2 ммоль) и нагреванием при 80°C в течение 5 дней. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией промывали с помощью кипящего EtOH и сушили на воздухе с получением 9H-пиридо[3',2':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**162d**) (0,27 г, выход 23%) в виде коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,36 (s, 1H), 8,68 (dd, J = 7,8, 1,6 Гц, 1H), 8,36 (dd, J = 4,9, 1,5 Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,25 (dd, J = 7,8, 4,9 Гц, 1H); МС (ЭР+): 186 (M+1), (ЭР-): 184 (M-1).

Стадия 4: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-9H-пиридо[3',2':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**162e**)

Соединение **162e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 9H-пиридо[3',2':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**162d**) (0,27 г, 1,458 ммоль) в DMF (10 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,341 г, 1,750 ммоль) и Cs_2CO_3 (0,950 г, 2,92 ммоль). Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [гель SiO_2 (24 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-4%] *трет*-бутил-2-(4-амино-9H-пиридо[3',2':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**162e**) (0,27 г, 0,902 ммоль, выход 62%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,75 (dd, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 8,40 (dd, J = 4,9, 1,5 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,34 (dd, J = 7,8, 4,9 Гц, 1H), 5,06 (s, 2H), 1,40 (s, 9H); МС (ЭР+): 300 (M+1), (ЭР-): 298 (M-1).

Стадия 5: Получение 2-(4-амино-9H-пиридо[3',2':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**162f**)

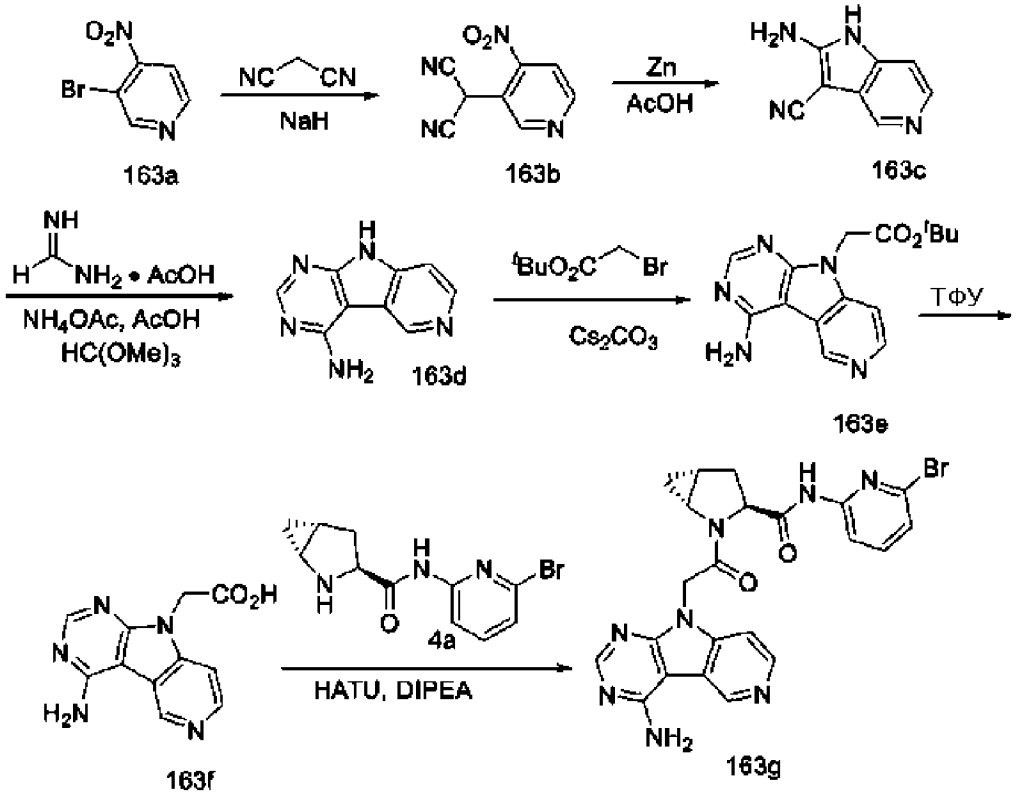
Соединение **162f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-9H-пиридо[3',2':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**162e**) (0,27 г, 0,902 ммоль) в ДХМ (10 мл) с применением TFA (1,029 г, 9,02 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-9H-пиридо[3',2':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**162f**) (311 мг, выход 97%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,84 (dd, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 8,59 - 8,44 (m, 2H), 8,04 (s, 2H), 7,43 (dd, J = 7,8, 4,9 Гц, 1H), 5,14 (s, 2H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -74,47; МС (ЭР+): 244 (M+1), (ЭР-): 242 (M-1).

Стадия 6: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-9H-пиридо[3',2':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**162g**)

Соединение **162g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-9H-пиридо[3',2':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**162f**) (75 мг, 0,210 ммоль) в DMF (5 мл) с применением (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (80 мг, 0,252 ммоль), HATU (120 мг, 0,315 ммоль), DIPEA (136 мг, 1,050 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-6%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в

воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-9H-пиридо[3',2':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**162g**) (75 мг, выход 70%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,78 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,29 - 8,91 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,74 (s, 1H), 8,59 (dd, J = 4,8, 1,4 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,53 (dd, J = 7,9, 4,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,78 (d, J = 17,0 Гц, 1H), 5,41 (d, J = 16,9 Гц, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,03 - 3,84 (m, 1H), 2,39 - 2,27 (m, 1H), 2,27 – 2,18 (m, 1H), 1,99 - 1,86 (m, 1H), 1,11 (m, 1H), 0,70 (m, 1H); МС (ЭР+): 507/509 (M+1), 505/507 (M-1).

Схема 163



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-9H-пиридо[3',4':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**163g**)

Стадия 1: Получение 2-(4-нитропиридин-3-ил)малононитрила (**163b**)

Соединение **163b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 162, из 3-бром-4-нитропиридина (**163a**) (5,00 г, 24,63 ммоль) с применением NaH (1,990 г, 49,8 ммоль), малононитрила (3,29 г, 49,8 ммоль) в ТГФ (100 мл). Это обеспечило получение после обработки 2-(4-нитропиридин-3-ил)малононитрила (**163b**) (5,27 г) в виде коричневого/черного твердого вещества, которое использовали как таковое в следующей реакции; МС (ЭР+): 159 (M+1), (ЭР-): 157 (M-1).

Стадия 2: Получение 2-амино-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-3-карбонитрила (**163c**)

Соединение **163c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 162, из 2-(4-нитропиридин-3-ил)малононитрила (**163b**) (5,27 г, 28,0 ммоль) в уксусной кислоте (16,82 г, 280 ммоль), с применением цинка (9,16 г, 140 ммоль). Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-

хроматографии (SiO_2, 40 г, с элюированием с помощью 0-20% DMA-80 в ДХМ) 2-амино-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-3-карбонитрила (**163c**) (0,23 г, 1,454 ммоль, выход 5,19%) в виде бежевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,30 (s, 1H), 8,34 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,33 - 7,01 (m, 3H). ЖХ-МС: t = 0,54 мин.; МС (ЭР+): 159 (M+1), (ЭР-): 157 (M-1).

Стадия 3: Получение 9H-пиридо[3',4':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**163d**)

Соединение **163d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 29, из 2-амино-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-3-карбонитрила (**163c**) (0,23 г, 1,454 ммоль) в этаноле (20 мл) с применением формамидина ацетата (1,211 г, 11,63 ммоль), NH_4OAc (0,336 г, 4,36 ммоль), ледяной AcOH (0,262 г, 4,36 ммоль), $HC(OMe)_3$ (0,772 г, 7,27 ммоль) и нагреванием при 80°C в течение 5 дней. Это обеспечило получение после обработки 9H-пиридо[3',4':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**163d**) (0,14 г, выход 52%) в виде коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,24 (s, 1H), 9,47 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 8,42 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 5,6, 1,0 Гц, 1H), 7,37 (s, 2H). МС (ЭС+): 186 (M+1); (ЭС-): 184 (M-1).

Стадия 4: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-9H-пиридо[3',4':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**163e**)

Соединение **163e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 9H-пиридо[3',4':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**163d**) (0,14 г, 0,756 ммоль) в DMF (10 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,177 г, 0,907 ммоль) и Cs_2CO_3 (0,493 г, 1,512 ммоль). Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [гель SiO_2 (24 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-6%] *трет*-бутил-2-(4-амино-9H-пиридо[3',4':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**163e**) (0,11 г, выход 49%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,51 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,64 (dd, *J* = 5,7, 0,9 Гц, 1H), 7,52 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 1,40 (s, 9H).

Стадия 5: Получение 2-(4-амино-9H-пиридо[3',4':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**163f**)

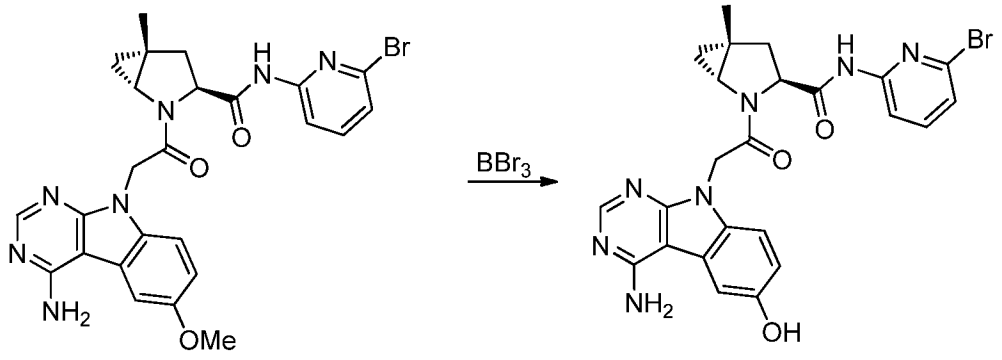
Соединение **163f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-9H-пиридо[3',4':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**163e**) (0,108 г, 0,361 ммоль) в ДХМ (10 мл) с применением TFA (411 мг, 3,61 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-9H-пиридо[3',4':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**163f**) (202 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,87 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,85 (dd, J = 6,9, 2,1 Гц, 1H), 8,55 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,37 (dd, J = 6,7, 2,1 Гц, 1H), 8,10 (s, 2H), 5,37 (d, J = 2,0 Гц, 2H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -74,58; МС (ЭР+): 244 (M+1), (ЭР-): 242 (M-1).

Стадия 6: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-9H-пиридо[3',4':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**163g**)

Соединение **163g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-9H-пиридо[3',4':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**163f**) (75 мг, 0,210 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (80 мг, 0,252 ммоль), HATU (120 мг, 0,315 ммоль), DIPEA (136 мг, 1,050 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-7%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием

с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-9H-пиридо[3',4':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**163g**) (43 мг, выход 40%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,78 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 10,08 (s, 1H), 8,83 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,44 (s, 2H, D_2O способный к обмену),), 8,25 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,92 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,53 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 4,48 – 4,37 (m, 1H), 3,97 - 3,83 (m, 1H), 2,37 – 2,29 (m, 1H), 2,28 – 2,17 (m, 1H), 1,99 – 1,85 (m, 1H), 1,15 – 1,02 (m, 1H), 0,91 – 0,78 (m, 1H); МС (ЭР+): 507/509 (M+1); (ЭС-): 505/507 (M-1).

Схема 164

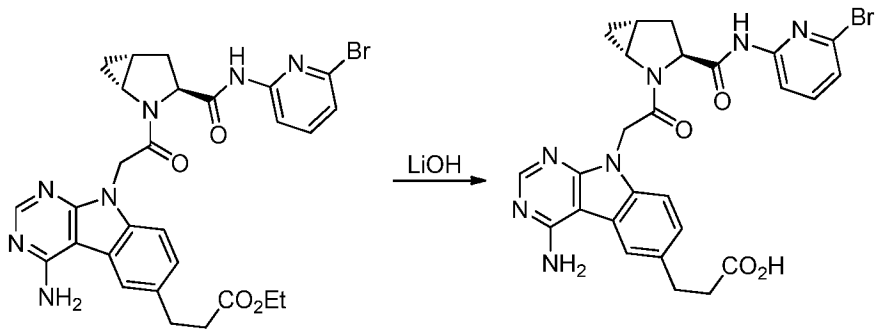


159a 164a

Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-гидрокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**164a**)

В раствор (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**159a**) (70 мг, 0,127 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли 1,0 М BBr_3 в ДХМ (0,636 мл, 0,636 ммоль) по каплям при 0°C в атмосфере аргона и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили с помощью H_2O (2 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] с получением соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-гидрокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**164a**) (41 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,46 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,54 (s, 1H), 8,46 (s, 2H, D2O способный к обмену), 8,01 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,70 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 5,63 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 5,29 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,66 (dd, *J* = 5,4, 2,3 Гц, 1H), 2,52 – 2,39 (m, 1H), 1,97 (dd, *J* = 13,2, 5,9 Гц, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,06 – 0,94 (m, 1H), 0,94 – 0,84 (m, 1H); МС (ЭР+): 536/538 (M+1), (ЭР-): 534/536 (M-1).

Схема 165

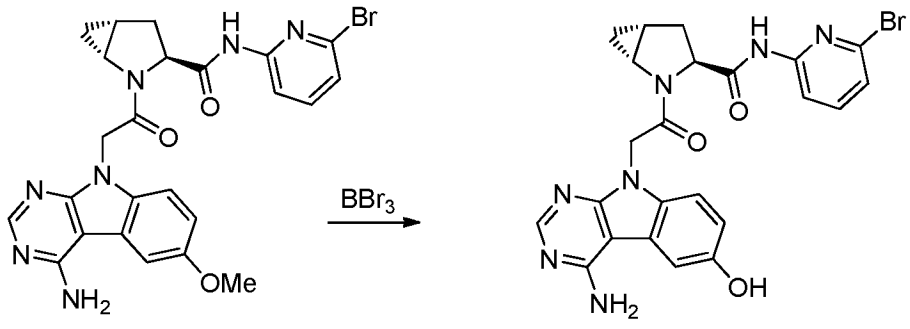


45d 165a

Получение 3-(4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-ил)пропановой кислоты (**165a**)

Соединения **165a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из этил-3-(4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-ил)пропаноата (**45d**) (78 мг, 0,129 ммоль) в ТГФ (3 мл) с применением 2 М водного раствора гидроксида лития (0,077 мл, 0,154 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl 3-(4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-ил)пропановой кислоты (**165a**) (55 мг, выход 74%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,59 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 8,51 (d, J = 9,2 Гц, 2H, D_2O способный к обмену), 8,43 – 8,34 (m, 1H), 7,98 (dd, J = 16,3, 8,2 Гц, 1H), 7,70 (td, J = 8,1, 6,0 Гц, 1H), 7,59 (dd, J = 8,4, 2,2 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,31 (dd, J = 7,8, 5,4 Гц, 1H), 5,74 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,39 (dd, J = 17,3, 3,0 Гц, 1H), 4,48 – 4,35 (m, 1H), 4,05 – 3,85 (m, 1H), 3,01 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 2,67 (dd, J = 8,6, 6,9 Гц, 2H), 2,40 – 2,27 (m, 1H), 2,27 – 2,14 (m, 1H), 1,99 – 1,87 (m, 1H), 1,28 – 1,02 (m, 1H), 0,96 – 0,74 (m, 1H); МС (ЭР+): 578/580 (M+1), (ЭР-): 576/578 (M-1); анализ рассчитан для $C_{26}H_{24}BrN_7O_4$.HCl.2H_2O: C, 47,98; H, 4,49; Cl, 5,45; N, 15,06; найдено: C, 47,70; H, 4,29; Cl, 5,69; N, 14,77.

Схема 166



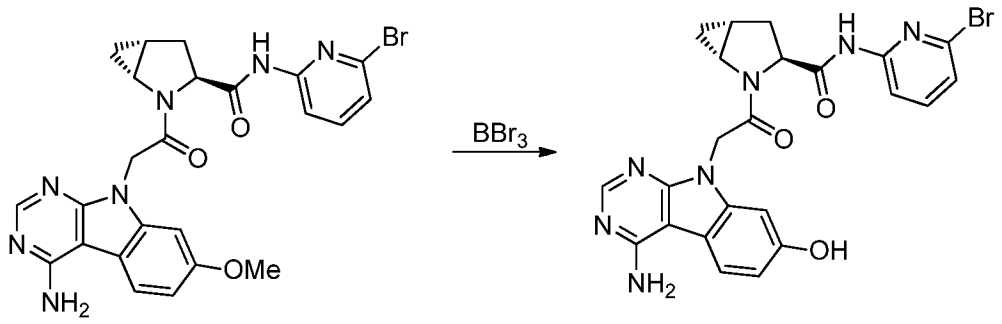
38e 166a

Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-гидрокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**166a**)

Соединение **166a** получали согласно процедуре, указанной на схеме 164, из (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-

карбоксамида (**38e**) (85 мг, 0,158 ммоль) в ДХМ (5 мл) с применением раствора 1,0 М BBr_3 в ДХМ (0,792 мл, 0,792 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 30 мин. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-гидрокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**166a**) (30 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,91 - 9,13 (m, 1H, D_2O способный к обмену), 8,68 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,60 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,11 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 5,70 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,36 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,42 (dd, J = 9,1, 5,5 Гц, 1H), 3,89 (td, J = 6,2, 5,4, 2,2 Гц, 1H), 2,39 – 2,26 (m, 1H), 2,26 – 2,14 (m, 1H), 1,98 – 1,84 (m, 1H), 1,12 – 0,98 (m, 1H), 0,83 – 0,69 (m, 1H); МС (ЭР+): 522/524 (M+1), 520/522 (M-1).

Схема 167

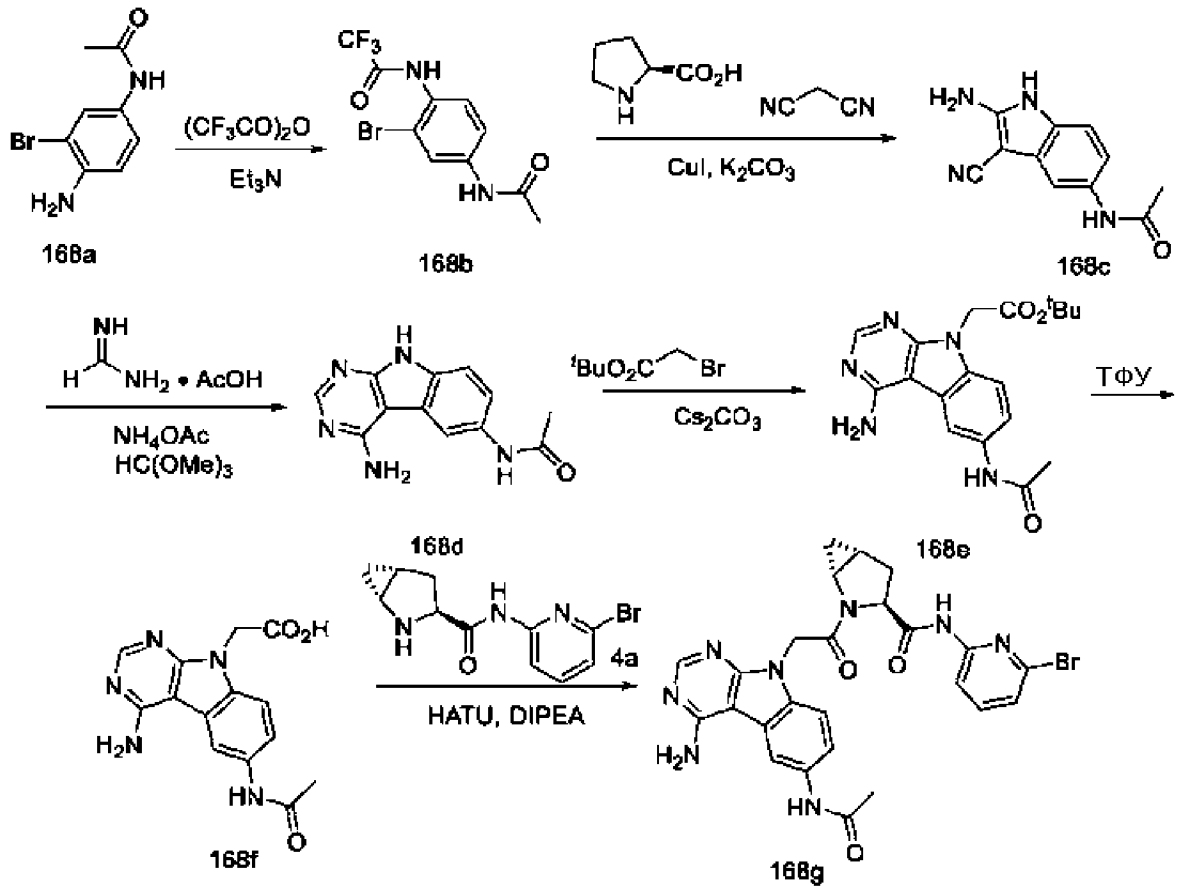


36e 167a

Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-гидрокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**167a**)

Соединение **167a** получали согласно процедуре, указанной на схеме 164, из (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**36e**) (82 мг, 0,153 ммоль) в ДХМ (5 мл) с применением раствора 1,0 М BBr_3 в ДХМ (0,764 мл, 0,764 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-гидрокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**167a**) (30 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,79 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,97 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,53 (d, *J* = 3,1 Гц, 1H), 8,37 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,28 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,70 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,97 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,89 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Гц, 1H), 5,66 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 5,31 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 4,42 (dd, *J* = 9,0, 5,5 Гц, 1H), 3,90 (td, *J* = 6,9, 6,3, 2,5 Гц, 1H), 2,38 – 2,29 (m, 1H), 2,26 – 2,15 (m, 1H), 1,98 – 1,87 (m, 1H), 1,12 – 1,02 (m, 1H), 0,77 – 0,70 (m, 1H); МС (ЭР+): 522/524 (M+1), (ЭР-): 520/522 (M-1).

Схема 168



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(6-ацетамидо-4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**168g**)

Стадия 1: Получение N-(4-ацетамидо-2-бромфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**168b**)

Соединение **168b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 46, из N-(4-амино-3-бромфенил)ацетамида (**168a**) (0,88 г, 3,84 ммоль; № CAS 860745-87-5) в ДХМ (30 мл) с применением триэтиламина (0,661 г, 6,53 ммоль), ангидрида трифторуксусной кислоты (1,210 г, 5,76 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 3 ч. Это обеспечило получение после обработки N-(4-ацетамидо-2-бромфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**168b**) (400 мг, выход 32%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали как таковое для следующей стадии; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,18 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,55 (dd, J = 8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 2,07 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -74,07; МС (ЭР+): 325/327 (M+1); (ЭР-): 323/325 (M-1).

Стадия 2. Получение N-(2-амино-3-циано-1H-индол-5-ил)ацетамида (**168c**)

Соединение **168c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из N-(4-ацетамидо-2-бромфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**168b**) (400 мг, 1,230 ммоль) в ДМСО (10 мл) с применением малононитрила (203 мг, 3,08 ммоль), L-пролина (56,7 мг, 0,492 ммоль), CuI (46,9 мг, 0,246 ммоль), раствора K_2CO_3 (340 мг, 2,461 ммоль) в воде (10 мл) и нагреванием при 60°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки [гель SiO_2 (24 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-5%] N-(2-амино-3-циано-1H-индол-5-ил)ацетамида (**168c**) (120 мг, выход 46%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,58 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 7,52 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 1,3 Гц, 2H), 6,72 (s, 2H), 2,01 (s, 3H). ЖХ-МС: t = 1,47 мин.; МС (ЭР+): 215 (M+1); (ЭР-): 213 (M-1).

Стадия 3: Получение N-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-ил)ацетамида (**168d**)

Соединение **168d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 29, из N-(2-амино-3-циано-1H-индол-5-ил)ацетамида (**168c**) (1,77 г, 8,26 ммоль) в этаноле (30 мл) с применением формамидина ацетата (6,88 г, 66,1 ммоль), NH_4OAc (1,911 г, 24,79 ммоль), $HC(OMe)_3$ (8,77 г, 83 ммоль) и нагреванием при 80°C в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки N-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-ил)ацетамида (**168d**) (1,48 г, выход 74%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,76 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,22 (d, J = 2,2 Гц, 2H), 7,46 – 7,31 (m, 2H), 7,09 – 6,90 (m, 2H), 2,06 (s, 3H); МС (ЭР+): 242 (M+1), (ЭР-): 240 (M-1).

Стадия 4: Получение *трет*-бутил-2-(6-ацетамидо-4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**168e**)

Соединение **168e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из N-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-ил)ацетамида (**168d**) (0,74 г, 3,07 ммоль) в DMF (10 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,718 г, 3,68 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,999 г, 6,13 ммоль). Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [гель SiO_2 (40 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-6%] *трет*-бутил-2-(6-ацетамидо-4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**168e**) (0,77 г, выход 71%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,86 (s, 1H), 8,28 (s, 2H), 7,56 – 7,40 (m, 2H), 7,14 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); МС (ЭР+): 356 (M+1), (ЭР-): 354 (M-1).

Стадия 5: Получение 2-(6-ацетамидо-4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**168f**)

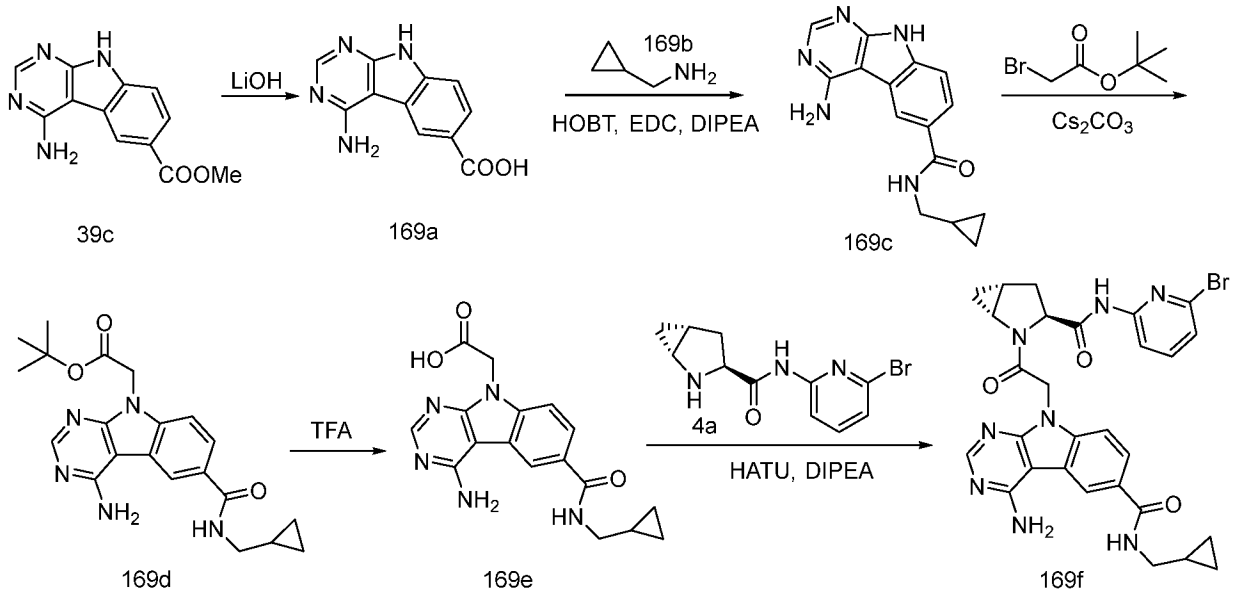
Соединение **168f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(6-ацетамидо-4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**168e**) (0,77 г, 2,167 ммоль) в ДХМ (15 мл) с применением TFA (2,470 г, 21,67 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(6-ацетамидо-4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**168f**) (1,34 г) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,04 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,54 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,54 (dd, J = 8,8, 1,9 Гц, 1H), 5,27 (s, 2H), 2,09 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -74,68; МС (ЭР+): 300 (M+1); (ЭС-): 298 (M-1).

Стадия 6: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(6-ацетамидо-4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**168g**)

Соединение **168g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(6-ацетамидо-4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**168f**) (200 мг, 0,484 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (170 мг, 0,532 ммоль), HATU (276 мг, 0,726 ммоль), DIPEA (313 мг, 2,420 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-7%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(6-ацетамидо-4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**168g**) (70 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H, D2O способный к обмену), 10,09 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,77 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,66 (s,

1H), 8,52 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,75 – 7,60 (m, 2H), 7,55 (dd, *J* = 8,8, 1,8 Гц, 1H), 7,31 (d, 1H), 5,76 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 5,40 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 4,42 (dd, *J* = 9,0, 5,4 Гц, 1H), 3,94 – 3,86 (m, 1H), 2,40 – 2,26 (m, 1H), 2,26 – 2,15 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,97 – 1,85 (m, 1H), 1,12 – 0,98 (m, 1H), 0,83 – 0,72 (m, 1H); МС (ЭР+): 563/565 (M+1), (ЭР-): 561/563 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{23}BrN_8O_3.1.75HCl.3H_2O$: C, 44,08; H, 4,55; N, 16,45; найдено: C, 44,12; H, 4,67; N, 15,87.

Схема 169



Получение 4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-N-(циклопропилметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксамида (**169f**)

Стадия 1: Получение 4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоновой кислоты (**169a**)

Соединение **169a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из метил-4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксилата (**39c**) (400 мг, 1,651 ммоль) в ТГФ (5 мл) и MeOH (5 мл) с применением раствора гидрата гидроксида лития (424 мг, 9,91 ммоль) в воде (5 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Дополнительное количество гидрата гидроксида лития (212 мг) в воде (2 мл) и перемешиванием в течение 6 ч. при к. т. было необходимо для завершения гидролиза. Это обеспечило получение после обработки 4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоновой кислоты (**169a**) (305 мг, выход 81%) в виде серого твердого вещества, которое использовали как таковое для следующей стадии; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,16 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,32 (s, 2H); МС (ЭР+): 229,00 (M+1).

Стадия 2: Получение 4-амино-N-(циклопропилметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксамида (**169c**)

Соединение **169c** получали согласно процедуре, указанной на схеме 119, из 4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоновой кислоты (**169a**) (100 мг, 0,438 ммоль) в DMF (3 мл) с применением циклопропилметанамина (**169b**) (93 мг, 1,315 ммоль), HOBT (29,6 мг, 0,219 ммоль), EDC (168 мг, 0,876 ммоль), DIPEA (0,153 мл, 0,876 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 41 ч. Это обеспечило получение после обработки 4-амино-N-(циклопропилметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксамида (**169c**) (12 мг, выход 10%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали как таковое для следующей стадии; МС (ЭР+): 282,10 (M+1).

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-6-((циклопропилметил)карбамоил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**169d**)

Соединение **169d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 4-амино-N-(циклопропилметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксамида (**169c**) (12 мг, 0,043 ммоль) в DMF (4 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (7,56 мкл, 0,051 ммоль), Cs_2CO_3 (34,7 мг, 0,107 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 19 ч. Это обеспечило получение после обработки *трет*-бутил-2-(4-амино-6-((циклопропилметил)карбамоил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**169d**) (21 мг) в виде желтой смолы, которую использовали как таковую для следующей стадии; МС (ЭР+): 396,20 (М+1).

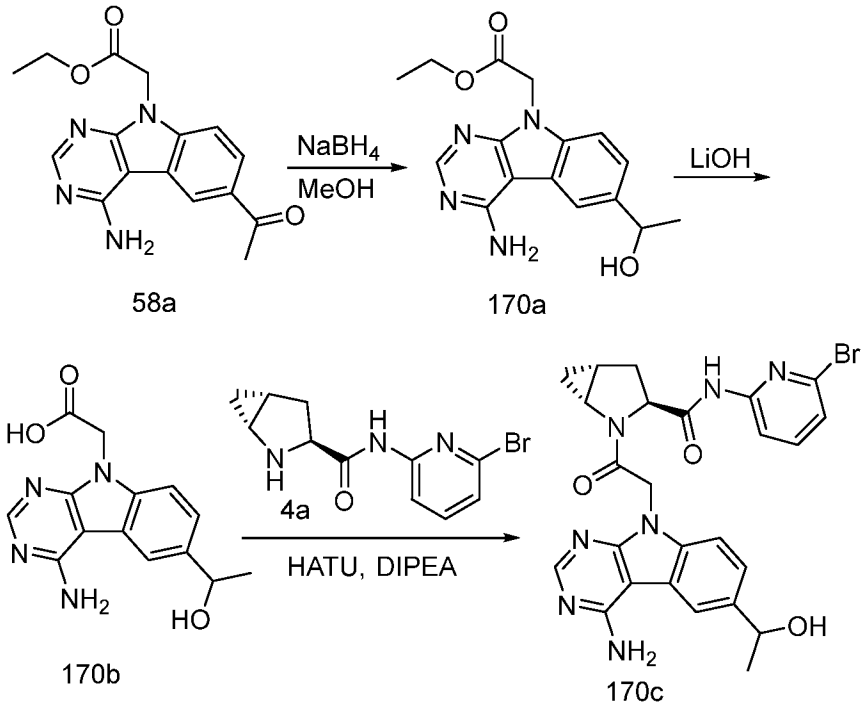
Стадия 4: Получение 2-(4-амино-6-((циклопропилметил)карбамоил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**169e**)

Соединение **169e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-((циклопропилметил)карбамоил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**169d**) (0,017 г, 0,043 ммоль) в ДХМ (5 мл) с применением TFA и перемешиванием при к. т. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-амино-6-((циклопропилметил)карбамоил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**169e**) (15 мг) и ее использовали как таковую для следующей стадии; МС (ЭР+): 340,20 (М+1).

Стадия 5: Получение 4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-N-(циклопропилметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксамида (**169f**).

Соединение **169f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-((циклопропилметил)карбамоил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**169e**) (14,59 мг, 0,043 ммоль) в DMF (7 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (55 мг, 0,172 ммоль), HATU (65 мг, 0,172 ммоль), DIPEA (0,045 мл, 0,258 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (4 г), с элюированием с помощью дихлорметан/дихлорметан (от 1:0 до 19:1)] с последующим превращением полученного продукта в соль HCl путем растворения в ацетонитриле (2 мл) и 0,1% водн. HCl (15 мл) и лиофилизации соли HCl 4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-N-(циклопропилметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксамида (**169f**) (4 мг, выход 15%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,58 – 8,44 (m, 2H), 8,06 – 7,97 (m, 2H), 7,75 – 7,64 (m, 2H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,74 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,41 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 4,48 – 4,35 (m, 1H), 3,95 – 3,86 (m, 1H), 3,31 – 3,10 (m, 2H), 2,41 – 2,12 (m, 2H), 1,97 – 1,83 (m, 1H), 1,30 – 1,01 (m, 2H), 0,84 – 0,70 (m, 1H), 0,54 – 0,39 (m, 2H), 0,36 – 0,21 (m, 2H); МС (ЭР+): 603,15 и 605,10 (М+1); МС (ЭР-): 601,10 и 603,10 (М-1).

Схема 170



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(1-гидроксиэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**170c**)

Стадия 1: Получение этил-2-(4-амино-6-(1-гидроксиэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**170a**)

Соединение **170a** получали согласно процедуре, указанной на схеме 157, из этил-2-(6-ацетил-4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**58a**) (32 мг, 0,102 ммоль) в ТГФ (6 мл) и MeOH (3 мл) с применением борогидрида натрия (11,87 мг, 0,307 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 24 ч. Полученный остаток после обработки использовали как таковой для следующей стадии; МС (ЭР+): 301,10 (M+1).

Стадия 2: Получение 2-(4-амино-6-(1-гидроксиэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**170b**)

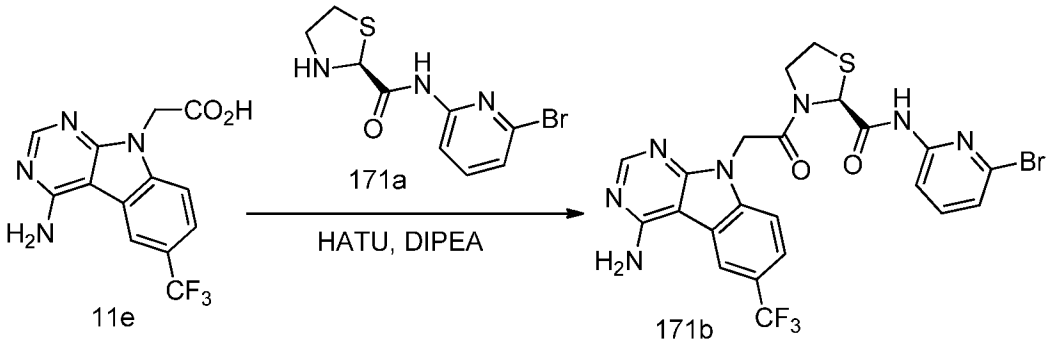
Соединение **170b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из этил-2-(4-амино-6-(1-гидроксиэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**170a**) (0,032 мг, 0,102 ммоль) в ТГФ (3 мл) и MeOH (3 мл) с применением раствора гидрата гидроксида лития (0,026 г) и перемешиванием при к. т. в течение 20 ч. Полученный остаток после обработки использовали как таковой для следующей стадии; МС (ЭР+): 287,10 (M+1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(1-гидроксиэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**170c**)

Соединение **170c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-(1-гидроксиэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**170b**) (29,2 мг, 0,102 ммоль) в DMF (8 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (65 мг, 0,204 ммоль), HATU (97 мг, 0,255 ммоль), DIPEA (0,071 мл, 0,408 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 20 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью дихлорметан/дихлорметан (от 1:0 до 19:1)] с последующим превращением полученного продукта в соль HCl путем растворения в ацетонитриле (2 мл) и

0,1% водн. HCl (15 мл) и лиофилизации соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(1-гидроксиэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**170c**) (12 мг, выход 21%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 8,62 (s, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,70 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,67 – 7,55 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,75 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 5,41 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 4,91 (q, *J* = 6,4 Гц, 1H), 4,40 (dd, *J* = 9,1, 5,5 Гц, 1H), 3,99 – 3,86 (m, 1H), 2,43 – 2,10 (m, 2H), 2,01 – 1,78 (m, 1H), 1,43 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H), 1,14 – 0,99 (m, 1H), 0,82 – 0,69 (m, 1H); МС (ЭР+): 550,10 и 552,10 (M+1); МС (ЭР-): 548,00 и 550,10 (M-1).

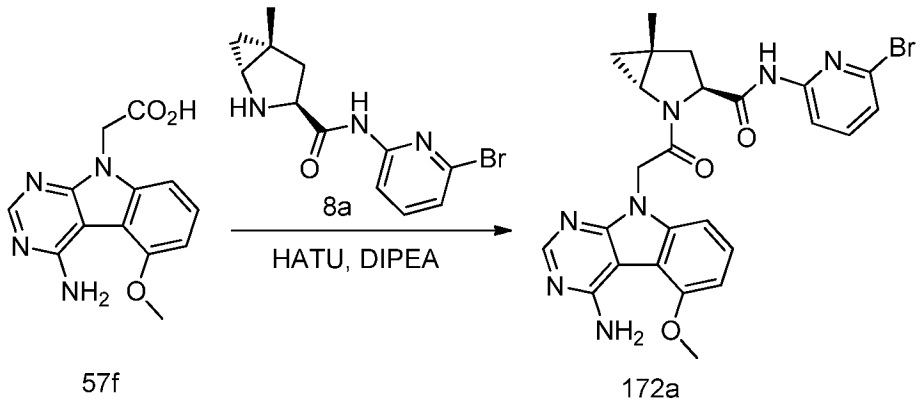
Схема 171



Получение (S)-3-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)тиазолидин-2-карбоксамида (**171b**)

Соединение **171b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**11e**) (75 мг, 0,177 ммоль) в DMF (2 мл) с применением соли TFA (S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)тиазолидин-2-карбоксамида (**171a**) (71,1 мг, 0,177 ммоль; получено согласно процедуре, указанной Yang, Chao-Yie в ACS Med. Chem. Lett. 2016, 7, 1092-1096,), HATU (101 мг, 0,265 ммоль), DIPEA (0,154 мл, 0,884 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (S)-3-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)тиазолидин-2-карбоксамида (**171b**) (61 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 11,39 и 11,03 (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,99 (s, 1H), 8,62 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,11 и 7,96 (2dd, *J* = 8,4, 4,5 Гц, 2H), 7,87 (dd, *J* = 8,8, 1,7 Гц, 1H), 7,73 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,42 и 7,34 (2d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,75 – 5,46 (m, 3H), 4,40 (dt, *J* = 9,9, 4,8 Гц, 1H), 4,21 – 4,05 (m, 1H), 3,38 (dd, *J* = 8,3, 5,4 Гц, 2H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,73. МС (ЭР+): 580,0 (M+1); (ЭР-): 578,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{22}H_{17}BrF_3N_7O_2S$ 1.75H_2O.HCl: C, 40,75; H, 3,34; Cl, 5,47; N, 15,12; найдено: C, 40,84; H, 3,18; Cl, 5,40; N, 14,93.

Схема 172

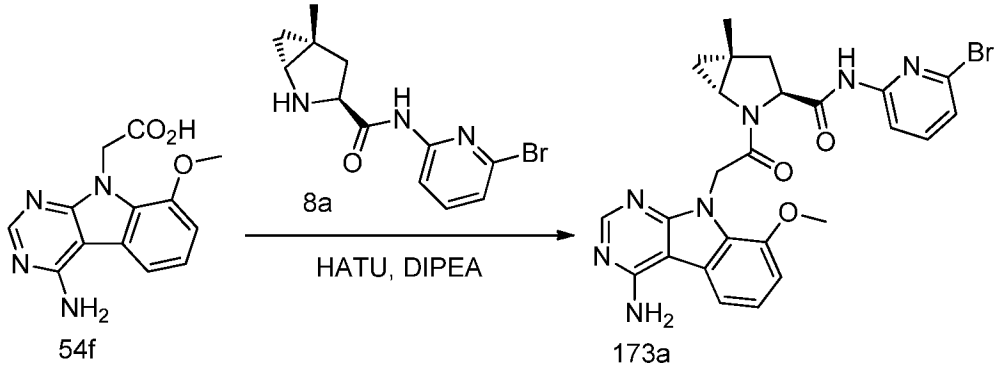


57f 172a

Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-5-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**172a**)

Соединение **172a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-5-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**57f**) (50 мг, 0,129 ммоль) в DMF (2 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (43,1 мг, 0,129 ммоль), HATU (73,8 мг, 0,194 ммоль), DIPEA (0,113 мл, 0,647 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-5-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**172a**) (51 мг, выход 72%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,74 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,65 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,60 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,36 – 7,25 (m, 2H), 7,06 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 5,69 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,38 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,38 (dd, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,69 (dd, J = 5,6, 2,4 Гц, 1H), 2,47 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 2,00 (dd, J = 13,3, 6,0 Гц, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,03 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 0,92 (dd, J = 5,3, 2,4 Гц, 1H); МС (ЭР+): 550,1 (M+1), 572,1 (M+Na); (ЭР-): 548,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{24}BrN_7O_3.1.2HCl.1.5H_2O$: C, 48,34; H, 4,58; Cl, 6,85; N, 15,78; найдено: C, 48,20; H, 4,62; Cl, 6,50; N, 15,83.

Схема 173

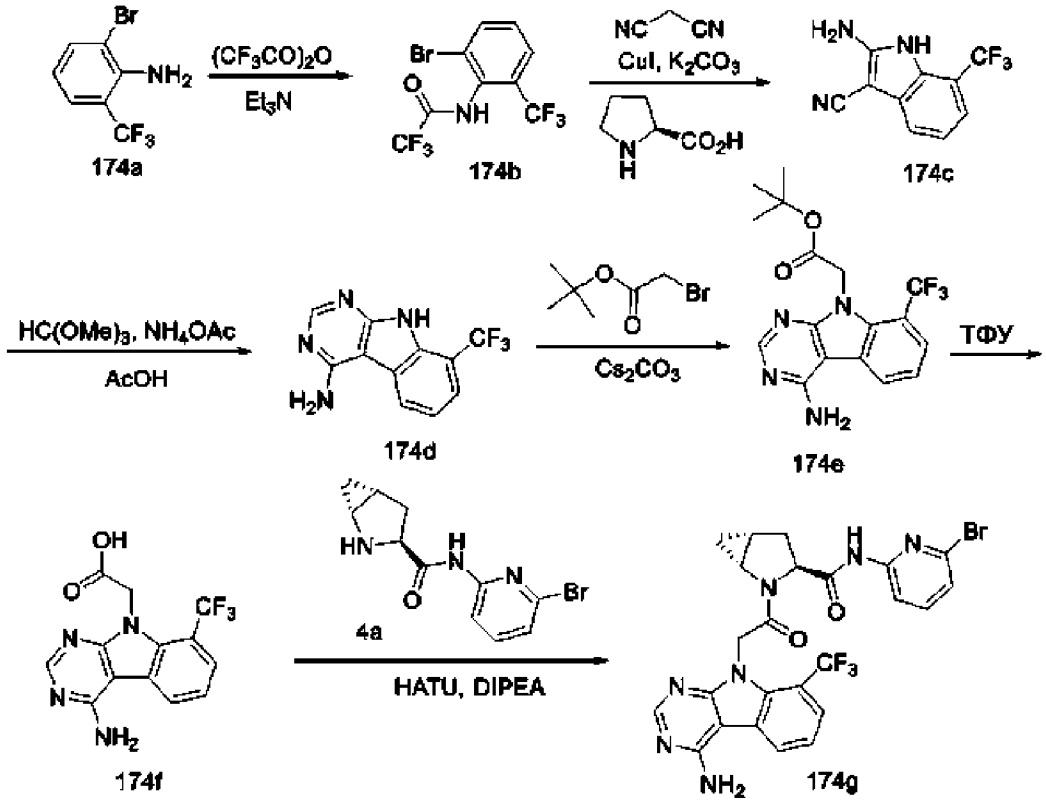


54f 173a

Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**173a**)

Соединение **173a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**54f**) (50 мг, 0,129 ммоль) в DMF (2 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (43,1 мг, 0,129 ммоль), HATU (73,8 мг, 0,194 ммоль), DIPEA (0,113 мл, 0,647 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**173a**) (47 мг, выход 66%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,73 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,69 – 8,50 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,05 (dd, *J* = 16,9, 8,1 Гц, 2H), 7,71 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,40 – 7,27 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,76 (d, *J* = 17,0 Гц, 1H), 5,55 (d, *J* = 16,9 Гц, 1H), 4,39 (dd, *J* = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,62 (dd, *J* = 5,4, 2,3 Гц, 1H), 2,49 – 2,41 (m, 1H), 2,05 – 1,91 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,06 (t, *J* = 5,4 Гц, 1H), 0,83 (dd, *J* = 5,3, 2,3 Гц, 1H); МС (ЭР+): 550,1 (M+1), 572,1 (M+Na); (ЭР-): 548,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{24}BrN_7O_3$.HCl.2H_2O: C, 48,20; H, 4,69; Cl, 5,69; N, 15,74; найдено: C, 48,00; H, 4,59; Cl, 5,46; N, 15,60.

Схема 174



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**174g**)

Стадия 1: Получение N-(2-бром-6-(трифторметил)фенил)-2,2,2-трифторацетамида (**174b**)

Соединение **174b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 46, из 2-бром-6-(трифторметил)анилина (**174a**) (5 г, 20,83 ммоль; № CAS 58458-13-2) в ДХМ (50 мл) с применением триэтиламина (4,94 мл, 35,4 ммоль) и ангидрида трифторуксусной кислоты (4,34 мл, 31,2 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки N-(2-бром-6-(трифторметил)фенил)-2,2,2-трифторацетамида (**174b**) в виде бледно-желтого твердого вещества (7 г, выход 100%), которое использовали как таковое для следующей стадии; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,72 (s, 1H), 8,16 (dd, J = 8,2, 1,3 Гц, 1H), 7,91 (dd, J = 8,0, 1,3 Гц, 1H), 7,61 (t, J = 8,0 Гц, 1H); МС (ЭР-): 333,90 (M-1).

Стадия 2: Получение 2-амино-7-(трифторметил)-1H-индол-3-карбонитрила (**174c**)

Соединение **174c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из N-(2-бром-6-(трифторметил)фенил)-2,2,2-трифторацетамида (**174b**) (3 г, 8,93 ммоль) в ДМСО (9 мл) с применением малононитрила (0,675 мл, 10,71 ммоль), L-пролина (0,206 г, 1,786 ммоль), CuI (0,170 г, 0,893 ммоль), раствора K_2CO_3 (2,468 г, 17,86 ммоль) в воде (9 мл) и нагреванием при 60°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки [гель SiO_2 (80 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-50%] 2-амино-7-(трифторметил)-1H-индол-3-карбонитрила (**174c**) (650 мг, выход 32%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,04 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,29 – 7,09 (m, 2H), 6,79 (s, 2H); МС (ЭР-): 224,00 (M-1).

Стадия 3: Получение 8-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**174d**)

Соединение **174d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 6, из 2-амино-7-(трифторметил)-1H-индол-3-карбонитрила (**174c**) (600 мг, 2,66 ммоль) с применением триметилортоформиата (5830 мкл, 53,3 ммоль), AcOH (762 мкл, 13,32 ммоль), NH_4OAc (1027 мг, 13,32 ммоль) и нагреванием при 100°C в течение 16 ч. в сосуде под давлением. Это обеспечило получение после обработки соли 8-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина уксусной кислоты (**174d**) (478 мг, выход 58%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,30 (s, 1H), 11,98 (s, 1H), 8,61 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,50 – 7,29 (m, 3H), 1,91 (s, 3H); МС (ЭР+): 253,00 (M+1).

Стадия 4: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-8-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**174e**)

Соединение **174e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из соли уксусной кислоты 8-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**174d**) (450 мг, 1,441 ммоль) в DMF (10 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,234 мл, 1,585 ммоль), Cs_2CO_3 (1033 мг, 3,17 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 15 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [гель SiO_2 (40 г), с элюированием с помощью этил-ацетата в гексанах из 0-100%] *трет*-бутил-2-(4-амино-8-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**174e**) (180 мг, выход 34%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,56 – 8,48 (m, 2H), 7,54 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,20 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 5,14 (s, 2H), 1,42 (s, 9H); МС (ЭР+): 367,10 (M+1).

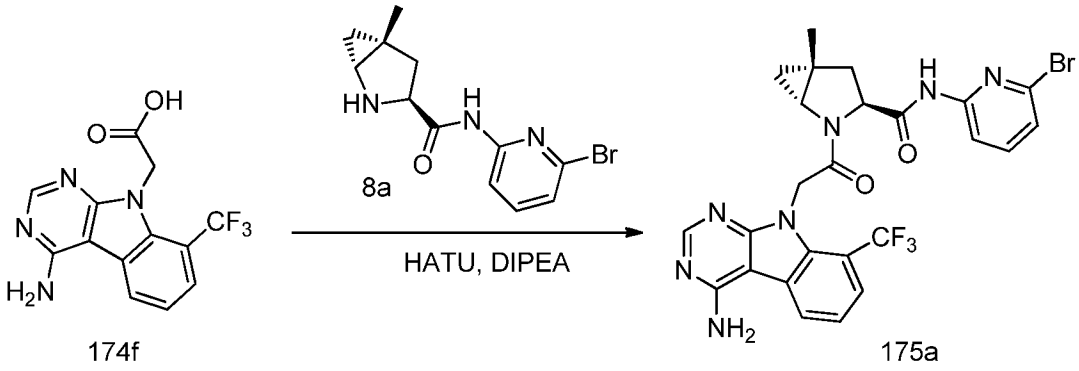
Стадия 5: Получение 2-(4-амино-8-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**174f**)

Соединение **174f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-8-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**174e**) (175 мг, 0,478 ммоль) с применением 20% TFA в ДХМ (2742 мкл, 7,17 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-8-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**174f**) (198 мг, выход 98%) в виде бледно-желтого твердого вещества; МС (ЭР+): 311,08 (M+1).

Стадия 6: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**174g**)

Соединение **174g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**174f**) (60 мг, 0,141 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли TFA (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (56,0 мг, 0,141 ммоль), HATU (81 мг, 0,212 ммоль), DIPEA (0,123 мл, 0,707 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**174g**) (75 мг, выход 92%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6/D_2O) δ 8,82 – 8,69 (m, 2H), 7,98 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,69 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,01 (d, *J* = 17,2 Гц, 1H), 5,64 (d, *J* = 17,2 Гц, 1H), 4,45 (dd, *J* = 9,0, 5,7 Гц, 1H), 3,73 (ddd, *J* = 7,4, 5,5, 2,3 Гц, 1H), 2,36 (dd, *J* = 13,2, 9,5 Гц, 1H), 2,23 (dt, *J* = 13,0, 6,2 Гц, 1H), 1,96 (tt, *J* = 6,6, 3,5 Гц, 1H), 1,10 (dt, *J* = 8,6, 5,5 Гц, 1H), 0,86 (td, *J* = 5,3, 2,3 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -59,64. МС (ЭР+): 574,00 и 576,1 (M+1); (ЭР-): 572,10 и 574,10 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{19}BrF_3N_7O_2$ 1.5H_2O.HCl: C, 45,19; H, 3,63; Cl, 5,56; N, 15,37; найдено: C, 44,94; H, 3,71; Cl, 5,32; N, 15,36.

Схема 175

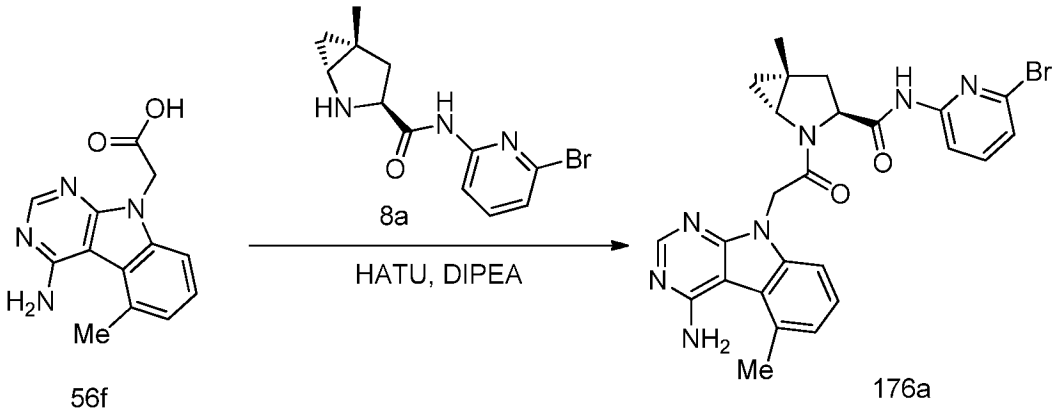


Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**175a**)

Соединение **175a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**174f**) (60 мг, 0,141 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (47 мг, 0,141 ммоль), HATU (81 мг, 0,212 ммоль), DIPEA (0,123 мл, 0,707 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с применением DMA-80 в ДХМ из 0-100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**175a**) (47 мг, выход 57%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР

(300 МГц, ДМСО-d_6/D_2O) δ 8,78 – 8,57 (m, 2H), 7,94 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,64 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,58 – 7,40 (m, 1H), 7,26 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,85 (d, *J* = 17,2 Гц, 1H), 5,52 (d, *J* = 17,0 Гц, 1H), 4,36 (dd, *J* = 9,0, 6,1 Гц, 1H), 3,47 – 3,42 (m, 1H), 2,43 – 2,38 (m, 1H), 1,95 (dd, *J* = 13,3, 6,0 Гц, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,02 – 0,92 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -59,60; МС (ЭР+): 588,1 (M+1), 610,1 (M+Na); (ЭР-): 586,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{21}BrF_3N_7O_2$ $2H_2O$.HCl: C, 45,44; H, 3,97; Cl, 5,36; N, 14,84; найдено: C, 45,71; H, 3,97; Cl, 5,09; N, 14,63.

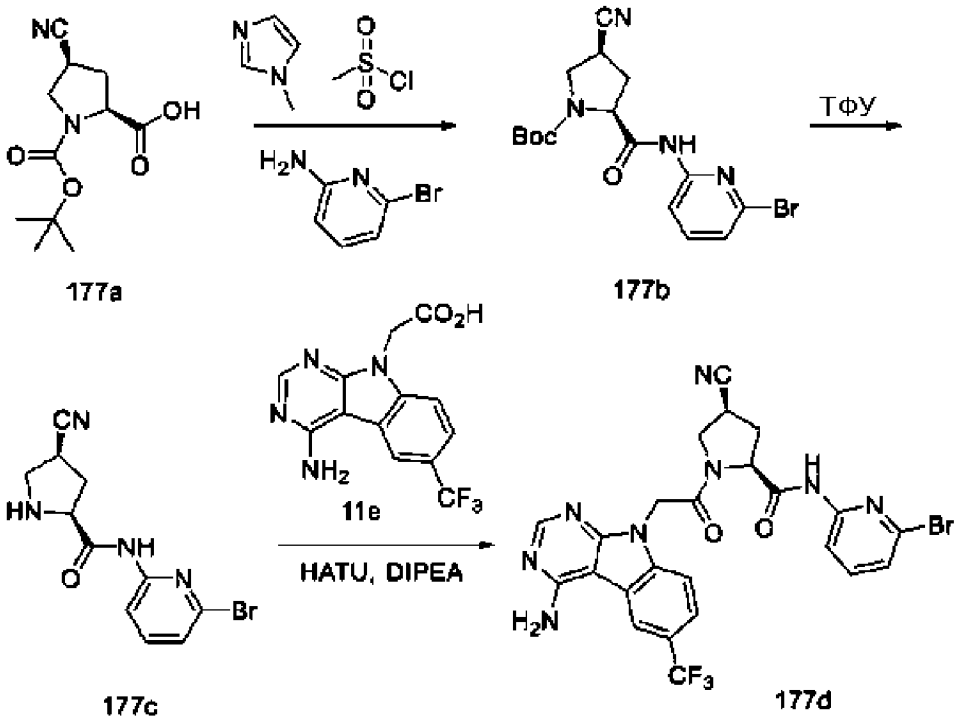
Схема 176



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-5-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**176a**)

Соединение **176a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-5-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**56f**) (50 мг, 0,135 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (44,9 мг, 0,135 ммоль), HATU (77 мг, 0,203 ммоль), DIPEA (0,118 мл, 0,675 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 4 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием DMA-80 в ДХМ из 0-100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-5-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**176a**) (53 мг, выход 73%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,63 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,86 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 7,70 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,46 (dt, *J* = 15,3, 8,0 Гц, 2H), 7,32 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,0 Гц, 1H), 5,71 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 5,37 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 4,37 (dd, *J* = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 3,70 (dd, *J* = 5,5, 2,4 Гц, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,49 – 2,41 (m, 1H), 1,98 (dd, *J* = 13,2, 5,9 Гц, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,02 (t, *J* = 5,4 Гц, 1H), 0,93 (dd, *J* = 5,4, 2,4 Гц, 1H). МС (ЭР+): 534,1(M+1), 556,1 (M+Na); (ЭР-): 532,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{24}BrN_7O_2$ 1.25H_2O.HCl: C, 50,60; H, 4,67; Cl, 5,97; N, 16,52; найдено: C, 50,63; H, 4,76; Cl, 5,73; N, 16,55.

Схема 177



Получение (2S,4S)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-цианопирролидин-2-карбоксамида (**177d**)

Стадия 1: Получение (2S,4S)-*трет*-бутил-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-цианопирролидин-1-карбоксилата (**177b**)

Соединение **177b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 53, из (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-цианопирролидин-2-карбоновой кислоты (**177a**) (0,5 г, 2,081 ммоль; № CAS 132622-71-0) в ДХМ (15 мл) с применением 1-метил-1H-имидазола (0,415 мл, 5,20 ммоль), метансульфонилхлорида (0,193 мл, 2,497 ммоль), 6-бромпиридин-2-амина (0,360 г, 2,081 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки (2S,4S)-*трет*-бутил-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-цианопирролидин-1-карбоксилата (**177b**) (0,5 г, выход 61%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,05 (d, J = 14,5 Гц, 1H), 8,17 – 8,05 (m, 1H), 7,77 (q, J = 7,7 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 4,39 (q, J = 7,9 Гц, 1H), 3,82 (d, J = 13,5 Гц, 1H), 3,49 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 2,70 (dd, J = 14,3, 7,6 Гц, 1H), 2,10 (dt, J = 13,7, 8,0 Гц, 1H), 1,33 (d, J = 43,3 Гц, 9H); МС (ЭР+): 395,10 (M+1).

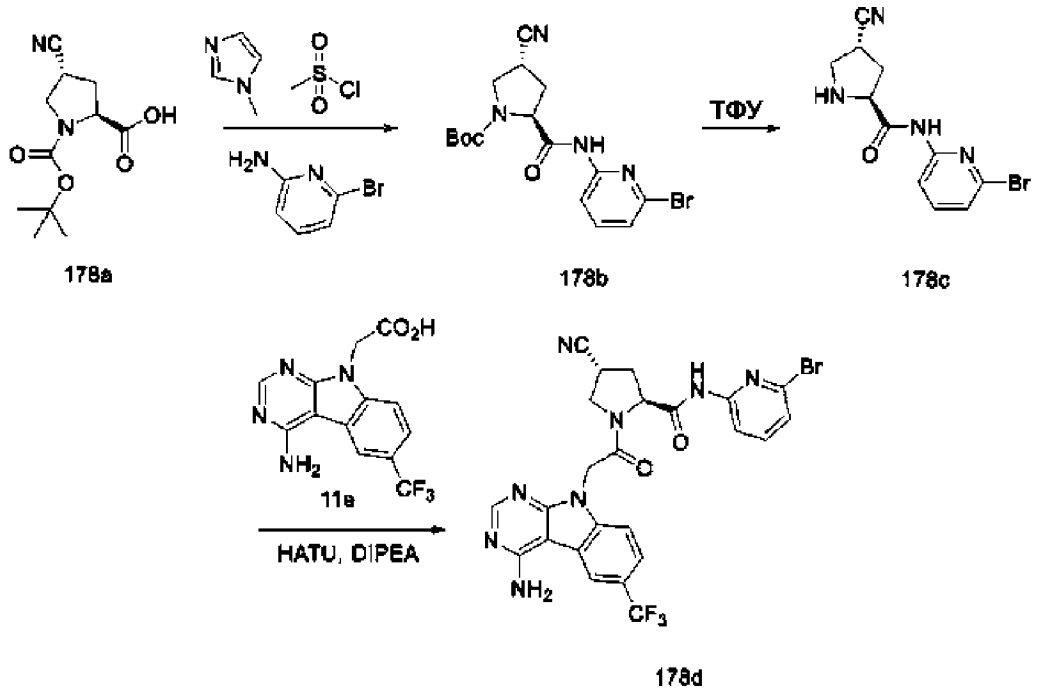
Стадия 2. Получение (2S,4S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-цианопирролидин-2-карбоксамида (**177c**)

Соединение **177c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из (2S,4S)-*трет*-бутил-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-цианопирролидин-1-карбоксилата (**177b**) (200 мг, 0,506 ммоль) в ДХМ (2,5 мл) с применением TFA (404 мг, 3,54 ммоль) и перемешиванием в течение ночи при к. т. Это обеспечило получение после обработки соли TFA (2S,4S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-цианопирролидин-2-карбоксамида (**177c**) (0,2 г, выход 97%) в виде прозрачного геля; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,52 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,83 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 4,48 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 3,67 (dt, J = 12,9, 8,0 Гц, 2H), 3,55 (dd, J = 9,9, 5,8 Гц, 1H), 2,87 (dt, J = 13,6, 7,9 Гц, 1H), 2,32 (dt, J = 14,3, 7,3 Гц, 1H); МС (ЭР+): 295,00 (M+1).

Стадия 3: Получение (2S,4S)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-цианопирролидин-2-карбоксамида (**177d**)

Соединение **177d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA (2S,4S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-цианопирролидин-2-карбоксамида (**177c**) (0,2 г, 0,489 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли TFA 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**11e**) (0,207 г, 0,489 ммоль), HATU (0,279 г, 0,733 ммоль), DIPEA (0,426 мл, 2,444 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4S)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-цианопирролидин-2-карбоксамида (**177d**) (173 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 11,40 и 10,97 (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,93 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,33 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,17 и 8,01 (2d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,84 (d, *J* = 4,7 Гц, 2H), 7,71 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,43 и 7,34 (2d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,77 и 5,50 (2s, 2H), 4,55 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,39 (dd, *J* = 10,0, 7,8 Гц, 1H), 4,07 (dd, *J* = 10,1, 7,8 Гц, 1H), 3,77 – 3,68 (m, 1H), 2,82 – 2,68 (m, 1H), 2,19 (dt, *J* = 14,0, 7,6 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,53. МС (ЭР+): 587,1 (M+1); (ЭР-): 585,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{18}BrF_3N_8O_2$ $2H_2O$.HCl: C, 43,69; H, 3,51; Cl, 5,37; N, 16,98; найдено: C, 43,70; H, 3,49; Cl, 4,98; N, 16,62.

Схема 178



Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-цианопирролидин-2-карбоксамида (**178d**)

Стадия 1: Получение (2S,4R)-*трет*-бутил-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-цианопирролидин-1-карбоксилата (**178b**)

Соединение **178b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 53, из (2S,4R)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-цианопирролидин-2-карбоновой кислоты (**178a**) (0,5 г, 2,081 ммоль; № CAS 273221-94-6) в ДХМ (15 мл) с применением 1-метил-1H-имидазола (0,415 мл, 5,20 ммоль), метансульфонилхлорида (0,193 мл, 2,497 ммоль), 6-бромпиридин-2-амина (0,360 г, 2,081 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки (2S,4R)-*трет*-бутил-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-цианопирролидин-1-карбоксилата (**178b**) (747 мг, выход 91%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,07 (d, *J* = 17,6 Гц, 1H), 8,07 (dd, *J* = 12,9, 8,1 Гц, 1H), 7,77 (q, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,53 (ddd, *J* = 13,0, 8,2, 4,9 Гц, 1H), 3,73 (dd, *J* = 10,4, 7,1 Гц, 1H), 3,57 (dt, *J* = 10,6, 5,7 Гц, 1H), 3,46 (tt, *J* = 7,1, 4,2 Гц, 1H), 2,46 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 2,30 (dt, *J* = 12,6, 6,1 Гц, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,27 (s, 6H).

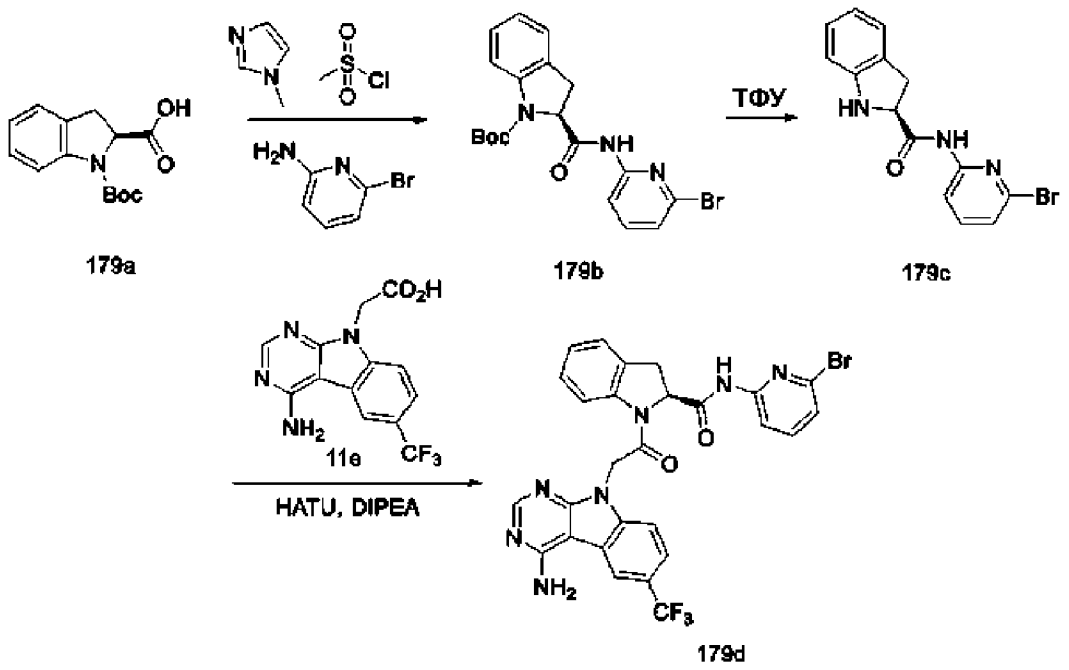
Стадия 2: Получение (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-цианопирролидин-2-карбоксамида (**178c**)

Соединение **178c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из (2S,4R)-*трет*-бутил-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-цианопирролидин-1-карбоксилата (**178b**) (0,2 г, 0,506 ммоль) в ДХМ (2,5 мл) с применением TFA (0,273 мл, 3,54 ммоль) и перемешиванием в течение ночи при к. т. Это обеспечило получение после обработки соли TFA (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-цианопирролидин-2-карбоксамида (**178c**) (0,2 г, выход 97%) в виде прозрачного геля; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,50 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,82 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,45 (dd, *J* = 7,8, 0,7 Гц, 1H), 4,62 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 3,76 – 3,51 (m, 3H), 2,68 (ddd, *J* = 11,2, 8,0, 5,5 Гц, 1H), 2,49 – 2,40 (m, 1H); МС (ЭР+): 295,00 (M+1).

Стадия 3: Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-цианопирролидин-2-карбоксамида (**178d**)

Соединение **178d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-цианопирролидин-2-карбоксамида (**178c**) (200 мг, 0,488 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли TFA 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**11e**) (207 мг, 0,488 ммоль), HATU (0,278 г, 0,732 ммоль), DIPEA (0,425 мл, 2,440 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-цианопирролидин-2-карбоксамида (**178d**) (177 мг, выход 62%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 11,38 и 11,00 (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,95 (s, 1H), 8,56 и 8,52 (2s, 1H), 8,42 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,16 и 7,99 (2d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,85 (d, *J* = 2,2 Гц, 2H), 7,71 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,43 и 7,33 (2d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,53 (d, *J* = 2,91 Гц, 2H), 4,68 (dd, *J* = 8,4, 4,5 Гц, 1H), 4,31 (dd, *J* = 10,0, 7,5 Гц, 1H), 4,19 (dd, *J* = 10,0, 6,9 Гц, 1H), 3,70 (p, *J* = 7,2 Гц, 1H), 2,59 – 2,52 (m, 1H), 2,46 – 2,36 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,55; МС (ЭР+): 587,1 (M+1); (ЭС-): 585,0 (M-1).

Схема 179



Получение (S)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)индолин-2-карбоксамида (**179d**)

Стадия 1: Получение (S)-*трет*-бутил-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)индолин-1-карбоксилата (**179b**)

Соединение **179b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 53, из (S)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)индолин-2-карбоновой кислоты (**179a**) (1 г, 3,80 ммоль; № CAS 144069-67-0) в ДХМ (30 мл) с применением 1-метил-1H-имидазола (0,780 мл, 9,50 ммоль), метансульфонилхлорида (0,353 мл, 4,56 ммоль), 6-бромпиридин-2-амина (0,657 г, 3,80 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки (S)-*трет*-бутил-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)индолин-1-карбоксилата (**179b**) (1,49 г, выход 94%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,21 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,77 (t, J = 8,3 Гц, 2H), 7,37 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 6,94 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 5,04 (dd, J = 11,1, 4,6 Гц, 1H), 3,49 (dd, J = 17,0, 11,2 Гц, 1H), 3,06 (d, J = 17,0 Гц, 1H), 1,44 (d, J = 53,8 Гц, 9H); МС (ЭР+): 418,10 (M+1).

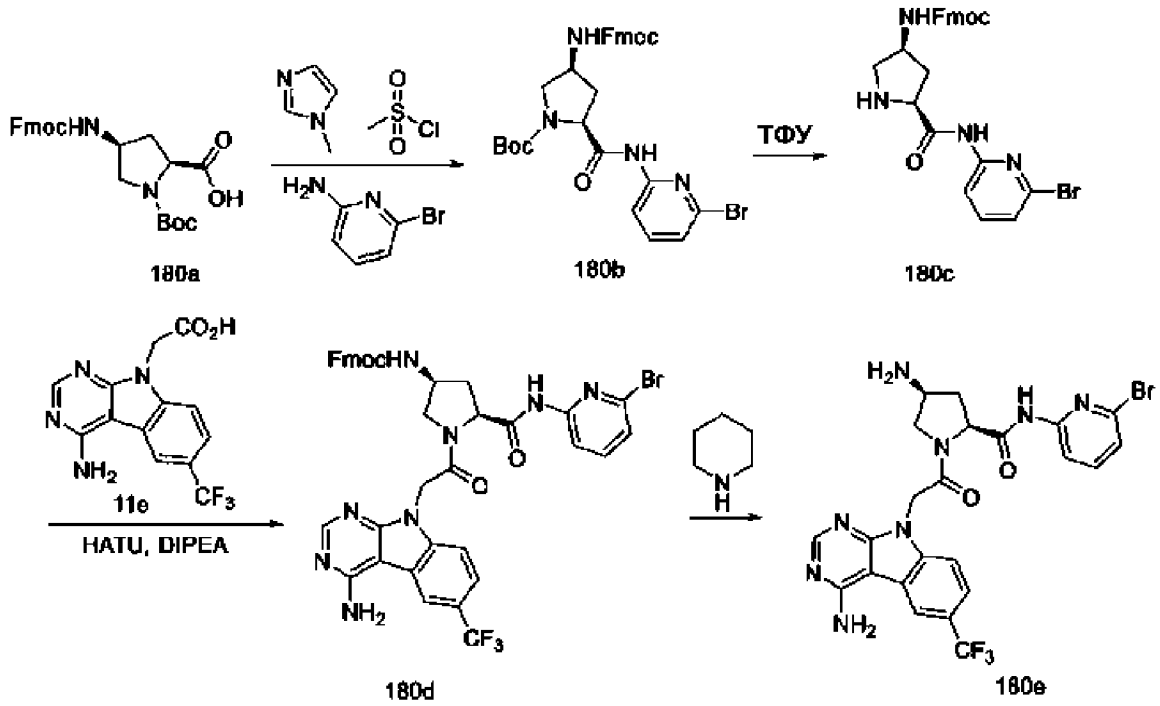
Стадия 2: Получение (S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)индолин-2-карбоксамида (**179c**)

Соединение **179c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из (S)-*трет*-бутил-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)индолин-1-карбоксилата (**179b**) (1 г, 2,391 ммоль) в ДХМ (10 мл) с применением TFA (1,289 мл, 16,74 ммоль) и перемешиванием в течение ночи при к. т. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)индолин-2-карбоксамида (**179c**) (0,66 г, выход 78%) в виде грязно-белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,59 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,76 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,06 – 6,92 (m, 2H), 6,68 – 6,56 (m, 2H), 4,51 (dd, J = 10,5, 6,9 Гц, 1H), 3,35 (dd, J = 16,2, 10,5 Гц, 1H), 3,11 (dd, J = 16,2, 6,8 Гц, 1H); МС (ЭР+): 318,00 (M+1).

Стадия 3: Получение (S)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)индолин-2-карбоксамида (**179d**)

Соединение **179d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли HCl (S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)индолин-2-карбоксамида (**179c**) (83 мг, 0,234 ммоль) в DMF (2 мл) с применением соли TFA 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**11e**) (99 мг, 0,234 ммоль), HATU (133 мг, 0,351 ммоль), DIPEA (0,204 мл, 1,170 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-50%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (S)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)индолин-2-карбоксамида (**179d**) (71 мг, выход 49%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 11,58 и 11,08 (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,98 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,45 (s, 3H, D_2O способный к обмену), 8,14 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,01 – 7,70 (m, 4H), 7,44 – 7,25 (m, 2H), 7,16 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,05 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 5,80 – 5,60 (m, 2H), 5,16 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 3,82 и 3,58 (2dd, J = 17,1, 11,5 Гц, 1H), 3,38 и 3,13 (2d, J = 17,1 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,46; МС (ЭР+): 610,50 (M+1); (ЭС-): 608,50 (M-1).

Схема 180



Получение (2S,4S)-4-амино-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (**180e**)

Стадия 1: Получение (2S,4S)-*трет*-бутил-4-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (**180b**)

Соединение **180b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 53, из (2S,4S)-4-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (**180a**) (1 г, 2,210 ммоль; № CAS 174148-03-9) в ДХМ (30 мл) с применением 1-метил-1H-имидазола (0,440 мл, 5,52 ммоль), метансульфонилхлорида (0,205 мл, 2,65 ммоль), 6-бромпиридин-2-амина (0,382 г, 2,210 ммоль) и

перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки (2S,4S)-*трет*-бутил-4-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (**180b**) (1,22 г, выход 91%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,98 (d, *J* = 18,4 Гц, 1H), 8,22 – 8,06 (m, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,5 Гц, 2H), 7,78 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,4 Гц, 2H), 7,56 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,36 (ddt, *J* = 20,7, 12,9, 7,3 Гц, 5H), 4,40 – 4,27 (m, 3H), 4,21 (t, *J* = 6,8 Гц, 1H), 4,02 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 3,82 – 3,56 (m, 1H), 3,14 (s, 1H), 2,51 (p, *J* = 1,9 Гц, 1H), 1,78 (d, *J* = 10,0 Гц, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,25 (s, 6H); МС (ЭР+): 607,20 (M+1).

Стадия 2. Получение (9H-флуорен-9-ил)метил-((3S,5S)-5-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-3-ил)карбамата (**180c**)

Соединение **180c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из (2S,4S)-*трет*-бутил-4-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (**180b**) (1 г, 1,646 ммоль) в ДХМ (8 мл) с применением TFA (0,888 мл, 11,52 ммоль) и перемешиванием в течение ночи при к. т. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (9H-флуорен-9-ил)метил-((3S,5S)-5-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-3-ил)карбамата (**180c**) (0,62 г, выход 69%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,45 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,93 – 7,79 (m, 3H), 7,67 (d, *J* = 7,4 Гц, 2H), 7,58 (d, *J* = 6,2 Гц, 1H), 7,48 – 7,29 (m, 5H), 4,48 – 4,31 (m, 3H), 4,19 (dt, *J* = 19,5, 6,7 Гц, 2H), 3,40 (s, 1H), 3,16 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 2,77 – 2,63 (m, 1H), 1,92 (dt, *J* = 15,1, 8,1 Гц, 1H); МС (ЭР+): 507,10 (M+1).

Стадия 3: Получение (9H-флуорен-9-ил)метил-((3S,5S)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-5-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-3-ил)карбамата (**180d**)

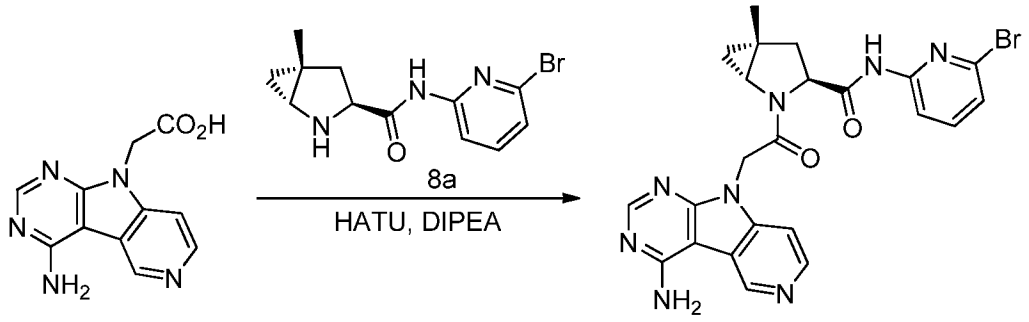
Соединение **180d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли HCl (9H-флуорен-9-ил)метил ((3S,5S)-5-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-3-ил)карбамата (**180c**) (200 мг, 0,368 ммоль) в DMF (3 мл) с применением соли TFA 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**11e**) (156 мг, 0,368 ммоль), HATU (210 мг, 0,552 ммоль), DIPEA (0,320 мл, 1,839 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 50%] (9H-флуорен-9-ил)метил-((3S,5S)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-5-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-3-ил)карбамата (**180d**) (280 мг, выход 95%) в виде белого твердого вещества; МС (ЭР+): 799,38 (M+1).

Стадия 4: Получение (2S,4S)-4-амино-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (**180e**)

В перемешиваемый раствор (9H-флуорен-9-ил)метил-((3S,5S)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-5-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-3-ил)карбамата (**180d**) (150 мг, 0,188 ммоль) в DMF (0,8 мл) добавляли пиперидин (0,185 мл, 1,876 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с применением колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] с получением соли HCl (2S,4S)-4-амино-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (**180e**) (27 мг, выход 25%) в виде белого

твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 11,51 и 11,12 (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,94 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,45 – 8,29 и 8,27 – 8,17 (m, 4H, D_2O способный к обмену), 7,99 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,90 – 7,78 (m, 2H), 7,72 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,45 и 7,35 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,57 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,23 (dd, *J* = 10,3, 6,1 Гц, 1H), 4,08 – 3,95 (m, 1H), 3,88 (dd, *J* = 10,2, 6,2 Гц, 1H), 2,64 (dt, *J* = 14,3, 7,4 Гц, 1H), 2,05 (dt, *J* = 13,2, 6,5 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,43. МС (ЭР+): 576,5 (M+1); 598,5(M+Na); (ЭР-): 574,6 (M-1); анализ рассчитан для $C_{23}H_{20}BrF_3N_8O_2$ 2HCl 3.5H_2O 0.5ДМСО: C, 38,31; H, 4,29; N, 14,89; найдено: C, 38,58; H, 4,28; N, 14,59.

Схема 181

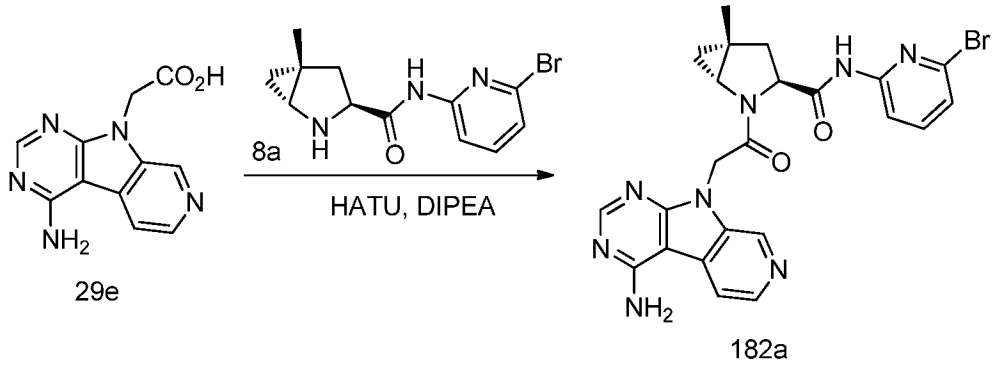


163f 181a

Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-9H-пиридо[3',4':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**181a**)

Соединение **181a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-9H-пиридо[3',4':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**163f**) (96 мг, 0,269 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (98 мг, 0,296 ммоль), HATU (153 мг, 0,403 ммоль), DIPEA (174 мг, 1,344 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-7%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-9H-пиридо[3',4':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (**181a**) (62 мг, выход 44%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,78 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 10,06 (s, 1H), 8,83 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,42 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,25 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,87 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,48 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,39 (dd, J = 9,0, 5,8 Гц, 1H), 3,68 (dd, J = 5,5, 2,4 Гц, 1H), 2,49 - 2,42 (m, 1H), 2,05 - 1,92 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,04 (t, J = 5,5 Гц, 1H), 1,01 – 0,94 (m, 1H); МС (ЭР+): 521/523 (M+1), (ЭР-): 519/521 (M-1).

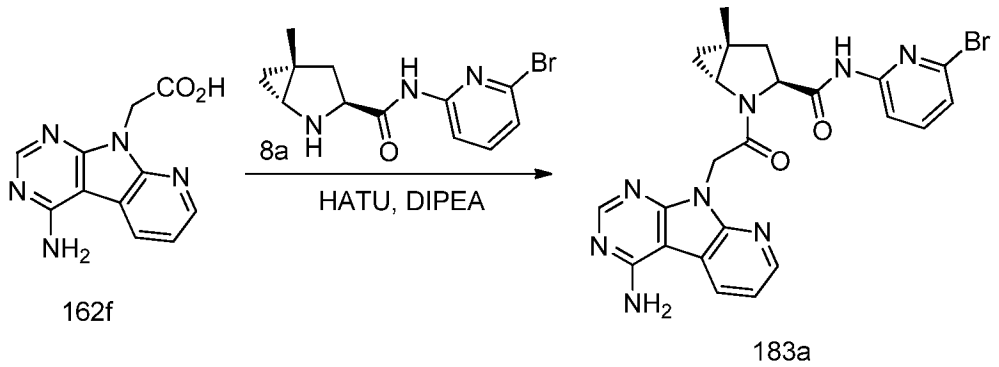
Схема 182



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-9H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**182a**)

Соединение **182a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-9H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**29e**) (100 мг, 0,280 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (102 мг, 0,308 ммоль), HATU (160 мг, 0,420 ммоль), DIPEA (181 мг, 1,400 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-7%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-9H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**182a**) (87 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,80 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,48 (s, 1H), 9,07 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 8,93 - 8,53 (m, 4H, 2H D_2O способный к обмену), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,89 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,47 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,40 (dd, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 3,65 (dd, J = 5,4, 2,6 Гц, 1H), 2,48 - 2,42 (m, 1H), 1,98 (dd, J = 13,3, 5,7 Гц, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,08 - 0,97 (m, 2H); МС (ЭР+): 521/523 (M+1), (ЭР-): 519/521 (M-1).

Схема 183

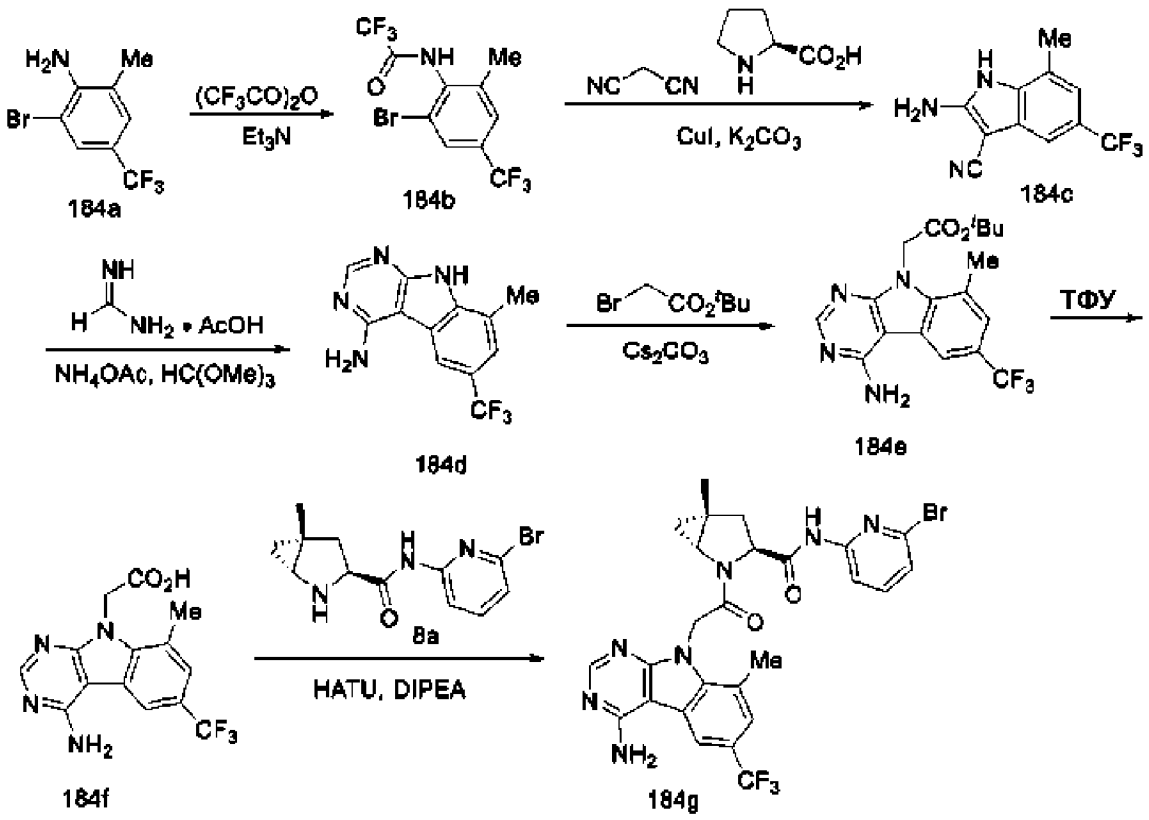


Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-9H-пиридо[3',2':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**183a**)

Соединение **183a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-9H-пиридо[3',2':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**162f**) (100 мг, 0,280 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-

карбоксамида (**8a**) (102 мг, 0,308 ммоль), HATU (160 мг, 0,420 ммоль), DIPEA (181 мг, 1,400 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-7%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-9H-пиридо[3',2':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**183a**) (110 мг, выход 75%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,97 (dd, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 8,74 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,66 (s, 1H), 8,56 (dd, J = 4,9, 1,5 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 7,9, 4,9 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,71 (d, J = 17,0 Гц, 1H), 5,34 (d, J = 16,9 Гц, 1H), 4,37 (dd, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,72 (dd, J = 5,4, 2,3 Гц, 1H), 2,48 - 2,42 (m, 1H), 1,98 (dd, J = 13,2, 5,9 Гц, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,05 (t, J = 5,5 Гц, 1H), 0,86 (dd, J = 5,4, 2,3 Гц, 1H); МС (ЭР+): 521/523 (M+1), (ЭР-): 519/521 (M-1); анализ рассчитан для $C_{23}H_{21}BrN_8O_2.1.1HCl.1.5H_2O$: C, 46,94; H, 4,30; Cl, 6,63; N, 19,04; найдено: C, 46,81; H, 4,17; Cl, 6,66; N, 18,90.

Схема 184



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**184g**)

Стадия 1: Получение N-(2-бром-6-метил-4-(трифторметил)фенил)-2,2,2-трифторацетамида (**184b**)

Соединение **184b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 46, из 2-бром-6-метил-4-(трифторметил)анилина (**184a**) (5,34 г, 21,02 ммоль; № CAS 1100212-65-4) в ДХМ (30 мл) с применением триэтиламина (3,62 г, 35,7 ммоль), ангидрида трифторуксусной кислоты (6,62 г, 31,5 ммоль) и

перемешиванием при к. т. в течение 1 ч. Это обеспечило получение после обработки N-(2-бром-6-метил-4-(трифторметил)фенил)-2,2,2-трифторацетамида (**184b**) (7,50 г, выход 102%) в виде бледно-оранжевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,55 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 2,31 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -61,20, -74,06; МС (ЭР-): 348/350 (M-1).

Стадия 2: Получение 2-амино-7-метил-5-(трифторметил)-1H-индол-3-карбонитрила (**184c**)

Соединение **184c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из N-(2-бром-6-метил-4-(трифторметил)фенил)-2,2,2-трифторацетамида (**184b**) (7,50 г, 21,43 ммоль) в ДМСО (25 мл) с применением малононитрила (1,698 г, 25,7 ммоль), L-пролина (0,493 г, 4,29 ммоль), CuI (0,408 г, 0,2,143 ммоль), K_2CO_3 (5,92 г, 42,9 ммоль) в воде (25 мл) и нагреванием при 60°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки [гель SiO_2 (80 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-40%] с получением 2-амино-7-метил-5-(трифторметил)-1H-индол-3-карбонитрила (**184c**) (3,68 г, выход 72%) в виде бледно-зеленого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,23 (s, 1H), 7,30 - 7,17 (m, 1H), 7,07 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,84 (s, 2H), 2,41 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,92; МС (ЭР+) 240 (M+1); (ЭР-): 238 (M-1).

Стадия 3: Получение 8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**184d**)

Соединение **184d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 29, из 2-амино-7-метил-5-(трифторметил)-1H-индол-3-карбонитрила (**184c**) (3,68 г, 15,38 ммоль) в этаноле (10 мл) с применением формамидина ацетата (8,01 г, 77 ммоль) и NH_4OAc (3,56 г, 46,2 ммоль) и нагреванием при 90°C в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки 8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**184d**) (2,69 г, выход 66%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,26 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,41 (s, 2H), 2,59 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,08; МС (ЭР+): 267 (M+1), (ЭР-): 265 (M-1).

Стадия 4: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**184e**)

Соединение **184e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**184d**) (0,56 г, 2,104 ммоль) в DMF (10 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,492 г, 2,52 ммоль), Cs_2CO_3 (1,371 г, 4,21 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки [гель SiO_2 (24 г), с элюированием с помощью дихлорметана в ДХМ из 0-6%] *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**184e**) (0,74 г, выход 92%) в виде бледно-желтого твердого вещества; МС (ЭР+): 381 (M+1), (ЭР-): 379 (M-1).

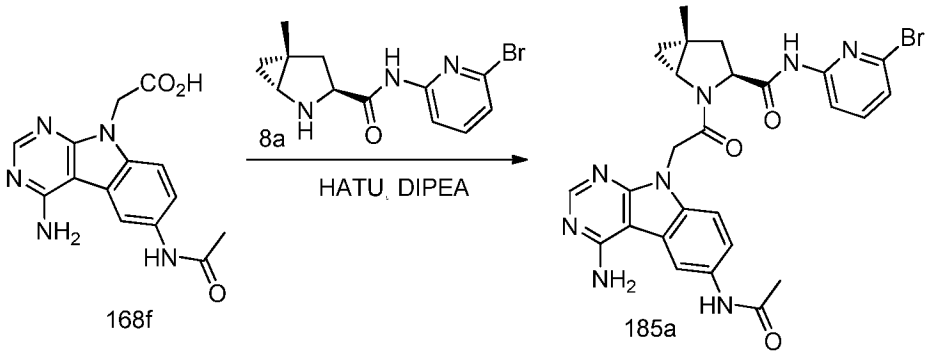
Стадия 5: Получение 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**184f**)

Соединение **184f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**184e**) (0,74 г, 1,946 ммоль) с применением TFA (2,218 г, 19,46 ммоль) в ДХМ (15 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**184f**) (0,88 г, выход 103%) в виде бледно-желтого твердого вещества; МС (ЭР+): 325 (M+1), (ЭР-): 323 (M-1).

Стадия 6: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**184g**)

Соединение **184g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**184f**) (100 мг, 0,228 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (83 мг, 0,251 ммоль), HATU (130 мг, 0,342 ммоль), DIPEA (147 мг, 1,14 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-2%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**184g**) (76 мг, выход 55%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,83 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,79 (s, 1H), 8,72 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,64 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,92 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,64 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,38 (dd, J = 9,0, 6,1 Гц, 1H), 3,71 (dd, J = 5,6, 2,4 Гц, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,48 – 2,44 (m, 1H), 1,97 (dd, J = 13,2, 6,0 Гц, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,02 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 0,85 (dd, J = 5,4, 2,4 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,78; МС (ЭР+): 602/604 (M+1), (ЭР-): 600/602 (M-1).

Схема 185

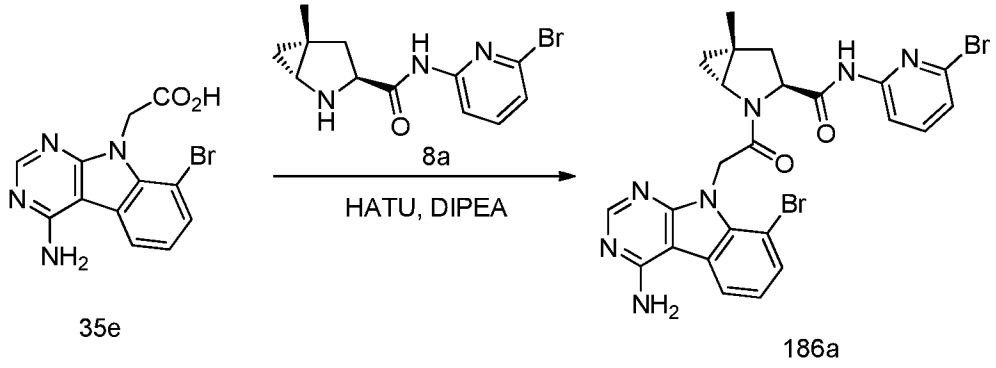


Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(6-ацетамидо-4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**185a**)

Соединение **185a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(6-ацетамидо-4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**168f**) (75 мг, 0,181 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (66,4 мг, 0,200 ммоль), HATU (103 мг, 0,272 ммоль), DIPEA (117 мг, 0,907 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-7%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(6-ацетамидо-4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**185a**) (57 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,78 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 10,06 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,82 – 8,52 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,49 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,53 (dd, J = 8,8, 1,8 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,70 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,34

(d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 4,37 (dd, *J* = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 3,68 (dd, *J* = 5,5, 2,4 Гц, 1H), 2,47 – 2,41 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,97 (dd, *J* = 13,3, 5,9 Гц, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,00 (t, *J* = 5,5 Гц, 1H), 0,93 (dd, *J* = 5,4, 2,4 Гц, 1H); МС (ЭР+): 577/579 (M+1); (ЭС-): 575/577 (M-1).

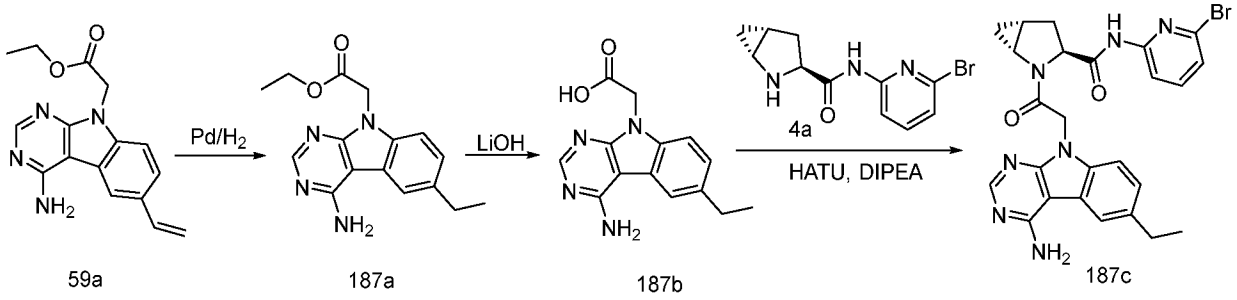
Схема 186



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**186a**)

Соединение **186a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**35e**) (75 мг, 0,172 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (57,3 мг, 0,172 ммоль), HATU (79 мг, 0,207 ммоль), DIPEA (111 мг, 0,862 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**186a**) (69 мг, выход 67%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,57 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,37 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,01 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,75 – 7,61 (m, 2H), 7,29 (t, *J* = 8,0 Гц, 2H), 5,93 (d, *J* = 17,7 Гц, 1H), 5,72 (d, *J* = 17,6 Гц, 1H), 4,36 (dd, *J* = 8,9, 6,1 Гц, 1H), 3,66 (dd, *J* = 5,5, 2,4 Гц, 1H), 2,43 (d, *J* = 6,6 Гц, 1H), 1,97 (dd, *J* = 13,1, 5,9 Гц, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,00 (t, *J* = 5,5 Гц, 1H), 0,89 (dd, *J* = 5,6, 2,3 Гц, 1H); МС (ЭР+): 598/600 (M+1), 596/598 (M-1).

Схема 187



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-этил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**187c**)

Стадия 1: Получение этил-2-(4-амино-6-этил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**187a**)

Раствор этил-2-(4-амино-6-винил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**59a**) (100 мг, 0,337 ммоль) в этил-ацетате (5 мл) и этаноле (5,00 мл) обрабатывали палладием (53,9 мг, 0,051 ммоль) и гидрогенизовали в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали, промывали с помощью этил-ацетат/этанола. Фильтрат концентрировали с получением этил-2-(4-амино-6-этил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**187a**), который использовали как таковой для следующей стадии; МС (ЭР+): 299,10 (M+1).

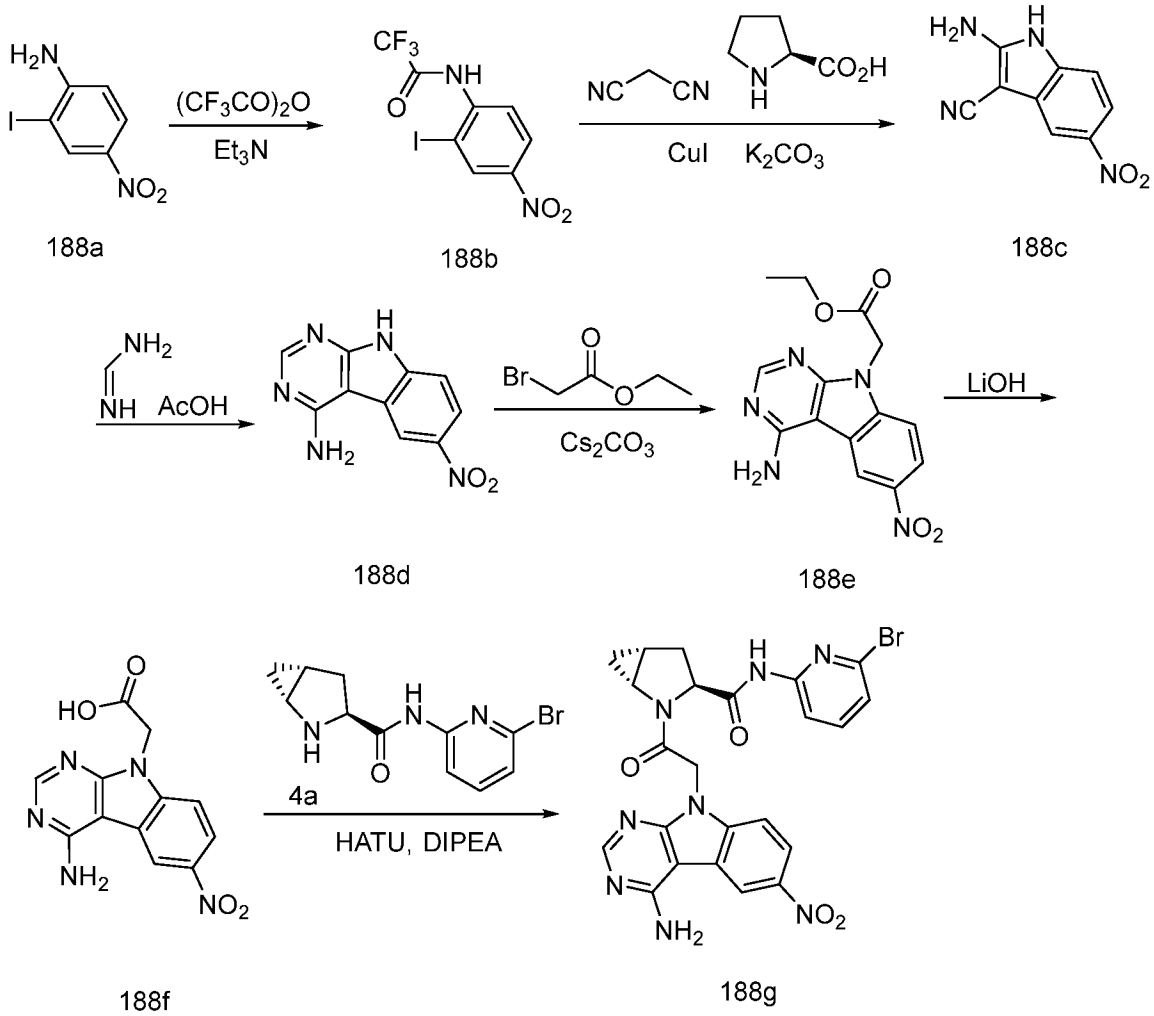
Стадия 2: Получение 2-(4-амино-6-этил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**187b**)

Соединение **187b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из этил-2-(4-амино-6-этил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**187a**) (67 мг, 0,225 ммоль) в ТГФ (3 мл) и MeOH (3 мл) с применением раствора гидрата гидроксида лития (57,7 мг, 1,347 ммоль) в воде (3 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 20 ч. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-амино-6-этил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**187b**), которую использовали как таковую для следующей стадии; МС (ЭР+): 271,10 (M+1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-этил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**187c**)

Соединение **187c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-6-этил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**187b**) (61 мг, 0,225 ммоль) в DMF (10 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (108 мг, 0,338 ммоль), HATU (171 мг, 0,450 ммоль), DIPEA (0,157 мл, 0,900 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью дихлорметан/дихлорметан (от 1:0 до 19:1)] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18, с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-этил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**187c**) (25 мг, выход 21%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,75 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,73 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,40 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,40 (dd, J = 9,0, 5,5 Гц, 1H), 4,04 – 3,78 (m, 1H), 2,78 (q, J = 7,6 Гц, 2H), 2,41 – 2,13 (m, 2H), 2,00 – 1,78 (m, 1H), 1,28 (t, J = 7,5 Гц, 3H), 1,12 – 0,98 (m, 1H), 0,82 – 0,67 (m, 1H); МС (ЭР+): 534,10 и 536,10 (M+1); МС (ЭР-): 532,00 & 534,10 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{24}BrN_7O_2$.HCl.2.25H2O: C, 49,11; H, 4,86; N, 16,04; найдено: C, 49,18; H, 4,52; N, 15,67.

Схема 188



188a 188b 188c

188d 188e

188f 188g

Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-нитро-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**188g**)

Стадия 1: Получение 2,2,2-трифтор-N-(2-йод-4-нитрофенил)ацетамида (**188b**)

Соединение **188b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 46, из 2-йод-4-нитроанилина (**188a**) (5 г, 18,94 ммоль; № CAS 6293-83-0) в ДХМ (35 мл) с применением триэтиламина (6,60 мл, 47,3 ммоль), ангидрида трифторуксусной кислоты (3,95 мл, 28,4 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 19 ч. Это обеспечило получение после обработки 2,2,2-трифтор-N-(2-йод-4-нитрофенил)ацетамида (**188b**) (8,986 г) в виде коричневой смолы, которую использовали как таковую для следующей стадии; (ЭР-): 358,90 (M-1).

Стадия 2: Получение 2-амино-5-нитро-1H-индол-3-карбонитрила (**188c**)

Соединение **188c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из 2,2,2-трифтор-N-(2-йод-4-нитрофенил)ацетамида (**188b**) (6,819 г, 18,94 ммоль) в ДМСО (25 мл) с применением малононитрила (1,501 г, 22,73 ммоль), L-пролина (0,436 г, 3,79 ммоль), CuI (0,361 г, 1,894 ммоль), раствора K_2CO_3 (5,235 г, 37,9 ммоль) в воде (25 мл) и нагреванием при 60°C в течение 13 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки [гель SiO_2 (120 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-67%] 2-амино-5-нитро-1H-индол-3-карбонитрила (**188c**) (531 мг, выход 14%) в виде красного твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,43 (s, 1H), 7,92 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,85 (dd, J = 8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,28 (d, J = 8,7 Гц, 1H); (ES+): 203,05 (M+1); (ЭС-): 201,00 (M-1).

Стадия 3: Получение 6-нитро-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**188d**)

Соединение **188d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 29, из 2-амино-5-нитро-1H-индол-3-карбонитрила (**188c**) (520 мг, 2,57 ммоль) в этаноле (12 мл) с применением формамидина ацетата (2,164 г, 20,58 ммоль) и нагреванием с обратным холодильником в течение 44 ч. Это обеспечило получение после обработки 6-нитро-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**188d**) (497 мг, выход 84%) в виде серого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,54 (s, 1H), 9,34 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,58 (d, J = 9,0 Гц, 1H); (ЭР+): 230,10 (M+1); (ЭР-): 228,05 (M-1).

Стадия 4: Получение этил-2-(4-амино-6-нитро-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**188e**)

Соединение **188e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 6-нитро-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**188d**) (300 мг, 1,309 ммоль) в DMF (15 мл) с применением этил-2-бромацетата (0,160 мл, 1,440 ммоль), Cs_2CO_3 (1,066 г, 3,27 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки этил-2-(4-амино-6-нитро-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**188e**) (0,373 г, выход 90%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,39 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 9,0, 2,2 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,78 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,15 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 1,20 (t, J = 7,1 Гц, 3H); (ЭР+): 316,15 (M+1); (ЭР-): 314,00 (M-1).

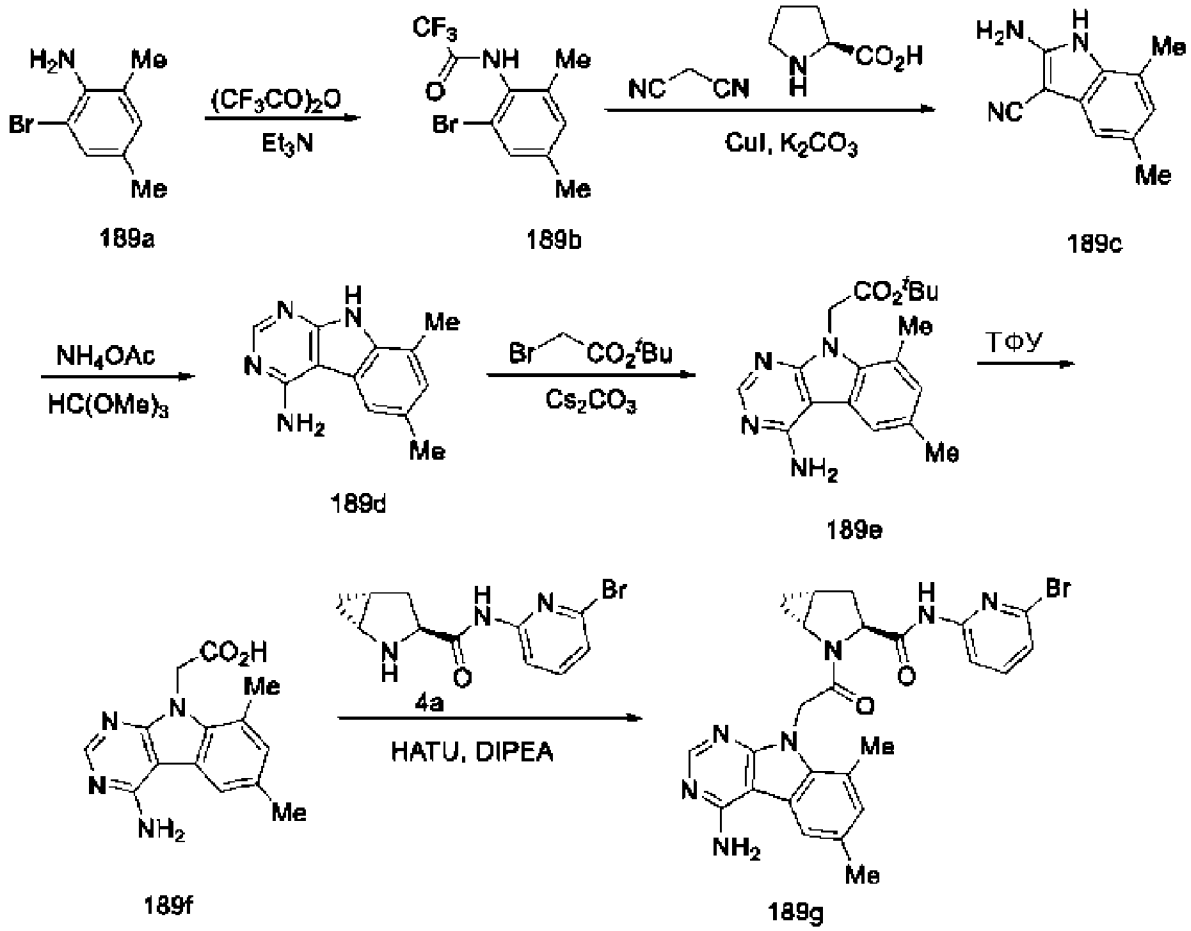
Стадия 5: Получение 2-(4-амино-6-нитро-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**188f**)

Соединение **188f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из этил-2-(4-амино-6-нитро-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**188e**) (0,100 г, 0,317 ммоль) в ТГФ (3 мл) и MeOH (3 мл) с применением раствора гидрата гидроксида лития (81 мг, 1,903 ммоль) в воде (3 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 22 ч. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-амино-6-нитро-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**188f**), которую использовали как таковую для следующей стадии; (ЭР+): 287,80 (M+1).

Стадия 6: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-нитро-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**188g**)

Соединение **188g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-6-нитро-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**188f**) (61 мг, 0,225 ммоль) в DMF (12 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (151 мг, 0,476 ммоль), HATU (241 мг, 0,634 ммоль), DIPEA (0,276 мл, 1,585 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 15 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18, с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-нитро-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**188g**) (50 мг, выход 29%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 9,52 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,73 (s, 3H), 8,64 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 9,1, 2,2 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,88 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,84 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,48 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,42 (dd, J = 9,0, 5,5 Гц, 1H), 3,97 – 3,86 (m, 1H), 2,44 – 2,12 (m, 2H), 1,99 – 1,79 (m, 1H), 1,17 – 0,96 (m, 1H), 0,88 – 0,67 (m, 1H); (ЭР+): 551,10 и 553,10 (M+1); (ЭР-): 549,00 и 551,00 (M-1); анализ рассчитан для $C_{23}H_{19}BrN_8O_4.0.85HCl.1.75H_2O$: C, 45,00; H, 3,83; N, 18,25; Cl, 4,91; найдено: C, 45,22; H, 3,59; N, 17,88; Cl, 4,90.

Схема 189



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6,8-диметил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**189g**)

Стадия 1: Получение N-(2-бром-4,6-диметилфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**189b**)

Соединение **189b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 46, из 2-бром-4,6-диметиланилина (**189a**) (7 г, 35,0 ммоль; № CAS 41825-73-4) в ДХМ (30 мл) с применением триэтиламина (6,02 г, 59,5 ммоль), ангидрида трифторуксусной кислоты (11,02 г, 52,5 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 1 ч. Это обеспечило получение после обработки N-(2-бром-4,6-диметилфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**189b**) (10,32 г, выход 100%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -74,08; МС (ЭР+): 296/298 (M+1); (ЭР-): 294/296 (M-1).

Стадия 2: Получение 2-амино-5,7-диметил-1H-индол-3-карбонитрила (**189c**)

Соединение **189c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из N-(2-бром-4,6-диметилфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**189b**) (10,32 г, 34,9 ммоль) в ДМСО (30 мл), с применением малононитрила (2,76 г, 41,8 ммоль), L-пролина (0,803 г, 6,97 ммоль), CuI (0,664 г, 3,49 ммоль) и раствора K_2CO_3 (9,63 г, 69,7 ммоль) в воде (30 мл) и нагреванием при 60°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки [гель SiO_2 (40 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-40%] 2-амино-5,7-диметил-1H-индол-3-карбонитрила (**189c**) (3,97 г, выход 62%) в виде бледно-

оранжевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,60 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,54 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,43 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H); МС (ЭР+): 186 (M+1); (ЭС-): 184 (M-1).

Стадия 3: Получение 6,8-диметил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**189d**)

Соединение **189d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 29, из 2-амино-5,7-диметил-1H-индол-3-карбонитрила (**189c**) (3,97 г, 21,43 ммоль) в этаноле (10 мл) с применением триметоксиметана (11,37 г, 107 ммоль), NH_4OAc (4,96 г, 64,3 ммоль) и нагреванием при 90 °C в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки 6,8-диметил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**189d**) (4,07 г, выход 89%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,68 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,42 (s, 3H); МС (ЭР+): 213 (M+1), (ЭР-): 211 (M-1).

Стадия 4: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-6,8-диметил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**189e**)

Соединение **189e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 6,8-диметил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**189d**) (2,00 г, 9,42 ммоль) в DMF (15 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (2,206 г, 11,31 ммоль), Cs_2CO_3 (6,14 г, 18,85 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки *трет*-бутил-2-(4-амино-6,8-диметил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**189e**) (1,79 г, 58%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества, которое использовали как таковое для следующей стадии; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,42 (s, 9H); МС (ЭР+): 327 (M+1).

Стадия 5: Получение 2-(4-амино-6,8-диметил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**189f**)

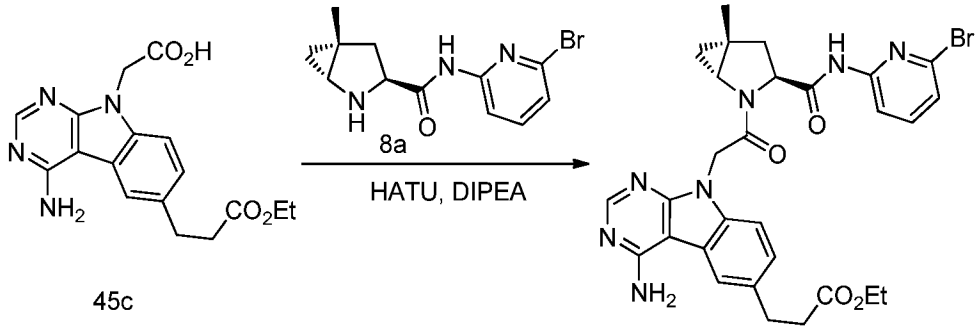
Соединение **189f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6,8-диметил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**189e**) (300 мг, 0,919 ммоль) с применением TFA (1048 мг, 9,19 ммоль) в ДХМ (15 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-6,8-диметил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**189f**) (0,366 г, выход 104%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,66 (s, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,45 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -74,52; МС (ЭР+): 271 (M+1); (ЭС-): 269 (M-1).

Стадия 6: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6,8-диметил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**189g**)

Соединение **189g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6,8-диметил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**189f**) (75 мг, 0,195 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (62,2 мг, 0,195 ммоль), HATU (89 мг, 0,234 ммоль), DIPEA (126 мг, 0,976 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6,8-диметил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**189g**) (75 мг, выход 72%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,82 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,68 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,62 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,88 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 5,60 (d, J = 17,8 Гц, 1H), 4,41 (dd, J = 9,1, 5,7 Гц, 1H), 3,91 (ddd, J = 7,3, 5,4, 2,4 Гц, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,40 – 2,29 (m, 1H), 2,26

– 2,14 (m, 1H), 1,99 – 1,85 (m, 1H), 1,14 – 0,98 (m, 1H), 0,74 – 0,62 (m, 1H); МС (ЭР+): 534/536 (М+1), (ЭР-): 532/534 (М-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{24}BrN_7O_2$.HCl.1.75H_2O: С, 49,85; Н, 4,77; Cl, 5,89; N, 16,28; найдено: С, 49,82; Н, 4,65; Cl, 5,83; N, 16,03.

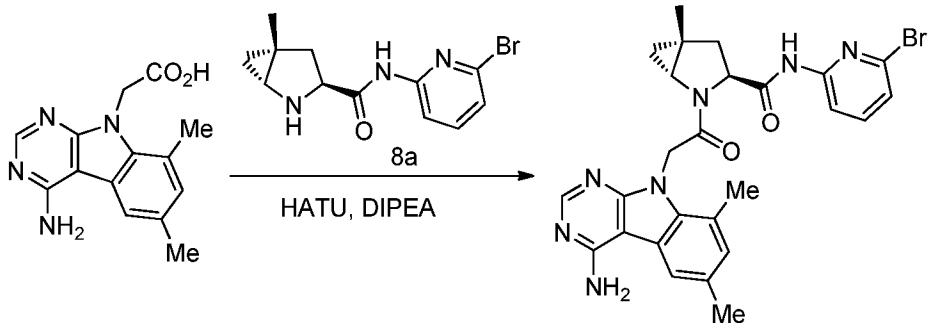
Схема 190



Получение этил-3-(4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9Н-пиримидо[4,5-b]индол-6-ил)пропаноата (**190a**)

Соединение **190a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-(3-этокси-3-оксопропил)-9Н-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**45c**) (75 мг, 0,164 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (65,6 мг, 0,197 ммоль), HATU (94 мг, 0,247 ммоль) DIPEA (106 мг, 0,822 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl этил-3-(4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9Н-пиримидо[4,5-b]индол-6-ил)пропаноата (**190a**) (78 мг, выход 76%) в виде белого твердого вещества; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,80 - 8,54 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,46 - 8,36 (m, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,70 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,35 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,37 (dd, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 4,05 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 3,69 (dd, J = 5,6, 2,4 Гц, 1H), 3,03 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 2,75 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 2,49 - 2,40 (m, 1H), 2,05 - 1,92 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,16 (t, J = 7,1 Гц, 3H), 1,01 (t, J = 5,5 Гц, 1H), 0,97 – 0,88 (m, 1H); МС (ЭР+): 620/622 (М+1), (ЭР-): 618/620 (М-1); анализ рассчитан для $C_{29}H_{30}BrN_7O_4$.HCl.1.5H_2O: С, 50,92; Н, 5,01; N, 14,33; найдено: С, 50,82; Н, 4,90; N, 14,05.

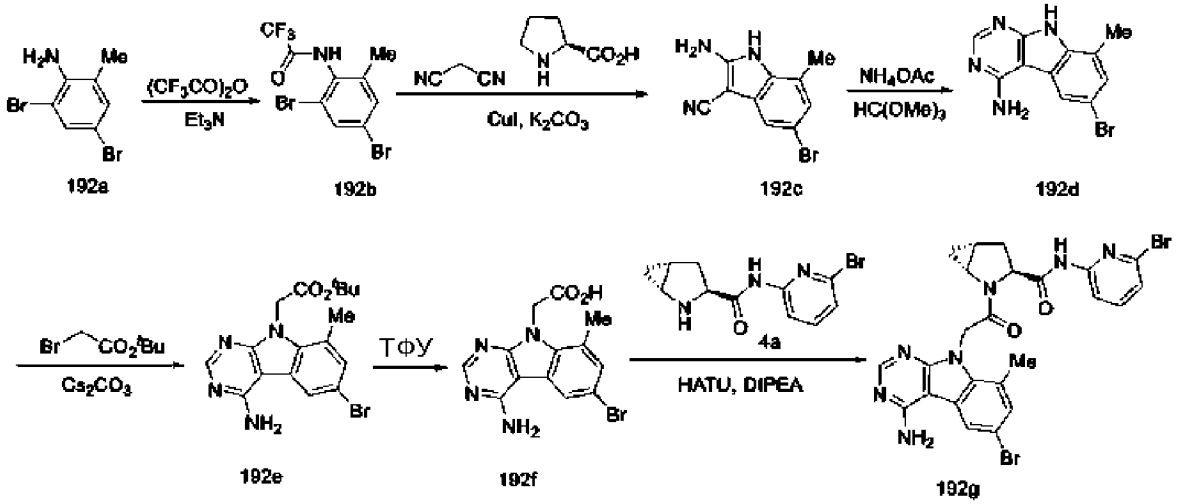
Схема 191



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6,8-диметил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**191a**)

Соединение **191a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6,8-диметил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**189f**) (75 мг, 0,195 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (64,9 мг, 0,195 ммоль), HATU (89 мг, 0,234 ммоль), DIPEA (126 мг, 0,976 ммоль)и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6,8-диметил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**191a**) (63 мг, выход 59%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,80 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,70 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,61 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,82 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,55 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,37 (dd, J = 9,0, 6,2 Гц, 1H), 3,69 - 3,67 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,48 - 2,33 (m, 4H), 1,97 (dd, J = 13,2, 6,1 Гц, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,01 (t, J = 5,5 Гц, 1H), 0,83 (dd, J = 5,4, 2,3 Гц, 1H); MC (ЭР+) 548/550 (M+1), 546/548 (M-1); анализ рассчитан для $C_{26}H_{26}BrN_7O_2$.HCl.2H_2O: C, 50,29; H, 5,03; Cl, 5,71; N, 15,79; найдено: C, 50,14; H, 4,95; Cl, 5,64; N, 15,56.

Схема 192



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-бром-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**192g**)

Стадия 1: Получение N-(2,4-дибром-6-метилфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**192b**)

Соединение **192b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 46, из 2,4-дибром-6-метиланилина (**192a**) (10 г, 37,7 ммоль; № CAS 30273-41-7) в ДХМ (30 мл) с применением триэтиламина (6,49 г, 64,2 ммоль), ангидрида трифторуксусной кислоты (11,89 г, 56,6 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 1 ч. Это обеспечило получение после обработки N-(2,4-дибром-6-метилфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**192b**) (13,29 г, выход 98%) в виде фиолетового твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,30 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 2,21 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -74,09; МС (ЭР-): 358/360 (M-1).

Стадия 2: Получение 2-амино-5-бром-7-метил-1H-индол-3-карбонитрила (**192c**)

Соединение **192c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из N-(2,4-дибром-6-метилфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**192b**) (13,29 г, 36,8 ммоль) в ДМСО (20 мл) с применением малононитрила (2,92 г, 44,2 ммоль), L-пролина (0,848 г, 7,36 ммоль), CuI (0,701 г, 3,68 ммоль), раствора K_2CO_3 (10,18 г, 73,6 ммоль) в воде (30 мл) и нагреванием при 60°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки [гель SiO_2 (40 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-6%] 2-амино-5-бром-7-метил-1H-индол-3-карбонитрила (**192c**) (5,54 г, выход 60%) в виде темно-зеленого-черного твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 7,06 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6,89 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6,71 (s, 2H), 2,32 (s, 3H); МС (ЭР+): 250/252 (M+1); (ЭС-): 248/250 (M-1).

Стадия 3: Получение 6-бром-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**192d**)

Соединение **192d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 29, из 2-амино-5-бром-7-метил-1H-индол-3-карбонитрила (**192c**) (5,54 г, 22,15 ммоль) в этаноле (10 мл) с применением триметоксиметана (11,75 г, 111 ммоль), NH_4OAc (5,12 г, 66,5 ммоль) и нагреванием при 80 °C в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки 6-бром-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**192d**) (5,57 г, выход 91%) в виде зеленого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,01 (s, 1H), 8,40 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 1,9, 0,9 Гц, 1H), 7,26 (s, 2H), 2,50 (d, J = 2,2 Гц, 3H); МС (ЭР+): 277/279 (M+1), (ЭР-): 275/277 (M-1).

Стадия 4: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-6-бром-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**192e**)

Соединение **192e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 6-бром-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**192d**) (2,00 г, 7,22 ммоль) в DMF (15 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (1,689 г, 8,66 ммоль), Cs_2CO_3 (4,70 г, 14,43 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки [гель SiO_2 (40 г), с элюированием с помощью дихлорметана в ДХМ из 0-4%] *трет*-бутил-2-(4-амино-6-бром-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**192e**) (1,65 г, выход 58%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,38 – 7,30 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,42 (s, 9H); МС (ЭР+): 391/393 (M+1), (ЭР-): 389/391 (M-1).

Стадия 5: Получение 2-(4-амино-6-бром-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**192f**)

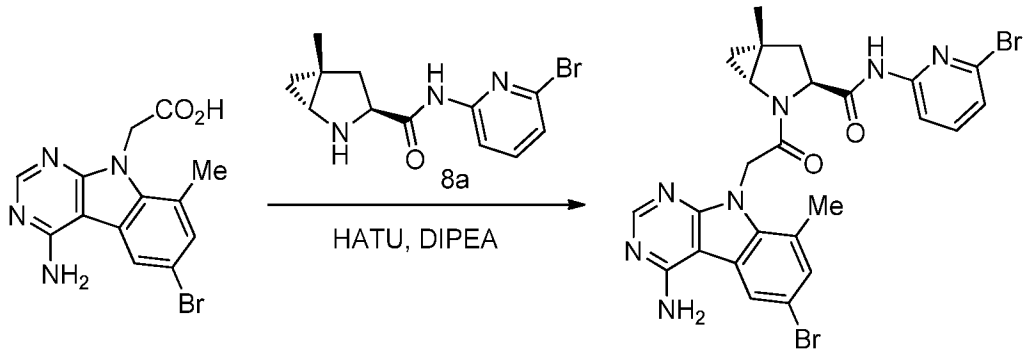
Соединение **192f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-бром-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**192e**) (300 мг, 0,767 ммоль) с применением TFA (874

мг, 7,67 ммоль) в ДХМ (15 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-6-бром-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**192f**) (0,357 г) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,62 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 7,48 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 5,42 (s, 2H), 2,67 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -74,55; МС (ЭР+): 335/337 (M+1); (ЭС-): 333/335 (M-1).

Стадия 6: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-бром-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**192g**)

Соединение **192g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-бром-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**192f**) (75 мг, 0,167 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (53,2 мг, 0,167 ммоль), HATU (76 мг, 0,200 ммоль), DIPEA (108 мг, 0,835 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-бром-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**192g**) (83 мг, выход 83%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,83 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,76 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,68 - 8,56 (m, 2H), 8,00 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,90 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,63 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,42 (dd, J = 9,0, 5,7 Гц, 1H), 3,91 (td, J = 5,4, 3,0 Гц, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,41 – 2,29 (m, 1H), 2,26 – 2,10 (m, 1H), 2,00 – 1,83 (m, 1H), 1,18 – 0,97 (m, 1H), 0,75 – 0,60 (m, 1H); МС (ЭР+): 598/600 (M+1); (ЭС-): 596/598 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{21}Br_2N_7O_2$.1.1HCl.1.75H_2O: C, 42,96; H, 3,85; Cl, 5,81; N, 14,61; найдено: C, 43,08; H, 3,70; Cl, 5,91; N, 14,34.

Схема 193

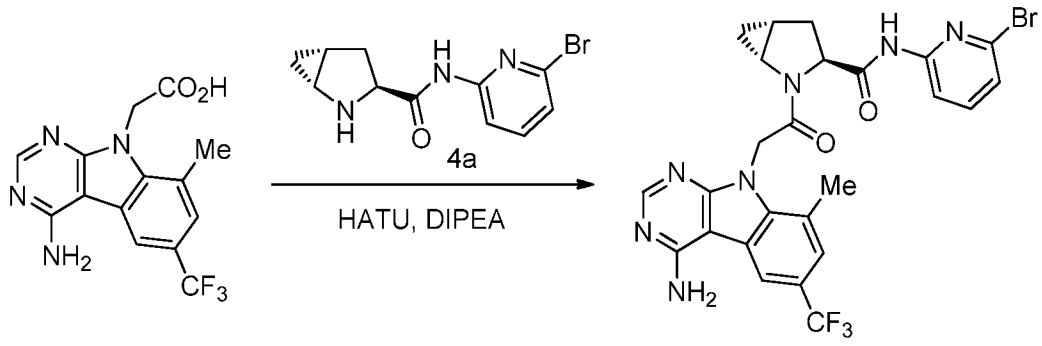


Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-бром-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**193a**)

Соединение **193a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-бром-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**192f**) (75 мг, 0,167 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (55,5 мг, 0,167 ммоль), HATU (76 мг, 0,200 ммоль), DIPEA (108 мг, 0,835 ммоль) и

перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-бром-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**193a**) (83 мг, выход 81%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,82 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,60 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,51 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,84 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,58 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,37 (dd, J = 9,0, 6,1 Гц, 1H), 3,70 - 3,66 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,48 - 2,40 (m, 1H), 1,97 (dd, J = 13,2, 6,1 Гц, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,01 (t, J = 5,5 Гц, 1H), 0,83 (dd, J = 5,4, 2,4 Гц, 1H); МС (ЭР+): 612/614 (M+1), (ЭР-): 610/612 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{23}Br_2N_7O_2$.HCl.1.75H_2O: C, 44,07; H, 4,07; Cl, 5,20; N, 14,39; найдено: C, 44,02; H, 3,91; Cl, 5,46; N, 14,13.

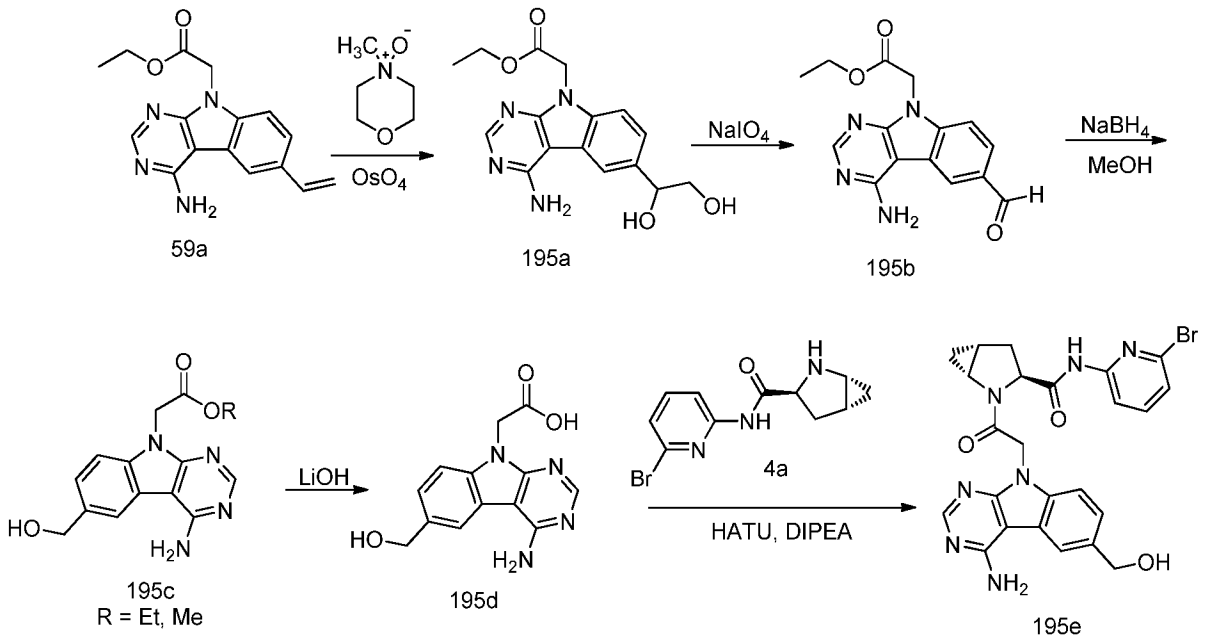
Схема 194



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**194a**)

Соединение **194a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**184f**) (100 мг, 0,228 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (80 мг, 0,251 ммоль), HATU (130 мг, 0,342 ммоль), DIPEA (147 мг, 1,141 ммоль)и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 2%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 g), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**194a**) (33 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,83 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,78 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,50 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,96 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,69 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,43 (dd, J = 9,1, 5,6 Гц, 1H), 3,97 - 3,92 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,40 - 2,30 (m, 1H), 2,30 – 2,15 (m, 1H), 2,00 – 1,86 (m, 1H), 1,15 – 1,04 (m, 1H), 0,74 – 0,64 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,71; МС (ЭР+): 588/590 (M+1), (ЭР-): 586/588 (M-1).

Схема 195



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(гидроксиметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**195e**)

Стадия 1: Получение этил-2-(4-амино-6-(1,2-дигидроксиэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**195a**)

В раствор этил-2-(4-амино-6-винил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**59a**) (300 мг, 1,012 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) и воде (10 мл) добавляли 4-метилморфолин-4-оксид (232 мг, 1,924 ммоль), затем оксид осмия(VIII) (4% в воде) (0,619 мл, 0,101 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 22 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 1 М водного раствора $Na_2S_2O_3$ (10 мл), разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл, 2 х 75 мл). Объединенные органические вещества сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ (из 0-10%)] с получением этил-2-(4-амино-6-(1,2-дигидроксиэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**195a**) (122 мг, 37%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 – 8,24 (m, 2H), 7,51 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,44 – 7,38 (m, 1H), 7,25 (s, 2H), 5,27 – 5,15 (m, 3H), 4,75 – 4,64 (m, 2H), 4,13 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 3,55 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 1,20 (t, J = 7,1 Гц, 3H).; МС (ЭР+): 331,15 (M+1); (ЭС-): 329,10 (M-1).

Стадия 2: Получение этил-2-(4-амино-6-формил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**195b**)

В раствор этил-2-(4-амино-6-(1,2-дигидроксиэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**195a**) (117 мг, 0,354 ммоль) в диэтиловом эфире (10 мл) и воде (5 мл) добавляли перйодат натрия (152 мг, 0,708 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), водой (50 мл), 1 М водным раствором $Na_2S_2O_3$ (1 мл) и фильтровали. Фильтрат отделяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением этил-2-(4-амино-6-формил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**195b**) в виде грязно-белого твердого вещества (101 мг), которое использовали как таковое для следующей стадии; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,06 (s, 1H), 9,00 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,58 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,15 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 1,20 (t, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ЭР+): 299,10 (M+1).

Стадия 3: Получение метил/этил-2-(4-амино-6-(гидроксиметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**195c**)

Соединение **195c** получали согласно процедуре, указанной на схеме 157, из этил-2-(4-амино-6-формил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**195b**) (0,106 г, 0,354 ммоль) в ТГФ (10 мл) и MeOH (5 мл) с применением борогидрида натрия (0,027 г, 0,708 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 2 ч. Это обеспечило получение после обработки смеси метил/этил-2-(4-амино-6-(гидроксиметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**195c**) в виде белого твердого вещества (90 мг), которое использовали как таковое для следующей стадии; МС (ЭР+): 301,10 и 287,10 (M+1).

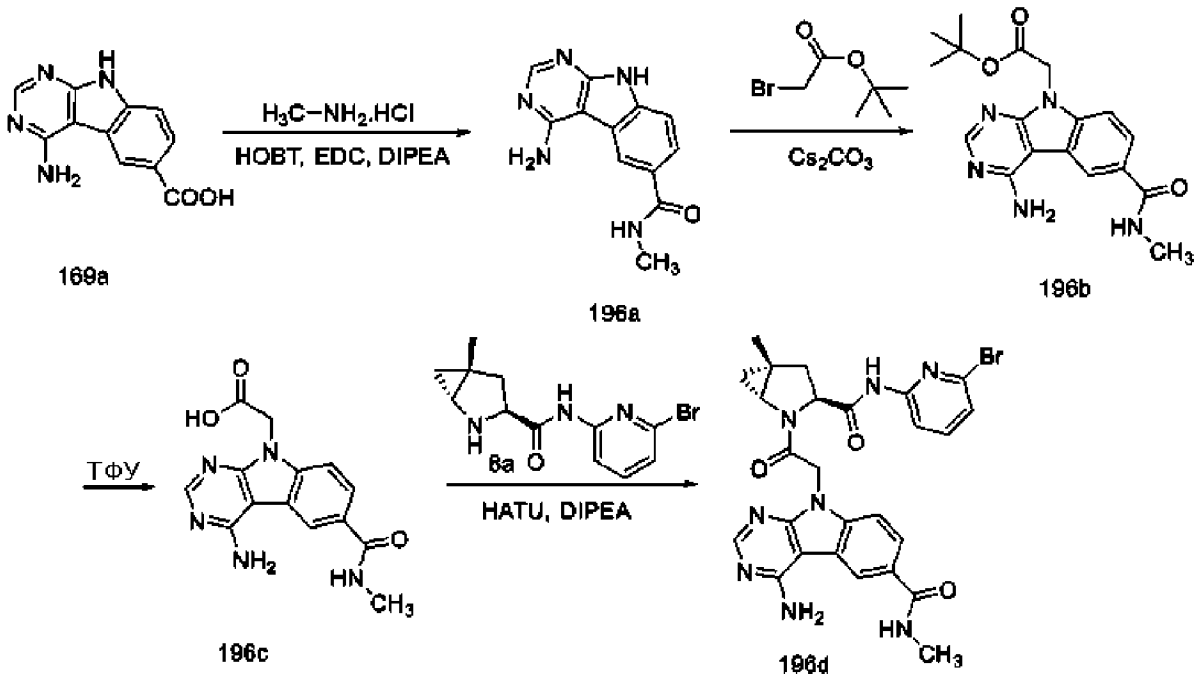
Стадия 4: Получение 2-(4-амино-6-(гидроксиметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**195d**)

Соединение **195d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из смеси метил/этил-2-(4-амино-6-(гидроксиметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**195c**) (90 мг, 0,3 ммоль) в ТГФ (5 мл) и MeOH (5 мл) с применением раствора гидрата гидроксида лития (77 мг, 1,798 ммоль) в воде (5 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 20 ч. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-амино-6-(гидроксиметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**195d**) которую использовали как таковую для следующей стадии; МС (ЭР+): 272,80 (M+1).

Стадия 5: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(гидроксиметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**195e**)

Соединение **195e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-6-(гидроксиметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**195d**) (82 мг, 0,3 ммоль) в DMF (12 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (143 мг, 0,450 ммоль), HATU (228 мг, 0,600 ммоль), DIPEA (0,261 мл, 1,500 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 15 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18, с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(гидроксиметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**195e**) (33 мг, выход 21%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,52 (s, 3H), 8,44 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,75 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,41 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,41 (dd, J = 9,1, 5,6 Гц, 1H), 3,96 – 3,86 (m, 1H), 2,41 – 2,13 (m, 2H), 2,01 – 1,79 (m, 1H), 1,14 – 0,99 (m, 1H), 0,87 – 0,59 (m, 1H); МС (ЭР+): 536,10 и 538,10 (M+1); МС (ЭР-): 534,10 и 536,10 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{22}BrN_7O_3$.1.0HCl.2.75H_2O: C, 46,31; H, 4,62; N, 15,75; найдено: C, 46,28; H, 4,29; N, 15,40.

Схема 196



Получение 4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-N-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксамида (**196d**)

Стадия 1: Получение 4-амино-N-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксамида (**196a**)

Соединение **196a** получали согласно процедуре, указанной на схеме 119, из 4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоновой кислоты (**169a**) (200 мг, 0,876 ммоль) в ДМСО (12 мл) с применением метанамина гидрохлорида (178 мг, 2,63 ммоль; № CAS 593-51-1), HOBT (59,2 мг, 0,438 ммоль), EDC (336 мг, 1,753 ммоль), DIPEA (0,458 мл, 2,63 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 20 ч. Остаток, полученный после обработки 4-амино-N-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксамида (**196a**), использовали как таковой для следующей стадии; МС (ЭР+): 241,90 (M+1); (ЭР-): 239,85 (M-1).

Стадия 2: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-6-(метилкарбамоил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**196b**)

Соединение **196b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 4-амино-N-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксамида (**196a**) (211 мг, 0,876 ммоль) в DMF с применением *трет*-бутил-2-бромацетата, Cs_2CO_3 и перемешиванием при к. т. Это обеспечило получение после обработки *трет*-бутил-2-(4-амино-6-(метилкарбамоил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**196b**), который использовали как таковой на следующей стадии; МС (ЭР+): 356,20 (M+1); (ЭС-): 354,10 (M-1).

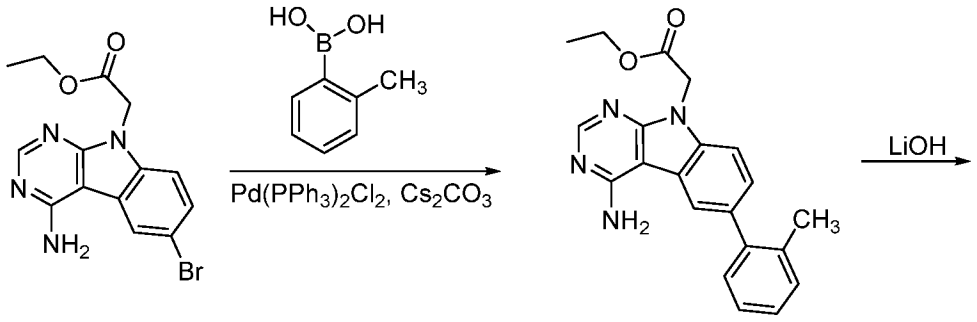
Стадия 3: Получение 2-(4-амино-6-(метилкарбамоил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**196c**)

Соединение **196c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-(метилкарбамоил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**196b**) (311 мг, 0,876 ммоль) в ДХМ (10 мл) с применением TFA и перемешиванием при к. т. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-амино-6-(метилкарбамоил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**196c**), которую использовали как таковую на следующей стадии; МС (ЭР+): 300,10 (M+1); (ЭС-): 298,05 (M-1).

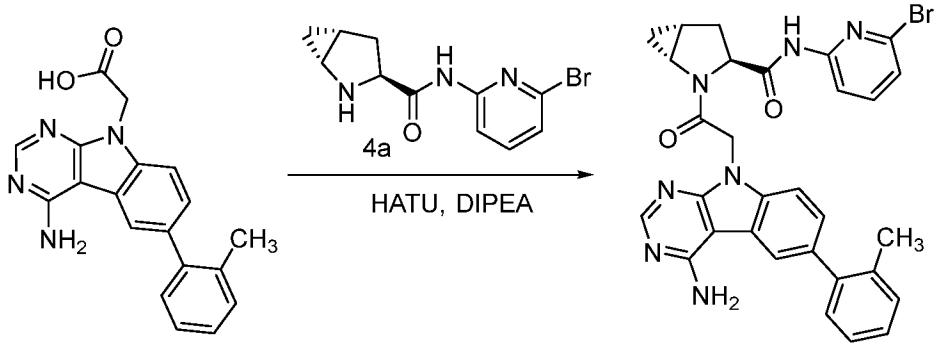
Стадия 4: Получение 4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-N-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксамида (**196d**)

Соединение **196d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-6-(метилкарбамоил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**196c**) (131 мг, 0,438 ммоль) в DMF (12 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (146 мг, 0,438 ммоль), HATU (333 мг, 0,876 ммоль), DIPEA (0,381 мл, 2,190 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 21 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (25 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 10%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] 4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-N-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксамида (**196d**) (19 мг, выход 7,5%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,51 – 8,35 (m, 4H), 8,05 – 7,96 (m, 2H), 7,76 – 7,65 (m, 2H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,73 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,37 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,37 (dd, J = 9,1, 5,8 Гц, 1H), 3,72 – 3,64 (m, 1H), 2,86 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 2,58 – 2,38 (m, 1H), 1,98 (dd, J = 13,2, 5,9 Гц, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,09 – 0,97 (m, 1H), 0,96 – 0,90 (m, 1H); МС (ЭР+): 577,15 и 579,20 (M+1); МС (ЭР-): 575,10 и 577,10 (M-1).

Схема 197



48a 197a



197b 197c

Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(о-толил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**197c**)

Стадия 1: Получение этил-2-(4-амино-6-(о-толил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**197a**)

Соединение **197a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 59, из этил-2-(4-амино-6-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**48a**) (150 мг, 0,430 ммоль) в диоксане (15 мл) с применением *о*-толилбороновой кислоты (88 мг, 0,644 ммоль; № CAS 16419-60-6), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорида (60,3 мг, 0,086 ммоль), раствора карбоната цезия (210 мг, 0,644 ммоль) в воде (1,8 мл) и нагреванием при 100°C в течение 17 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-5%] этил-2-(4-амино-6-(о-толил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**197a**) (70 мг, выход 45%) в виде грязно-белого твердого вещества; МС (ЭР+): 361,20 (M+1).

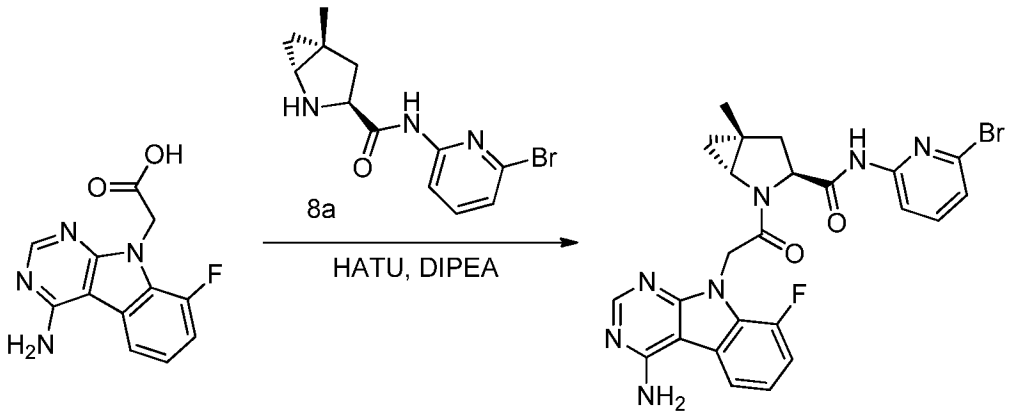
Стадия 2: Получение 2-(4-амино-6-(о-толил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**197b**)

Соединение **197b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из этил-2-(4-амино-6-(о-толил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**197a**) (64 мг, 0,178 ммоль) в ТГФ (3 мл) и дихлорметане (3 мл) с применением раствора гидрата гидроксида лития (45,6 мг, 1,065 ммоль) в воде (3 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 14 ч. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-амино-6-(о-толил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**197b**), которую использовали как таковую для следующей стадии; МС (ЭР+): 333,15 (M+1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(о-толил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**197c**)

Соединение **197c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-6-(о-толил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**197b**) (59,2 мг, 0,178 ммоль) в DMF (8 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (85 мг, 0,267 ммоль), HATU (169 мг, 0,445 ммоль), DIPEA (0,186 мл, 1,068 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 19 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (25 г), MeOH в ДХМ из 0 - 10%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18, с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(о-толил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (**197c**) (23 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,79 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,52 – 8,50 (m, 2H), 8,02 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,78 – 7,66 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,38 – 7,26 (m, 6H), 5,81 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,45 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,44 (dd, J = 9,1, 5,5 Гц, 1H), 4,01 – 3,84 (m, 1H), 2,46 – 2,14 (m, 5H), 2,02 – 1,83 (m, 1H), 1,17 – 1,03 (m, 1H), 0,89 – 0,72 (m, 1H); МС (ЭР+): 596,15 и 598,15; (ЭР-): 594,10 и 596,10 (M-1).

Схема 198

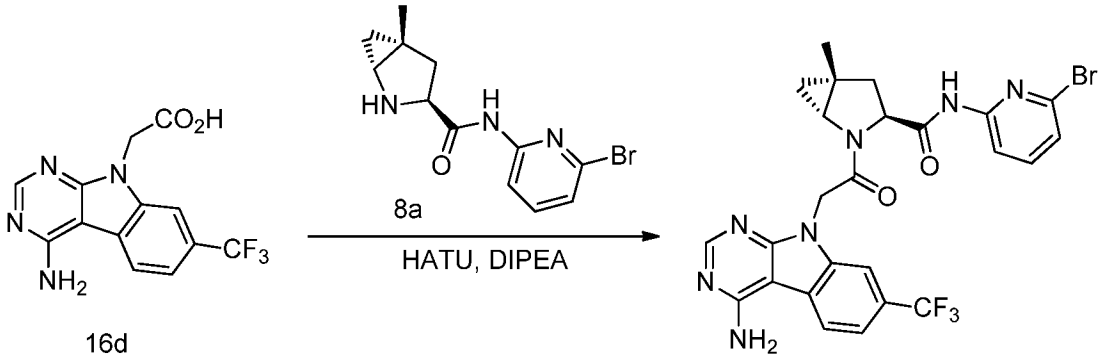


51f 198a

Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**198a**)

Соединение **198a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**51f**) (50 мг, 0,134 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (44,4 мг, 0,134 ммоль), HATU (76 мг, 0,200 ммоль), DIPEA (0,116 мл, 1,068 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**198a**) (48 мг, выход 67%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,78 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,58 (s, 1H), 8,40 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,30 (dd, J = 5,9, 3,0 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,38 – 7,29 (m, 3H), 5,75 (d, J = 17,5 Гц, 1H), 5,41 (d, J = 17,5 Гц, 1H), 4,39 (dd, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 3,66 (dd, J = 5,4, 2,3 Гц, 1H), 2,47 – 2,41 (m, 1H), 1,99 (dd, J = 13,3, 5,9 Гц, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,03 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 0,86 – 0,71 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -134,67. МС (ЭС+): 538,1 (M+1); (ЭС-): 536,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{21}BrFN_7O_2.1.75H_2O.HCl$: C, 47,54; H, 4,24; Cl, 5,85; N, 16,17; найдено: C, 47,63; H, 4,20; Cl, 5,59; N, 15,97.

Схема 199

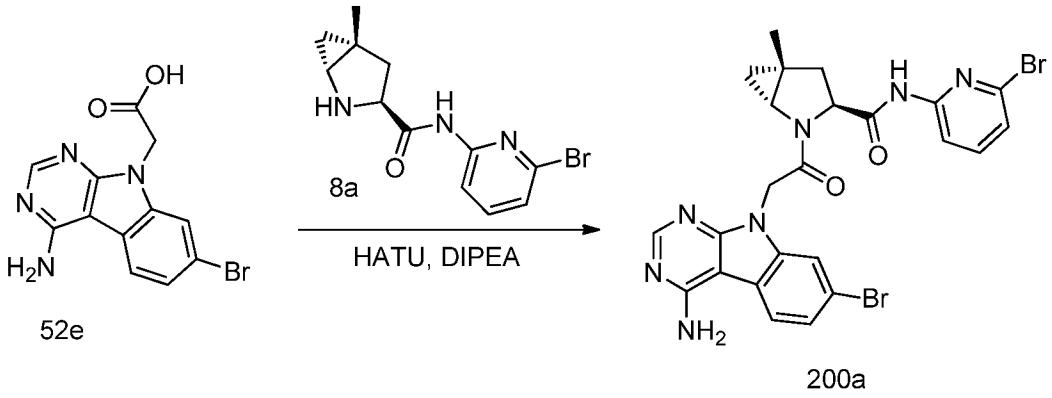


16d 199a

Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**199a**)

Соединение **199a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-7-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**16d**) (50 мг, 0,118 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (39,2 мг, 0,118 ммоль), HATU (67,2 мг, 0,177 ммоль), DIPEA (0,103 мл, 0,589 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%], с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**199a**) (50 мг, выход 72%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,84 – 8,69 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,66 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,79 – 7,61 (m, 2H), 7,31 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,85 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,46 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,38 (dd, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,69 (dd, J = 5,6, 2,4 Гц, 1H), 2,48 – 2,40 (m, 1H), 1,99 (dd, J = 13,2, 5,9 Гц, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,03 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 0,92 (dd, J = 5,4, 2,4 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -59,34. МС (ЭС+): 588,1(M+1); (ЭС-): 586,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{21}BrF_3N_7O_2.2H_2O.HCl$: C, 45,44; H, 3,97; Cl, 5,36; N, 14,84; найдено: C, 45,44; H, 3,85; Cl, 5,30; N, 14,74.

Схема 200

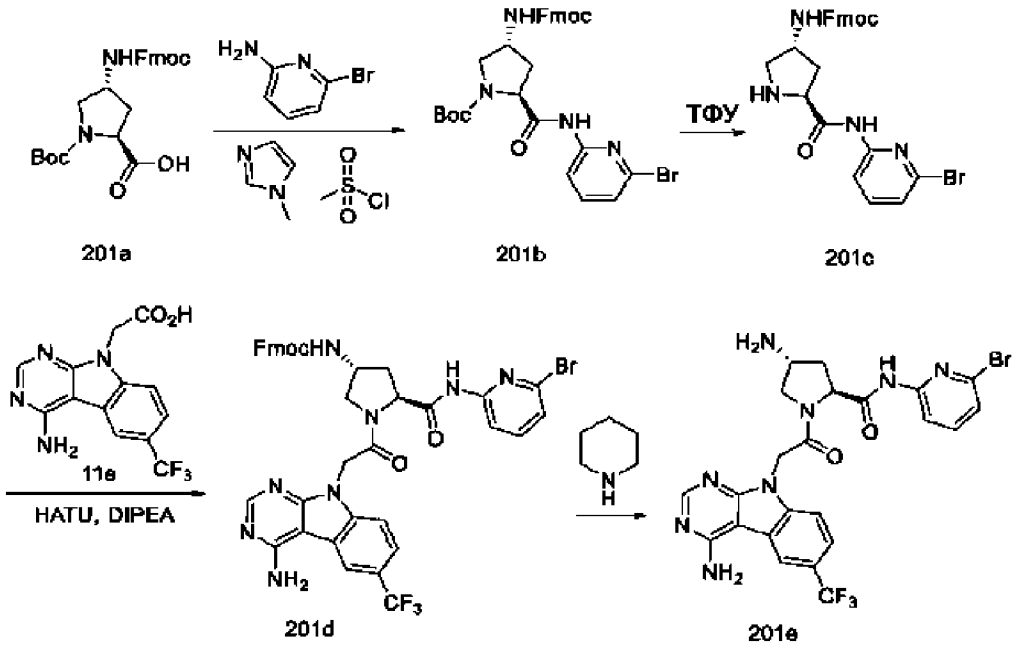


Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**200a**)

Соединение **200a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-7-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**52e**) (60 мг, 0,138 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (45,9 мг, 0,138 ммоль), HATU (79 мг, 0,207 ммоль), DIPEA (0,120 мл, 0,689 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**200a**) (59 мг, выход 71%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР

(300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,78 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,67 – 8,50 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,46 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,06 – 7,95 (m, 2H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,57 (dd, J = 8,4, 1,7 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,73 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,36 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,38 (dd, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 3,67 (dd, J = 5,6, 2,4 Гц, 1H), 2,48 – 2,42 (m, 1H), 1,98 (dd, J = 13,3, 5,9 Гц, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,02 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 0,94 (dd, J = 5,3, 2,4 Гц, 1H). МС (ЭС+): 598,0/600,1 (M+1); (ЭС-): 596/598,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{21}Br_2N_7O_2$ $2H_2O$.HCl: C, 42,91; H, 3,90; Cl, 5,28; N, 14,60; найдено: C, 43,02; H, 3,69; Cl, 5,09; N, 14,47.

Схема 201



Получение (2S,4R)-4-амино-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (**201e**)

Стадия 1: Получение (2S,4R)-*трет*-бутил-4-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (**201b**)

Соединение **201b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 53, из (2S,4R)-4-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (**201a**) (1 г, 2,210 ммоль; № CAS 176486-63-8) в ДХМ (30 мл) с применением 1-метил-1H-имидазола (0,440 мл, 5,52 ммоль), метансульфонилхлорида (0,205 мл, 2,65 ммоль) и 6-бромпиридин-2-амина (0,382 г, 2,210 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки (2S,4R)-*трет*-бутил-4-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (**201b**) (1,22 г, выход 91%); МС (ЭР+): 607,60 (M+1).

Стадия 2: Получение (9H-флуорен-9-ил)метил-((3R,5S)-5-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-3-ил)карбамата (**201c**)

Соединение **201c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из (2S,4R)-*трет*-бутил-4-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (**201b**) (1,2 г, 1,975 ммоль) в ДХМ (11 мл) с применением TFA (1,065 мл, 13,83 ммоль) и

перемешиванием в течение ночи при к. т. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (9H-флуорен-9-ил)метил-((3R,5S)-5-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-3-ил)карбамата (**201c**) (720 мг, выход 67%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,47 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,99 – 7,62 (m, 6H), 7,39 (dt, J = 25,2, 7,3 Гц, 5H), 4,63 – 4,51 (m, 1H), 4,46 – 4,31 (m, 2H), 4,31 – 4,14 (m, 2H), 3,52 (dd, J = 11,7, 6,9 Гц, 1H), 3,14 (dd, J = 12,1, 5,6 Гц, 1H), 2,36 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 2,23 (dt, J = 13,9, 7,2 Гц, 1H); МС (ЭР+): 507,10 (M+1).

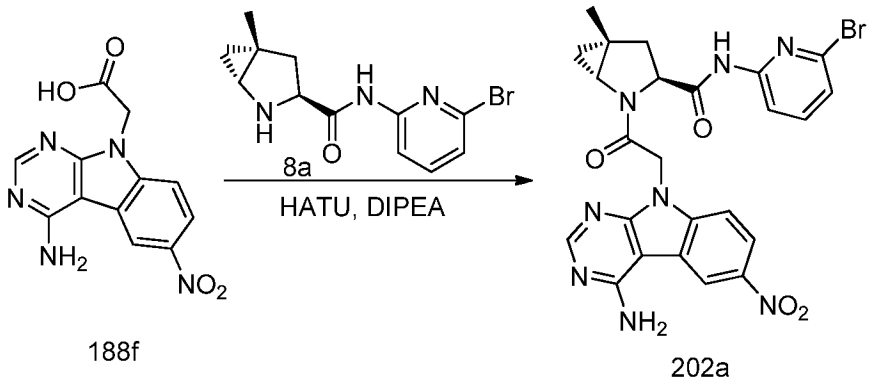
Стадия 3: Получение (9H-флуорен-9-ил)метил-((3R,5S)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-5-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-3-ил)карбамата (**201d**)

Соединение **201d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли HCl (9H-флуорен-9-ил)метил-((3R,5S)-5-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-3-ил)карбамата (**201c**) (120 мг, 0,221 ммоль) в DMF (3 мл) с применением соли TFA 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**11e**) (94 мг, 0,221 ммоль), HATU (126 мг, 0,331 ммоль), DIPEA (0,192 мл, 1,103 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 50%] (9H-флуорен-9-ил)метил ((3R,5S)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-5-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-3-ил)карбамата (**201d**) (173 мг, выход 98%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,88 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,77 – 7,64 (m, 5H), 7,55 (s, 2H), 7,38 (ddd, J = 27,2, 13,4, 7,5 Гц, 6H), 5,34 (s, 2H), 4,55 (s, 1H), 4,43 (d, J = 6,7 Гц, 2H), 4,28 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 4,17 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,22 – 3,02 (m, 0H), 2,24 (d, J = 19,2 Гц, 1H), 2,09 (d, J = 6,0 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,18.

Стадия 4: Получение (2S,4R)-4-амино-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (**201e**)

Соединение **201e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 180, из (9H-флуорен-9-ил)метил-((3R,5S)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-5-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-3-ил)карбамата (**201d**) (170 мг, 0,213 ммоль) в DMF (0,8 мл) с применением пиперидина (0,210 мл, 2,126 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 1 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-4-амино-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (**201e**) (59 мг, выход 48%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ (смесь двух ротамеров) 11,50 и 11,04 (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,02 (s, 1H), 8,91 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,69 (m, 4H, 3H D_2O способный к обмену), 8,21 – 7,96 (m, 2H), 7,89 – 7,81 (m, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,43 и 7,34 (2d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,63-5,49 (m, 2H), 4,70 (dd, J = 8,5, 6,0 Гц, 1H), 4,21 (dd, J = 11,2, 6,2 Гц, 1H), 4,13 – 3,97 (m, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,27 (dt, J = 13,1, 6,1 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,58. МС (ЭР+): 577,1 (M+1); (ES-): 575,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{23}H_{20}BrF_3N_8O_2$ 1.25H_2O.1.9HCl.0.5ДМСО: C, 40,70; H, 3,90; Cl, 9,51; N, 15,82; найдено: C, 40,41; H, 3,65; Cl, 9,32; N, 15,85.

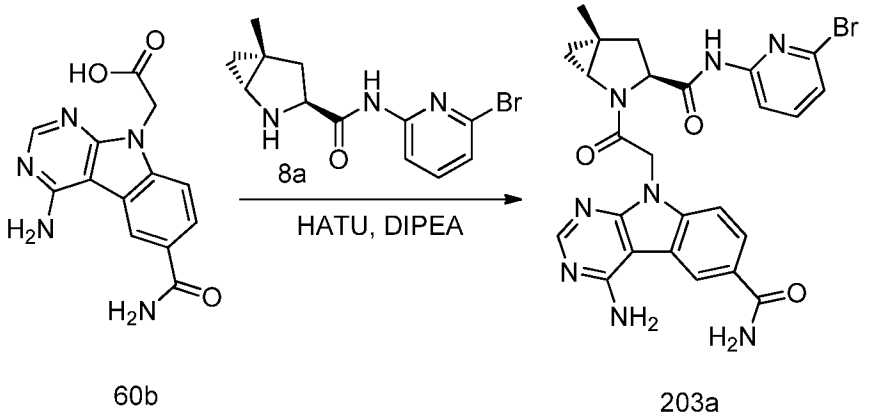
Схема 202



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-нитро-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**202a**)

Соединение **202a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-6-нитро-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**188f**) (91 мг, 0,317 ммоль) в DMF (12 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (105 мг, 0,317 ммоль), HATU (241 мг, 0,634 ммоль) и DIPEA (0,276 мл, 1,585 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 13 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18, с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-нитро-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**202a**) (42 мг, выход 23%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 9,52 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 9,1, 2,2 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,69 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,79 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,43 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,37 (dd, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 3,68 (dd, J = 5,6, 2,4 Гц, 1H), 2,50 – 2,42 (m, 1H), 1,98 (dd, J = 13,2, 5,9 Гц, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,02 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 0,95 (dd, J = 5,4, 2,4 Гц, 1H); МС (ЭР+): 565,10 и 567,10 (M +1); МС (ЭС-): 563,10 и 565,00 (M -1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{21}BrN_8O_4.0.85HCl.2.0H_2O$: C, 45,58; H, 4,12; N, 17,72; Cl, 4,77; найдено: C, 45,65; H, 3,97; N, 17,42; Cl, 4,59.

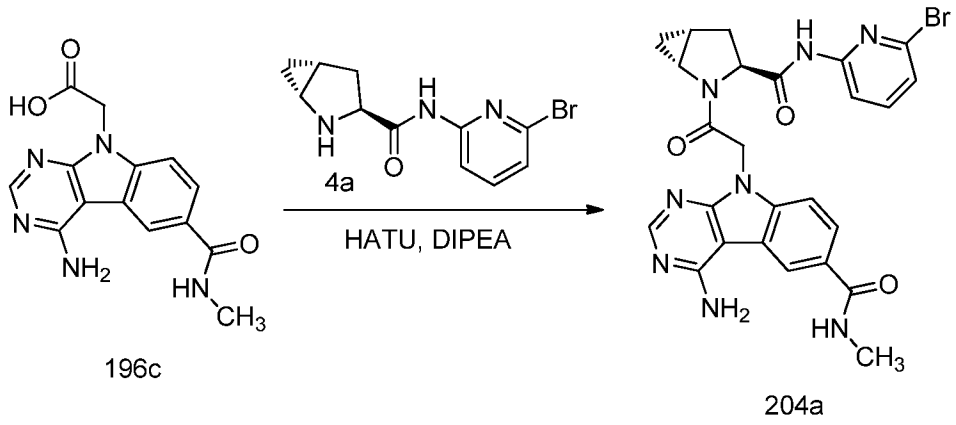
Схема 203



Получение 4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксамида (**203a**)

Соединение **203a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-6-карбамоил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**60b**) (0,079 г, 0,278 ммоль) в DMF (10 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (111 мг, 0,334 ммоль), HATU (211 мг, 0,556 ммоль), DIPEA (0,242 мл, 1,39 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 22 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18, с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] 4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксамида (**203a**) (42 мг, выход 27%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 9,14 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,66 (s, 3H), 8,62 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 8,7, 1,5 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,76 – 7,64 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,75 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,38 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,38 (dd, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 3,77 – 3,63 (m, 1H), 2,53 – 2,38 (m, 1H), 1,98 (dd, J = 13,1, 5,8 Гц, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,07 – 0,97 (m, 1H), 0,96 – 0,89 (m, 1H); МС (ЭР+): 563,20 и 565,10 (M+1); МС (ЭР-): 561,10 и 563,10 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{23}BrN_8O_3.1.0HCl.2.75H_2O$: C, 46,24; H, 4,58; N, 17,25; найдено: C, 46,38; H, 4,51; N, 16,99.

Схема 204

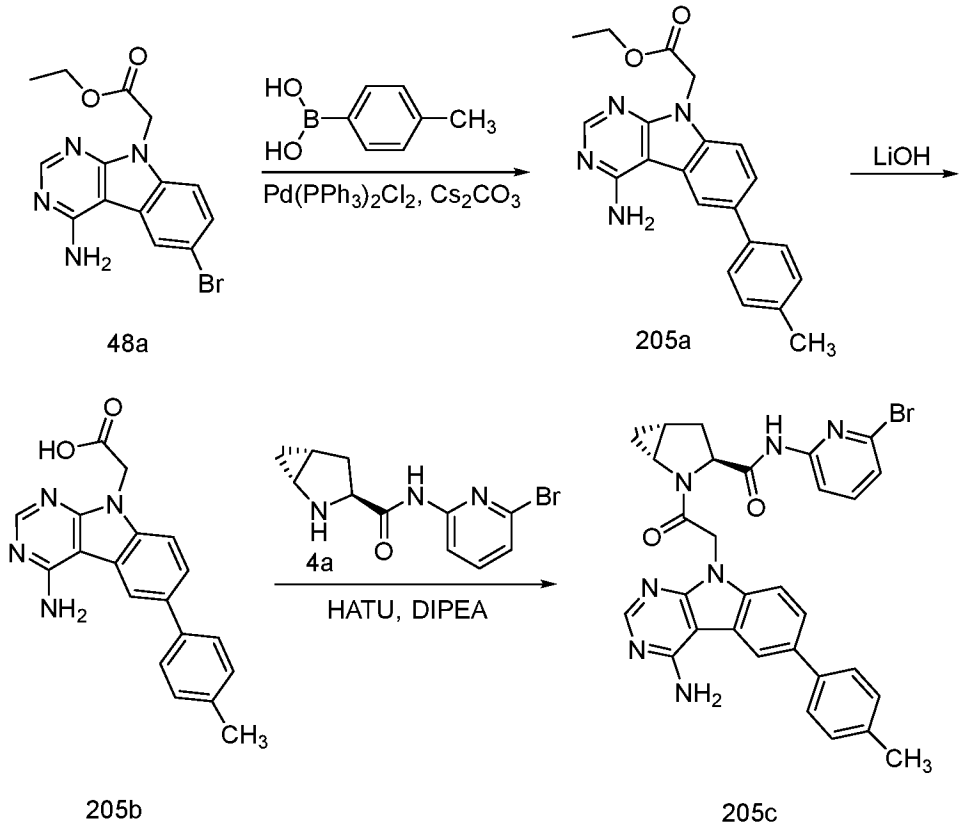


Получение 4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-N-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксамида (**204a**)

Соединение **204a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-6-(метилкарбамоил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**196c**) (0,131 г, 0,438 ммоль) в DMF (12 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (167 мг, 0,526 ммоль), HATU (333 мг, 0,876 ммоль), DIPEA (0,381 мл, 2,19 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 21 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 8%, затем 15%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18, с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl 4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-N-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксамида (**204a**) (12 мг, выход 5%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,55 – 8,44 (m, 1H), 8,06 – 7,95 (m, 2H), 7,78 – 7,66 (m, 2H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,79 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,43 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,42 (dd, J =

9,1, 5,4 Гц, 1H), 3,98 – 3,83 (m, 1H), 2,86 (d, *J* = 4,4 Гц, 3H), 2,41 – 2,14 (m, 2H), 2,01 – 1,82 (m, 1H), 1,17 – 0,94 (m, 1H), 0,87 – 0,60 (m, 1H); МС (ЭР+): 563,15 и 565,10 (M+1), МС (ЭР-): 561,10 и 563,05 (M-1).

Схема 205



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(п-толил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**205c**)

Стадия 1: Получение этил-2-(4-амино-6-(п-толил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**205a**)

Соединение **205a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 62, из этил-2-(4-амино-6-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**48a**) (200 мг, 0,573 ммоль) в диоксане (18 мл) с применением *n*-толилбороновой кислоты (117 мг, 0,859 ммоль; № CAS 16419-60-6), бис(трифенилфосфин)палладия (II) хлорида (80 мг, 0,115 ммоль), раствора карбоната цезия (280 мг, 0,859 ммоль) в воде (2,2 мл) и нагреванием при 100°C в течение 13 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (25 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-5%] этил-2-(4-амино-6-(п-толил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**205a**) (52 мг, выход 25%) в виде грязно-белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d6*) δ 8,62 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,71 (dd, *J* = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,29 (d, *J* = 7,9 Гц, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,15 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,21 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H); МС (ЭР+): 361,20 (M+1).

Стадия 2: Получение 2-(4-амино-6-(п-толил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**205b**)

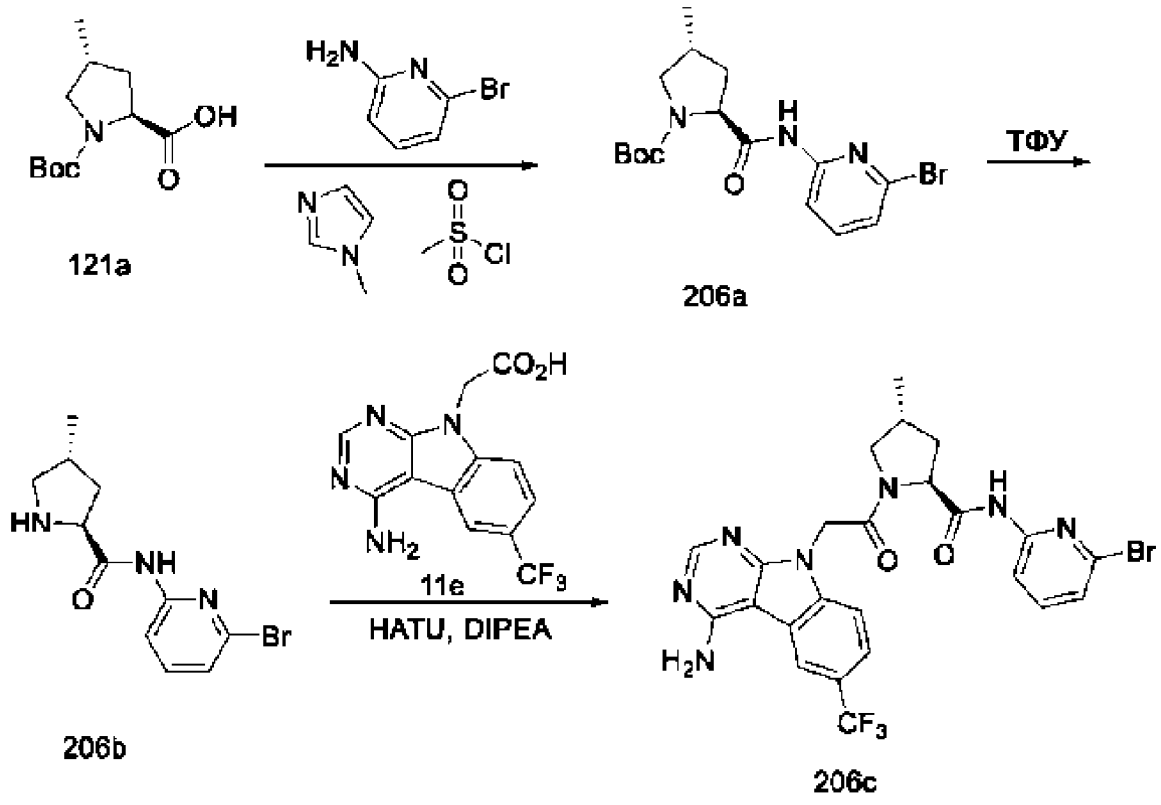
Соединение **205b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из этил-2-(4-амино-6-(п-толил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**205a**) (50 мг, 0,139 ммоль) в ТГФ (3 мл) и метаноле (3 мл) с применением раствора гидрата гидроксида лития (35,6 мг, 0,832 ммоль) в воде (3 мл) и перемешиванием при

к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-амино-6-(п-толил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**205b**), которую использовали как таковую для следующей стадии; МС (ЭР+): 333,10 (M+1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(п-толил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**205c**)

Соединение **205c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-6-(р-толил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**205b**) (46 мг, 0,139 ммоль) в DMF (8 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (66,4 мг, 0,209 ммоль), HATU (106 мг, 0,278 ммоль), DIPEA (0,121 мл, 0,695 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 14 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 5%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18, с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(п-толил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**205c**) (42 мг, выход 51%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 8,77 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,86 (dd, J = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 7,78 – 7,65 (m, 4H), 7,34 – 7,29 (m, 3H), 5,78 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,44 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,42 (dd, J = 9,0, 5,5 Гц, 1H), 4,01 – 3,84 (m, 1H), 2,40 – 2,29 (m, 4H), 2,28 – 2,13 (m, 1H), 2,01 – 1,85 (m, 1H), 1,16 – 1,02 (m, 1H), 0,84 – 0,73 (m, 1H); МС (ЭР+): 596,20 и 598,10 (M+1), МС (ЭР-): 594,10 и 596,10 (M-1); анализ рассчитан для $C_{30}H_{26}BrN_7O_2.HCl.2.25H_2O$: C, 53,50; H, 4,71; N, 14,56; Cl, 5,26; найдено: C, 53,68; H, 4,56; N, 14,58; Cl, 5,07.

Схема 206



Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**206c**)

Стадия 1: Получение (2S,4R)-*трет*-бутил-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (**206a**)

Соединение **206a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 53, из (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты (**121a**) (0,5 г, 2,181 ммоль) в ДХМ (15 мл) с применением 1-метил-1H-имидазола (0,435 мл, 5,45 ммоль), метансульфонилхлорида (0,203 мл, 2,62 ммоль), 6-бромпиридин-2-амина (0,377 г, 2,181 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки (2S,4R)-*трет*-бутил-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (**206a**) (656 мг, выход 78%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,90 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 8,07 (dd, J = 11,8, 8,1 Гц, 1H), 7,74 (q, J = 7,6 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 4,50 – 4,30 (m, 1H), 3,58 (dt, J = 10,0, 6,7 Гц, 1H), 2,91 – 2,79 (m, 1H), 2,33 (dt, J = 15,6, 7,4 Гц, 1H), 1,97 (q, J = 4,4 Гц, 1H), 1,89 – 1,72 (m, 1H), 1,32 (d, J = 39,6 Гц, 9H), 0,96 (d, J = 6,6 Гц, 3H); МС (ЭР+): 284,00 (M-Boc+1).

Стадия 2: Получение (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**206b**)

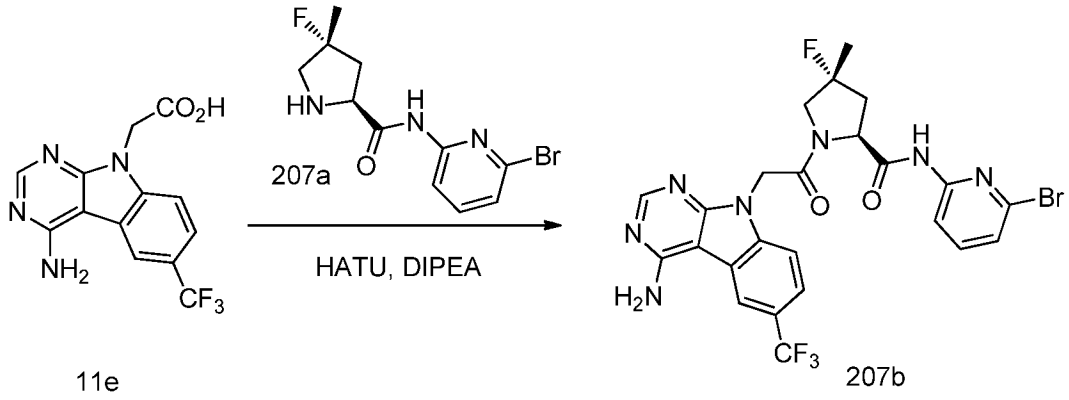
Соединение **206b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из (2S,4R)-*трет*-бутил-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (**206a**) (650 мг, 1,692 ммоль) в ДХМ (9 мл) с применением TFA (0,912 мл, 11,84 ммоль) и перемешиванием в течение ночи при к. т. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**206b**) (541 мг, выход 100%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,44 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,82 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,45 (s, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,32 (dd, J = 14,9, 7,6 Гц, 1H), 2,19 (dt, J = 12,5, 6,0 Гц, 1H), 1,98 (dt, J = 13,1, 8,7 Гц, 1H), 1,03 (d, J = 6,6 Гц, 3H).

Стадия 3: Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**206c**)

Соединение **206c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли HCl (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**206b**) (50 мг, 0,156 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли TFA 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**11e**) (66,2 мг, 0,156 ммоль), HATU (89 мг, 0,234 ммоль), DIPEA (0,136 мл, 0,780 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 50%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**206c**) (41 мг, выход 46%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 11,22 и 10,78 (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,94 (s, 1H), 8,81 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,61 и 8,58 (2s, 1H), 8,10 и 7,93 (2d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,89 – 7,72 (m, 2H), 7,63 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,33 и 7,24 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,43 (q, J = 17,3 Гц, 2H), 4,60 – 4,43 (m, 1H), 4,03 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 3,34 (t, 1H), 2,54 – 2,46 (m, 1H), 2,00 (dd, J = 13,2, 6,6 Гц, 1H), 1,88 – 1,70 (m, 1H), 1,04 и 0,96 (2d, J = 6,5 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -

58,59. МС (ЭС+): 576,1 (M+1); (ЭС-): 574,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{21}BrF_3N_7O_2$ 1.5H_2O.HCl: C, 45,05; H, 3,94; Cl, 5,54; N, 15,32; найдено: C, 45,09; H, 3,91; Cl, 5,42; N, 15,09.

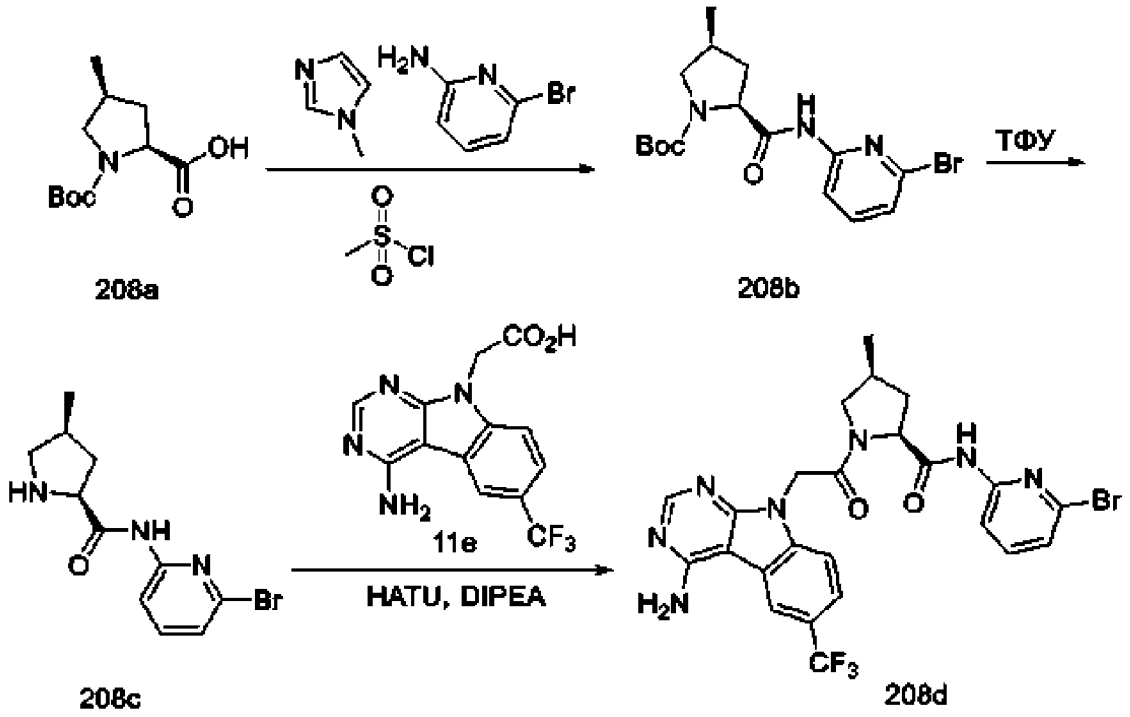
Схема 207



Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**207b**)

Соединение **207b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**11e**) (60 мг, 0,141 ммоль) в DMF (1,2 мл) с применением соли TFA (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**207a**) (58,9 мг, 0,141 ммоль; получено согласно процедуре, указанной Wiles, Jason A. et al., PCT Int. Appl. (2017), WO 2017035353 A1 20170302), HATU (81 мг, 0,212 ммоль), DIPEA (0,123 мл, 0,707 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 50%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**207b**) (55 мг, выход 65%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 11,35 и 10,96 (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,95 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,47 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,21 и 7,98 (2d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,68 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,43 и 7,31 (2d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,61 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,38 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,62 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 4,30 (dd, J = 18,9, 12,0 Гц, 1H), 3,97 (dd, J = 35,2, 11,9 Гц, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,20 – 1,93 (m, 1H), 1,62 (d, J = 21,0 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,50, -139,31. МС (ЭС+): 594,1 (M+1); (ЭС-): 592,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{20}BrF_4N_7O_2$ 1.25H_2O.HCl.: C, 44,12; H, 3,63; Cl, 5,43; N, 15,01; найдено: C, 44,16; H, 3,67; Cl, 5,59; N, 14,84.

Схема 208



Получение (2S,4S)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**208d**)

Стадия 1: Получение (2S,4S)-*трет*-бутил-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (**208b**)

Соединение **208b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 53, из (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты (**208a**) (0,45 г, 1,963 ммоль; № CAS 364750-81-2) в ДХМ (15 мл) с применением 1-метил-1H-имидазола (0,391 мл, 4,91 ммоль), метансульфонилхлорида (0,182 мл, 2,355 ммоль), 6-бромпиридин-2-амина (0,340 г, 1,963 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки (2S,4S)-*трет*-бутил-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (**208b**) (623 мг, выход 83%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,92 (d, *J* = 16,6 Гц, 1H), 8,10 (dd, *J* = 14,1, 8,2 Гц, 1H), 7,76 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,32 (t, *J* = 8,3 Гц, 1H), 3,70 – 3,49 (m, 1H), 2,93 – 2,79 (m, 1H), 2,40 – 2,10 (m, 2H), 1,30 (d, *J* = 43,9 Гц, 10H), 1,00 (t, *J* = 6,1 Гц, 3H); МС (ЭР+): 384,10 (M+1).

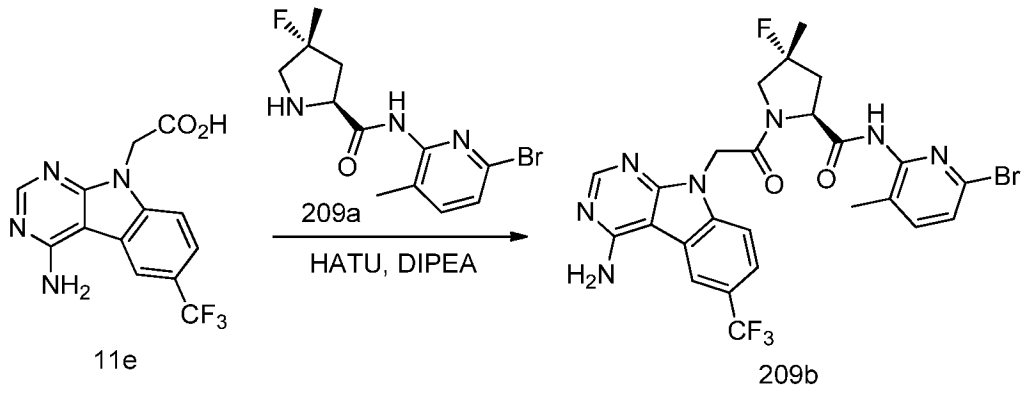
Стадия 2: Получение (2S,4S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**208c**)

Соединение **208c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из (2S,4S)-*трет*-бутил-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (**208b**) (610 мг, 1,587 ммоль) в ДХМ (9 мл) с применением TFA (0,856 мл, 11,11 ммоль) и перемешиванием в течение ночи при к. т. Это обеспечило получение после обработки соли TFA (2S,4S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**208c**) (621 мг, выход 98%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,41 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,82 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,51 – 4,27 (m, 1H), 3,54 – 3,26 (m, 1H), 2,91 – 2,64 (m, 1H), 2,59 (dd, *J* = 13,2, 7,1 Гц, 1H), 2,38 – 2,14 (m, 1H), 1,53 (dt, *J* = 12,6, 10,0 Гц, 1H), 1,04 (d, *J* = 6,6 Гц, 3H); МС (ЭР+): 284,00 (M+1).

Стадия 3: Получение (2S,4S)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**208d**)

Соединение **208d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из соли TFA (2S,4S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**208c**) (56,3 мг, 0,141 ммоль) в DMF (1,2 мл) с применением соли TFA 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**11e**) (60 мг, 0,141 ммоль) HATU (81 мг, 0,212 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,123 мл, 0,707 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 50%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4S)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**208d**) (60 мг, выход 74%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 11,31 и 10,86 (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,97 (s, 1H), 8,61 (s, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,20 и 7,99 (2d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,92 – 7,81 (m, 2H), 7,68 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,41 и 7,30 (2d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,55 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,38 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,44 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 4,14 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 3,34 (t, J = 9,6 Гц, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,42 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 1,49 (q, J = 9,6 Гц, 1H), 1,13 и 1,02 (2d, J = 6,6 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,53. МС (ЭС+): 576,1 (M+1); (ЭС-): 574,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{21}BrF_3N_7O_2$ 1.5H_2O.HCl.: C, 45,05; H, 3,94; Cl, 5,54; N, 15,32; найдено: C, 45,08; H, 4,01; Cl, 5,43; N, 15,12.

Схема 209

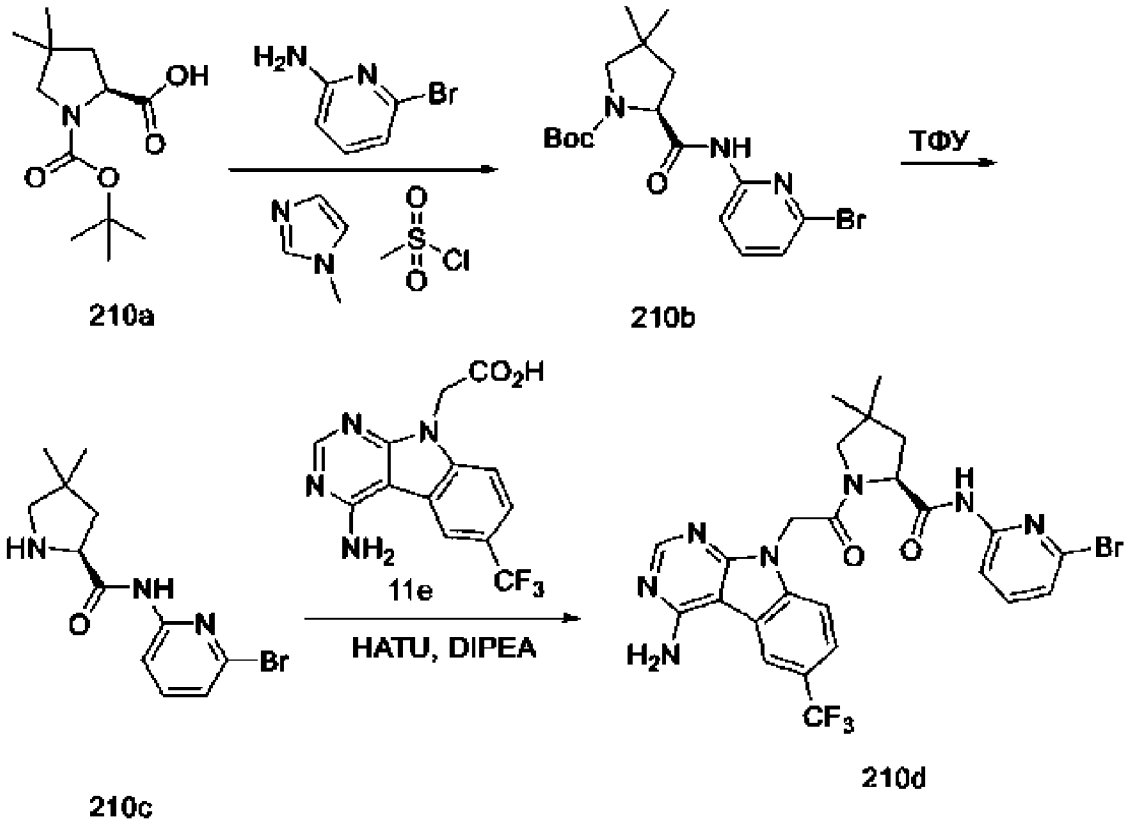


Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**209b**)

Соединение **209b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**11e**) (60 мг, 0,141 ммоль) в DMF (1,2 мл) с применением соли HCl (2S,4R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**209a**) (50 мг, 0,141 ммоль; получено согласно процедуре, указанной Wiles, Jason A. et al., PCT Int. Appl. (2018), WO 2018160889 A1 20180907,), HATU (81 мг, 0,212 ммоль) DIPEA (0,123 мл, 0,707 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 50%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г),

с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**209b**) (33 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 10,83 и 10,40 (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,94 (s, 1H), 8,69 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,56 (s, 1H), 7,76 (qd, *J* = 10,7, 9,7, 6,2 Гц, 2H), 7,66 и 7,51 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,46 и 7,35 (2d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 5,58 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 5,31 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 4,51 (dd, *J* = 9,8, 7,5 Гц, 1H), 4,24 (dd, *J* = 18,9, 12,3 Гц, 1H), 3,89 (dd, *J* = 35,1, 12,0 Гц, 1H), 2,56 (td, *J* = 14,9, 7,6 Гц, 1H), 2,18 – 1,93 (m, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,58 (d, *J* = 21,1 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,56, -139,44; МС (ЭР+): 608,1 (M+1), 630,1 (M+Na); (ЭР-): 606,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{22}BrF_4N_7O_2$ 1.25H_2O.HCl.: C, 44,99; H, 3,85; N, 14,69; найдено: C, 45,03; H, 3,79; N, 14,43.

Схема 210



Получение (S)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4,4-диметилпирролидин-2-карбоксамида (**210d**)

Стадия 1: Получение (S)-*трет*-бутил-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4,4-диметилпирролидин-1-карбоксилата (**210b**)

Соединение **210b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 53, из (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4,4-диметилпирролидин-2-карбоновой кислоты (**210a**) (0,45 г, 1,850 ммоль; № CAS 87691-27-8) в ДХМ (15 мл) с применением 1-метил-1H-имидазола (0,369 мл, 4,62 ммоль), метансульфонилхлорида (0,172 мл, 2,219 ммоль), 6-бромпиридин-2-амина (0,320 г, 1,850 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки (S)-*трет*-бутил-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4,4-

диметилпирролидин-1-карбоксилата (**210b**) (570 мг, выход 77%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,89 (d, J = 19,4 Гц, 1H), 8,10 (dd, J = 14,6, 8,2 Гц, 1H), 7,75 (q, J = 8,3 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 4,53 – 4,32 (m, 1H), 3,22 (dd, J = 10,2, 5,8 Гц, 1H), 3,09 (dd, J = 10,2, 5,2 Гц, 1H), 2,01 (dt, J = 12,5, 6,5 Гц, 1H), 1,70 – 1,55 (m, 1H), 1,31 (d, J = 40,7 Гц, 9H), 1,07 (d, J = 5,3 Гц, 3H), 1,00 (s, 3H); МС (ЭР+): 398,10 (M+1).

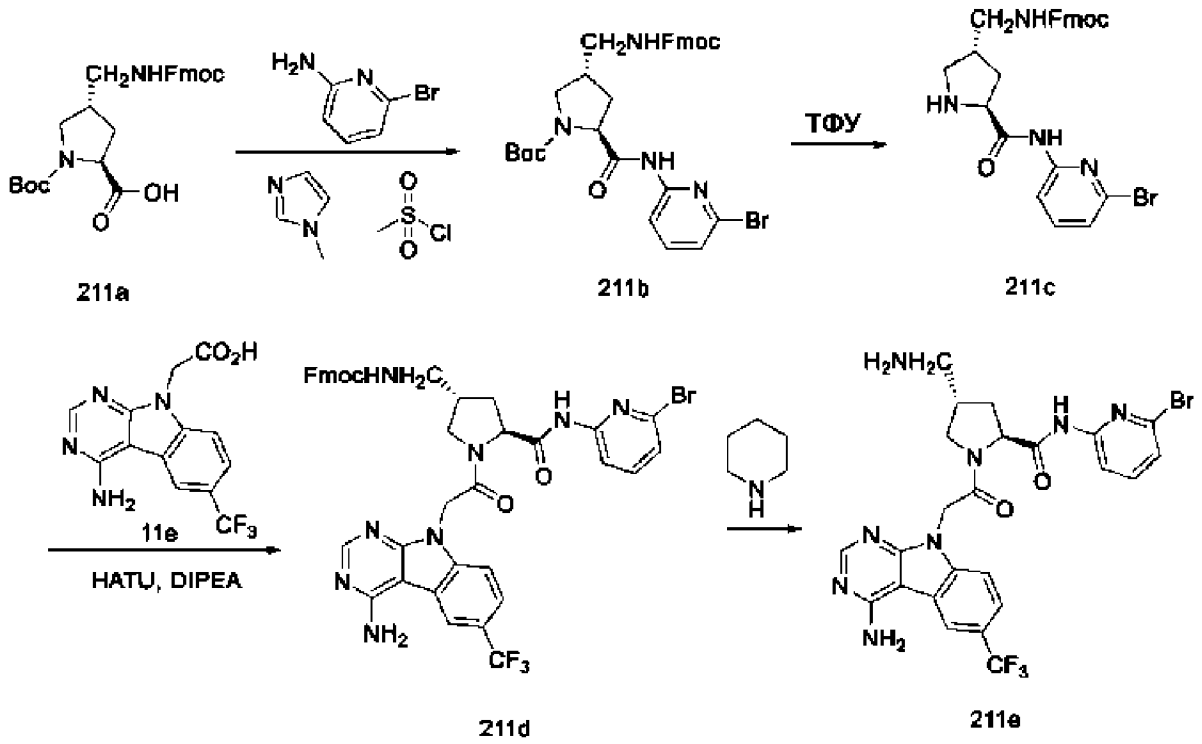
Стадия 2: Получение (S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4,4-диметилпирролидин-2-карбоксамида (**210c**)

Соединение **210c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из (S)-*трет*-бутил-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4,4-диметилпирролидин-1-карбоксилата (**210b**) (570 мг, 1,431 ммоль) в ДХМ (8 мл) с применением TFA (0,772 мл, 10,02 ммоль) и перемешиванием в течение ночи при к. т. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] с получением соли HCl (S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4,4-диметилпирролидин-2-карбоксамида (**210c**) (375 мг, выход 78%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,44 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,83 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,04 (q, J = 5,6, 5,1 Гц, 2H), 2,30 (dd, J = 12,8, 8,3 Гц, 1H), 1,80 (dd, J = 12,9, 9,4 Гц, 1H), 1,11 (d, J = 2,5 Гц, 6H); МС (ЭР+): 298,10 (M+1).

Стадия 3: Получение (S)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4,4-диметилпирролидин-2-карбоксамида (**210d**)

Соединение **210d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли HCl (S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4,4-диметилпирролидин-2-карбоксамида (**210c**) (47,3 мг, 0,141 ммоль) в DMF (1,2 мл) с применением соли TFA 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**11e**) (60 мг, 0,141 ммоль), HATU (81 мг, 0,212 ммоль), DIPEA (0,123 мл, 0,707 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 50%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (S)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4,4-диметилпирролидин-2-карбоксамида (**210d**) (34 мг, выход 41%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 11,26 и 10,83 (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,92 (s, 1H), 8,53 и 8,49 (2s, 1H), 8,26 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,20 и 7,99 (2d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,68 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,41 и 7,31 (2d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,52 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,34 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,54 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 3,77 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 3,60 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 2,08 (dd, J = 12,4, 7,9 Гц, 1H), 1,71 (dd, J = 12,4, 9,0 Гц, 1H), 1,21 и 1,10 (2s, 3H), 1,14 и 1,08 (2s, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,42. МС (ЭР+): 590,0 (M+1), 612,0 (M+Na); (ES-): 588,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{23}BrF_3N_7O_2$ 1.25H_2O.HCl: C, 46,24; H, 4,11; Cl, 5,46; N, 15,10; найдено: C, 46,21; H, 4,05; Cl, 5,62; N, 14,78.

Схема 211



Получение (2S,4S)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-4-(аминометил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (**211e**)

Стадия 1: Получение (2S,4S)-*трет*-бутил-4-(((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)метил)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (**211b**)

Соединение **211b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 53, из (2S,4S)-4-(((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)метил)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (**211a**) (0,25 г, 0,536 ммоль; № CAS 273221-98-0) в ДХМ (10 мл) с применением 1-метил-1H-имидазола (0,107 мл, 1,340 ммоль), метансульфонилхлорида (0,050 мл, 0,643 ммоль), 6-бромпиридин-2-амина (0,093 г, 0,536 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки (2S,4S)-*трет*-бутил-4-(((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)метил)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (**211b**) (67 мг, выход 20%); МС (ЭР+): 621,20 (M+1).

Стадия 2: Получение (9H-флуорен-9-ил)метил-(((3R,5S)-5-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-3-ил)метил)карбамата (**211c**)

Соединение **211c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из (2S,4S)-*трет*-бутил-4-(((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)метил)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (**211b**) (65 мг, 0,105 ммоль) в ДХМ (1 мл) с применением TFA (0,056 мл, 0,732 ммоль) и перемешиванием в течение ночи при к. т. Это обеспечило получение после обработки соли TFA (9H-флуорен-9-ил)метил-(((3R,5S)-5-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-3-ил)метил)карбамата (**211c**) (60 мг, выход 90%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,44 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,87 (dd, J = 15,0, 7,7 Гц, 3H), 7,67 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,51 – 7,26 (m, 6H), 4,47 (s, 1H), 4,36 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 4,22 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,02 (dt, J = 33,5, 7,9 Гц, 3H), 2,41 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 2,10 (t, J = 8,9 Гц, 2H).

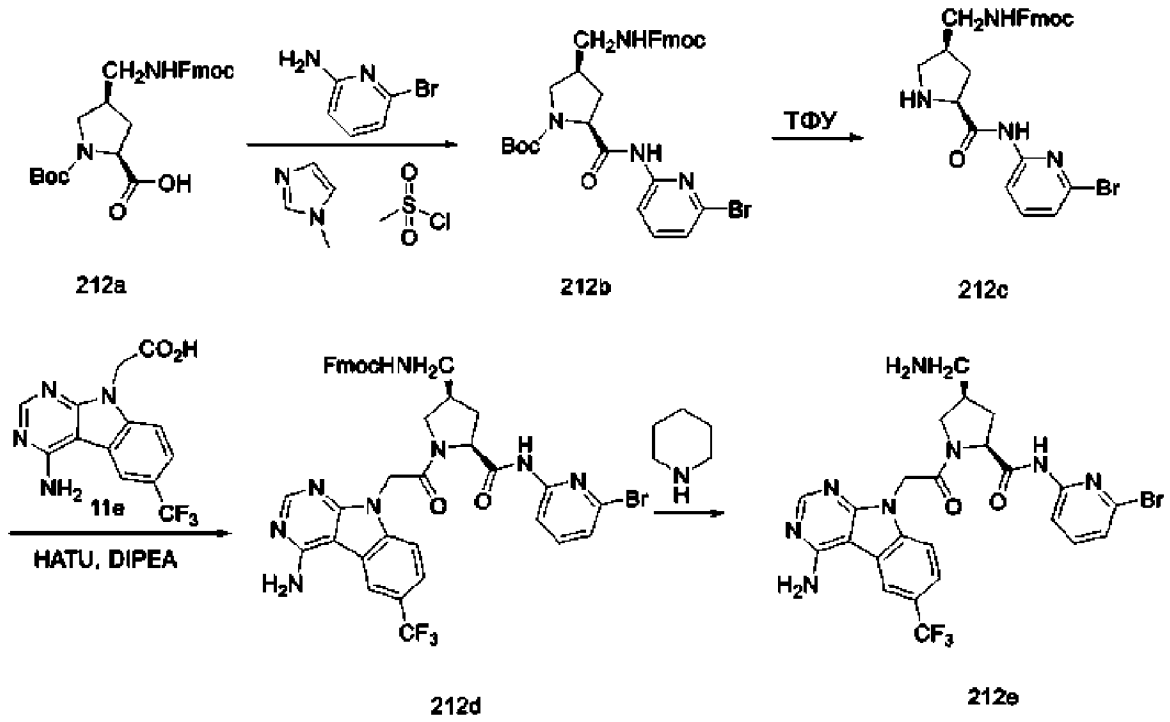
Стадия 3: Получение (9H-флуорен-9-ил)метил-(((3S,5S)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-5-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-3-ил)метил)карбамата (**211d**)

Соединение **211d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA (9H-флуорен-9-ил)метил-(((3R,5S)-5-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-3-ил)метил)карбамата (**211c**) (55 мг, 0,087 ммоль) в DMF (1 мл) с применением соли TFA 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**11e**) (36,7 мг, 0,087 ммоль), HATU (49,4 мг, 0,130 ммоль), DIPEA (0,075 мл, 0,433 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 50%] (9H-флуорен-9-ил)метил-(((3S,5S)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-5-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-3-ил)метил)карбамата (**211d**) (70 мг, выход 99%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,87 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,88 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,74 – 7,66 (m, 5H), 7,55 (s, 3H), 7,44 – 7,26 (m, 5H), 5,34 (q, J = 17,3 Гц, 2H), 4,57 (s, 1H), 4,39 (d, J = 6,7 Гц, 2H), 4,25 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 4,00 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 3,71 – 3,44 (m, 1H), 3,21 – 3,04 (m, 3H), 1,98 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 1,22 (s, 1H); МС (ЭР+): 813,10 (M+1).

Стадия 4: Получение (2S,4S)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-4-(аминометил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (**211e**)

Соединение **211e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 180, из (9H-флуорен-9-ил)метил (((3S,5S)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-5-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-3-ил)метил)карбамата (**211d**) (60 мг, 0,074 ммоль) в DMF (0,4 мл) с применением пиперидина (0,073 мл, 0,737 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 1 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4S)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-4-(аминометил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (**211e**) (21 мг, выход 48%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 11,40 и 10,93 (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,00 (s, 1H), 8,79 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,66 и 8,62 (2s, 1H), 8,26 (s, 3H, D_2O способный к обмену), 8,02 – 7,78 (m, 3H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,42 и 7,33 (2d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,63 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4,13 (dd, J = 9,9, 7,2 Гц, 1H), 3,73 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 3,05 - 2,88 (m, 2H), 2,84 - 2,69 (m, 1H), 2,28 – 1,99 (m, 2H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,56. МС (ЭС+): 591,1(M+1); (ЭС-): 589,1 (M-1).

Схема 212



Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-4-(аминометил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (**212e**)

Стадия 1: Получение (2S,4R)-*трет*-бутил-4-(((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)метил)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (**212b**)

Соединение **212b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 53, из (2S,4R)-4-(((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)метил)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (**212a**) (0,25 г, 0,536 ммоль; № CAS 2173052-84-9) в ДХМ (10 мл) с применением 1-метил-1H-имидазола (0,107 мл, 1,340 ммоль), метансульфонилхлорида (0,050 мл, 0,643 ммоль), 6-бромпиридин-2-амина (0,093 г, 0,536 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки (2S,4R)-*трет*-бутил-4-(((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)метил)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (**212b**) (231 мг, выход 69%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,93 (d, *J* = 15,8 Гц, 1H), 8,11 (dd, *J* = 14,0, 8,1 Гц, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,4 Гц, 2H), 7,81 – 7,60 (m, 3H), 7,52 – 7,39 (m, 2H), 7,39 – 7,27 (m, 4H), 4,26 (dd, *J* = 27,9, 7,3 Гц, 4H), 3,52 (t, *J* = 9,2 Гц, 1H), 3,05 (d, *J* = 9,3 Гц, 3H), 2,28 (s, 2H), 1,57 (d, *J* = 10,8 Гц, 1H), 1,31 (d, *J* = 42,3 Гц, 9H).

Стадия 2: Получение (9H-флуорен-9-ил)метил-(((3S,5S)-5-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-3-ил)метил)карбамата (**212c**)

Соединение **212c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из (2S,4R)-*трет*-бутил-4-(((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)метил)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (**212b**) (220 мг, 0,354 ммоль) в ДХМ (2 мл) с применением TFA (0,191 мл, 2,478 ммоль) и перемешиванием в течение ночи при к. т. Это обеспечило получение после обработки соли TFA (9H-флуорен-9-ил)метил-(((3S,5S)-5-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-3-ил)метил)карбамата (**212c**) (210 мг, выход 93%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,42 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,95 – 7,74 (m, 3H), 7,66 (d, *J* = 7,4 Гц, 2H), 7,52 – 7,25 (m, 6H), 4,33 (d, *J* = 6,9 Гц, 3H), 4,20 (t, *J* = 6,7 Гц, 1H), 3,35

(s, 1H), 3,09 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,97 (s, 1H), 2,57 – 2,53 (m, 1H), 2,43 (s, 1H), 1,73 – 1,58 (m, 1H); МС (ЭР+): 521,10 (M+1).

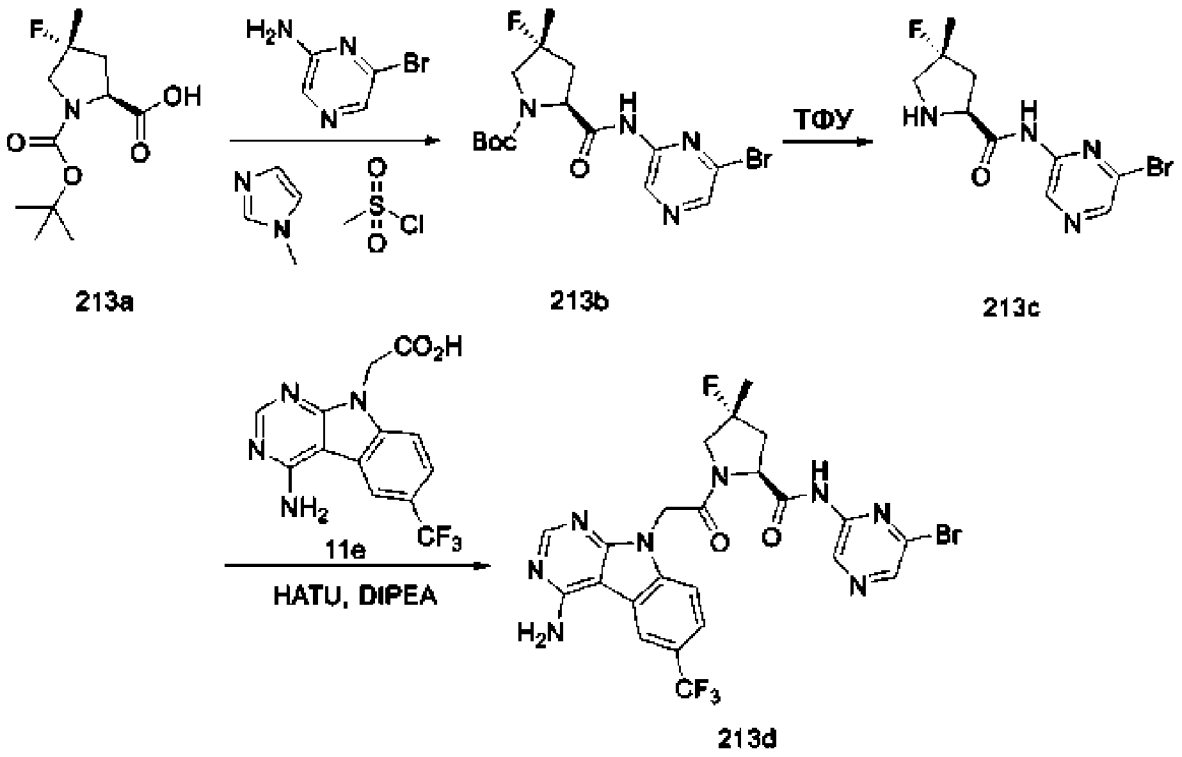
Стадия 3: Получение (9H-флуорен-9-ил)метил-(((3R,5S)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-5-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-3-ил)метил)карбамата (**212d**)

Соединение **212d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA (9H-флуорен-9-ил)метил (((3S,5S)-5-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-3-ил)метил)карбамата (**212c**) (200 мг, 0,315 ммоль) в DMF (2 мл) с применением соли TFA 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**11e**) (134 мг, 0,315 ммоль), HATU (180 мг, 0,472 ммоль), DIPEA (0,274 мл, 1,574 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 50%] (9H-флуорен-9-ил)метил-(((3R,5S)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-5-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-3-ил)метил)карбамата (**212d**) (248 мг, выход 97%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,86 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,3 Гц, 2H), 7,74 – 7,63 (m, 5H), 7,55 (d, *J* = 4,2 Гц, 3H), 7,43 – 7,29 (m, 5H), 5,41 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 5,25 (d, *J* = 17,1 Гц, 1H), 4,44 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 4,37 (d, *J* = 6,7 Гц, 2H), 4,24 (t, *J* = 6,8 Гц, 1H), 4,05 (t, *J* = 8,7 Гц, 1H), 3,50 (t, *J* = 9,5 Гц, 1H), 3,15 – 3,06 (m, 3H), 2,33 (dt, *J* = 16,9, 8,7 Гц, 1H), 1,62 (q, *J* = 10,1 Гц, 1H).

Стадия 4: Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-4-(аминометил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (**212e**)

Соединение **212e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 180, из (9H-флуорен-9-ил)метил (((3R,5S)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-5-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-3-ил)метил)карбамат (**212d**) (240 мг, 0,295 ммоль) в DMF (1,2 мл) с применением пиперидина (0,291 мл, 2,95 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 1 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-4-(аминометил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (**212e**) (65 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 11,42 и 10,95 (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,07 – 8,93 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,71 и 8,68 (2s, 1H), 8,37 (s, 3H, D_2O способный к обмену), 7,98 (dd, *J* = 8,5, 5,6 Гц, 2H), 7,89 – 7,81 (m, 1H), 7,69 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,42 и 7,31 (2d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,49 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 4,13 (dd, *J* = 10,1, 7,0 Гц, 1H), 3,76 (dd, *J* = 10,2, 7,4 Гц, 1H), 3,19-3,03 (m, 1H), 3,01- 2,86 (m, 1H), 2,81- 2,67 (m, 1H), 2,61 – 2,57 (m, 1H), 1,78 (dt, *J* = 12,8, 7,7 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,60. МС (ЭР+): 591,2 (M+1); (ES-): 589,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{22}BrF_3N_8O_2$ $2H_2O$.1.9HCl: C, 41,38; H, 4,04; Cl, 9,67; N, 16,08; найдено: C, 41,53; H, 3,96; Cl, 9,47; N, 15,72.

Схема 213



Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**213d**)

Стадия 1: Получение (2S,4R)-*трет*-бутил-2-((6-бромпиразин-2-ил)карбамоил)-4-фтор-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (**213b**)

Соединение **213b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 53, из (2S,4R)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты (**213a**) (0,5 г, 2,022 ммоль; № CAS 1386458-93-0) в ДХМ (15 мл) с применением 1-метил-1H-имидазола (0,403 мл, 5,06 ммоль), метансульфонилхлорида (0,188 мл, 2,427 ммоль), 6-бромпиразин-2-амина (0,352 г, 2,022 ммоль; № CAS 54237-53-5) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки (2S,4R)-*трет*-бутил-2-((6-бромпиразин-2-ил)карбамоил)-4-фтор-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (**213b**) (0,5 г, выход 61%); МС (ЭР+): 403,10 (M+1).

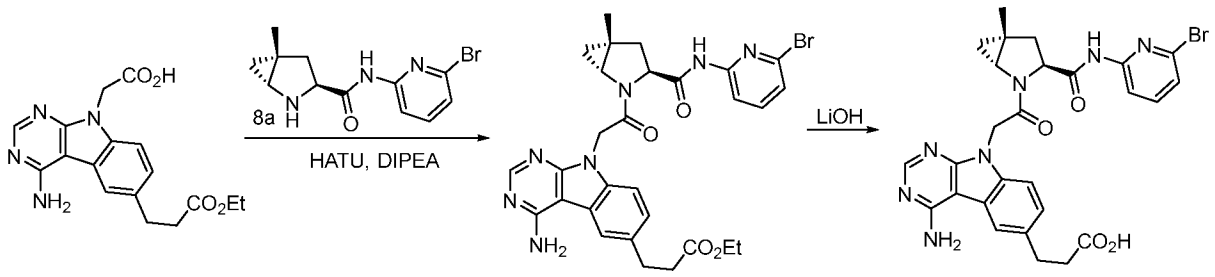
Стадия 2: Получение (2S,4R)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**213c**)

Соединение **213c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из (2S,4R)-*трет*-бутил-2-((6-бромпиразин-2-ил)карбамоил)-4-фтор-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (**213b**) (0,5 г, 1,240 ммоль) в ДХМ (7 мл) с применением TFA (0,669 мл, 8,68 ммоль) и перемешиванием в течение ночи при к. т. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] (2S,4R)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**213c**) (176 мг, выход 47%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,76 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 4,66 (dd, J = 10,8, 7,6 Гц, 1H), 3,66 – 3,51 (m, 1H), 3,41 (dd, J = 35,2, 13,1 Гц, 1H), 2,77 (td, J = 14,6, 7,5 Гц, 1H), 2,27 (ddd, J = 37,3, 14,2, 10,9 Гц, 1H), 1,56 (d, J = 21,4 Гц, 3H); МС (ЭР+): 303,00 (M+1).

Стадия 3: Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**213d**)

Соединение **213d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли HCl (2S,4R)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**213c**) (48,0 мг, 0,141 ммоль) в DMF (1,2 мл) с применением соли TFA 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**11e**) (60 мг, 0,141 ммоль), HATU (81 мг, 0,212 ммоль), DIPEA (0,123 мл, 0,707 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 50%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**213d**) (35 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 11,67 и 11,33 (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,44 и 9,21 (2s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,73 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,64 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,93 – 7,83 (m, 2H), 5,65 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,42 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 4,65 (dd, J = 10,0, 7,3 Гц, 1H), 4,32 (dd, J = 18,9, 12,0 Гц, 1H), 3,99 (dd, J = 35,3, 11,9 Гц, 1H), 2,68 - 2,55 (m, 1H), 2,32 – 1,99 (m, 1H), 1,64 и 1,54 (2d, J = 21,1 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,57, -139,00. МС (ЭС+): 595,1 (M+1); (ЭС-): 593,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{23}H_{19}BrF_4N_8O_2$ 2.5H_2O.HCl.: C, 40,81; H, 3,72; Cl, 5,24; N, 16,56; найдено: C, 40,91; H, 3,67; Cl, 5,37; N, 16,25.

Схема 214



45c 214a 214b

Получение 3-(4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-ил)пропановой кислоты (**214b**)

Стадия 1: Получение этил-3-(4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-ил)пропаноата (**214a**)

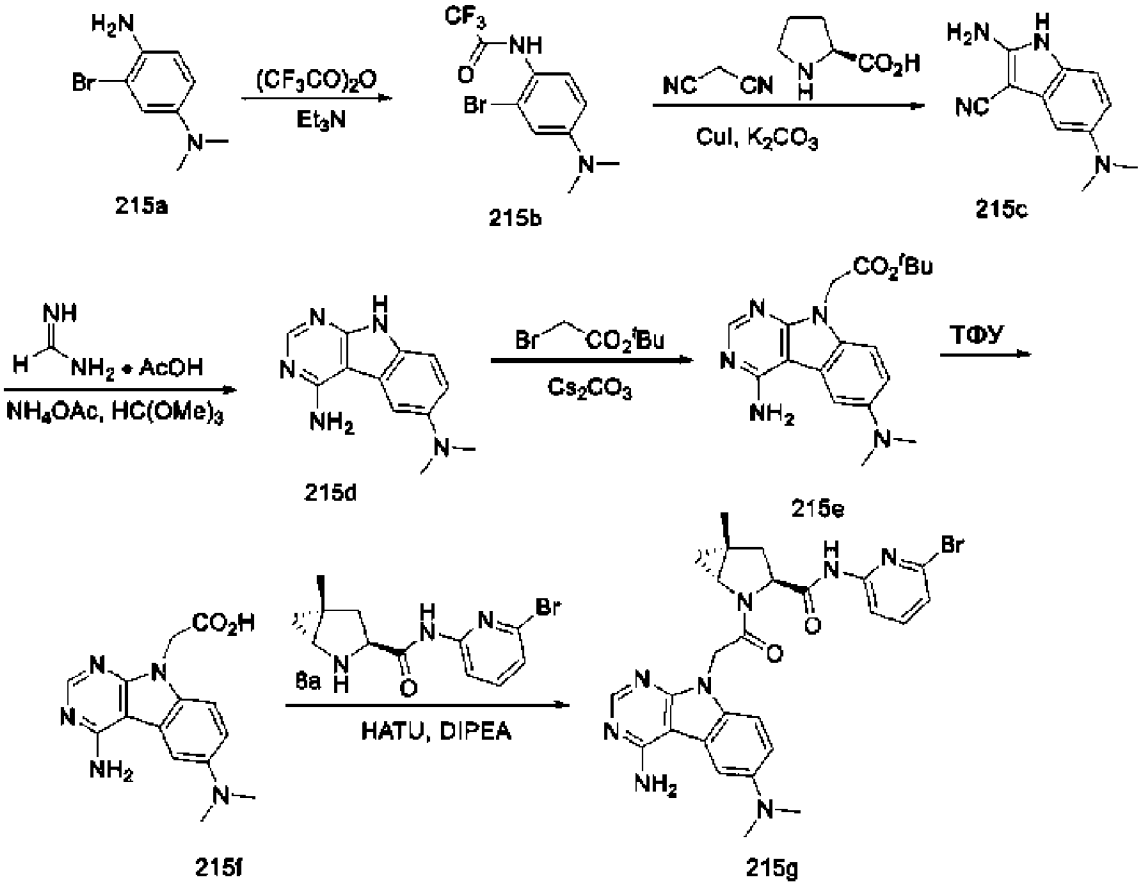
Соединение **214a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-(3-этокси-3-оксопропил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**45c**) (75 мг, 0,164 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (65,6 мг, 0,197 ммоль), HATU (94 мг, 0,247 ммоль), DIPEA (106 мг, 0,822 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] этил-3-(4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-

3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-ил)пропаноата (**214a**) (78 мг, выход 76%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 8,80 - 8,54 (m, 3H), 8,46 - 8,36 (m, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,70 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,35 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,37 (dd, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 4,05 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 3,69 (dd, J = 5,6, 2,4 Гц, 1H), 3,03 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 2,75 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 2,49 - 2,40 (m, 1H), 2,05 - 1,92 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,16 (t, J = 7,1 Гц, 3H), 1,01 (t, J = 5,5 Гц, 1H), 0,93 (dd, J = 5,4, 2,4 Гц, 1H); МС (ЭР+): 620/622 (M+1), (ЭР-): 618/620 (M-1).

Стадия 2: Получение 3-(4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-ил)пропановой кислоты (**214b**)

Соединение **214b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из этил-3-(4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-ил)пропаноата (**214a**) (50 мг, 0,081 ммоль) в ТГФ (2 мл) и воде (1 мл) с применением 2 М водного раствора гидрата гидроксида лития (0,040 мл, 0,081 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl 3-(4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-ил)пропановой кислоты (**214b**) (33 мг, выход 69%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 10,85 и 10,76 (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,71 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,63 и 8,62 (2s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,00 и 7,94 (2d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,69 (td, *J* = 8,0, 4,5 Гц, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,30 (dd, *J* = 7,7, 4,9 Гц, 1H), 5,70 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 5,35 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 4,36 (dd, *J* = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,71 – 3,67 (m, 1H), 3,00 (t, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,67 (t, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,48 – 2,39 (m, 1H), 2,05 – 1,92 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,01 (t, *J* = 5,5 Гц, 1H), 0,97 – 0,78 (m, 1H); МС (ЭР+): 592/594 (M+1), (ЭР-): 590/592 (M-1); анализ рассчитан для $C_{27}H_{26}BrN_7O_4.1.1HCl.2.75H_2O$: C, 47,54; H, 4,82; Cl, 5,72; N, 14,37; найдено: C, 47,62; H, 4,56; Cl, 5,97; N, 14,24.

Схема 215



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(диметиламино)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**215g**)

Стадия 1: Получение N-(2-бром-4-(диметиламино)фенил)-2,2,2-трифторацетамида (**215b**)

Соединение **215b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 46, из 3-бром-N1,N1-диметилбензол-1,4-диамина (**215a**) (1,75 г, 8,14 ммоль; CAS № 107100-00-5) в ДХМ (25 мл) с применением триэтиламина (1,40 г, 13,83 ммоль), ангидрида трифторуксусной кислоты (2,56 г, 12,20 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 1 ч. Это обеспечило получение после обработки N-(2-бром-4-(диметиламино)фенил)-2,2,2-трифторацетамида (**215b**) в виде черного твердого вещества (2,59 г, выход 102%), которое использовали как таковое для следующей стадии; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,92 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,74 (dd, J = 8,9, 2,8 Гц, 1H), 2,93 (s, 6H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -74,03; МС (ЭР+): 311/313 (M+1), (ЭР-): 309/311 (M-1).

Стадия 2: Получение 2-амино-5-(диметиламино)-1H-индол-3-карбонитрила (**215c**)

Соединение **215c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из N-(2-бром-4-(диметиламино)фенил)-2,2,2-трифторацетамида (**215b**) (2,59 г, 8,33 ммоль) в ДМСО (20 мл) с применением малононитрила (0,660 г, 9,99 ммоль), L-пролина (0,192 г, 1,665 ммоль), CuI (159 мг, 0,833 ммоль), раствора K_2CO_3 (2,301 г, 16,65 ммоль) в воде (20 мл) и нагреванием при 60°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки [гель SiO_2 (40 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-60%] 2-амино-5-(диметиламино)-1H-индол-3-карбонитрила (**215c**) (0,94 г, выход 56%) в виде

фиолетового твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,32 (s, 1H), 6,96 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,56 (s, 2H), 6,48 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,44 (dd, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 2,82 (s, 6H); МС (ЭР+): 201 (M+1), (ЭР-): 199 (M-1).

Стадия 3: Получение N6,N6-диметил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4,6-диамина (**215d**)

Соединение **215d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 29, из 2-амино-5-(диметиламино)-1H-индол-3-карбонитрила (**215c**) (0,94 г, 4,69 ммоль) в этаноле (30 мл) с применением формамидина ацетата (3,91 г, 37,6 ммоль) и нагреванием при 80°C в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной флэш-хроматографии [гель SiO_2 (24 г), с элюированием с помощью CMA-80 в ДХМ из 0-20%] N6,N6-диметил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4,6-диамина (**215d**) (0,26 г, выход 24%) в виде бледно-зеленого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,42 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,56 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,09 (s, 2H), 6,91 (dd, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 2,93 (s, 6H); МС (ЭР+): 228 (M+1), (ЭР-): 226 (M-1).

Стадия 4: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-6-(диметиламино)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**215e**)

Соединение **215e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из N6,N6-диметил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4,6-диамина (**215d**) (0,26 г, 1,144 ммоль) в DMF (10 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,268 г, 1,373 ммоль), Cs_2CO_3 (0,746 г, 2,288 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [гель SiO_2 (40 г), метанол в ДХМ из 0-6%] *трет*-бутил-2-(4-амино-6-(диметиламино)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**215e**) (0,23 г, выход 59%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,21 (s, 1H), 7,61 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 2,8 Гц, 2H), 6,94 (dd, J = 9,0, 2,3 Гц, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,95 (s, 6H), 1,40 (s, 9H); МС (ЭР+): 342 (M+1).

Стадия 5: Получение 2-(4-амино-6-(диметиламино)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**215f**)

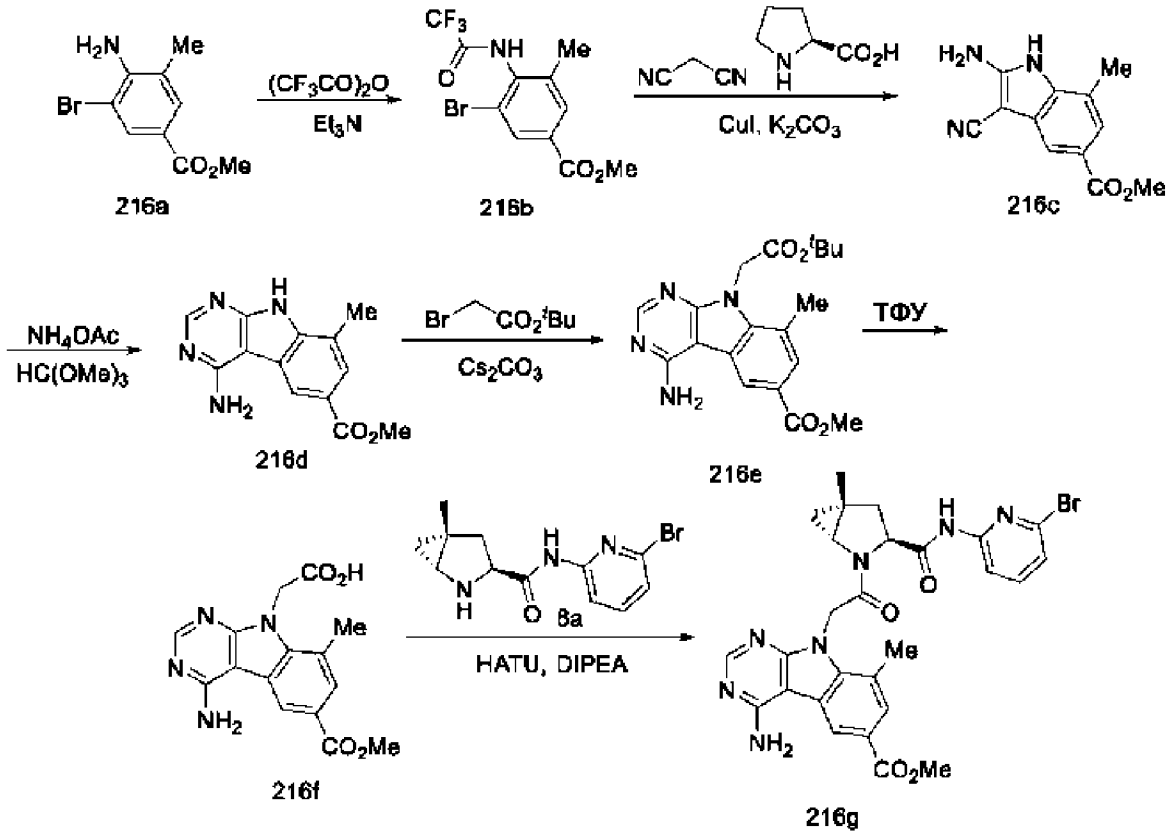
Соединение **215f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-(диметиламино)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**215e**) (230 мг, 0,674 ммоль) с применением TFA (768 мг, 6,74 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-6-(диметиламино)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**215f**) (315 мг); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (s, 3H), 8,02 (s, 1H), 7,71 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 5,22 (d, J = 4,3 Гц, 2H), 3,09 (s, 6H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -74,29; МС (ЭР+): 286 (M+1), (ЭР-): 284 (M-1).

Стадия 6: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(диметиламино)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**215g**)

Соединение **215g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-(диметиламино)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**215f**) (75 мг, 0,188 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (62,5 мг, 0,188 ммоль), HATU (86 мг, 0,225 ммоль), DIPEA (121 мг, 0,939 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-

6-(диметиламино)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**215g**) (13 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6/D_2O) δ 8,44 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,71 – 7,57 (m, 2H), 7,44 (dd, *J* = 9,0, 2,3 Гц, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,58 (d, *J* = 17,5 Гц, 1H), 5,36 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 4,37 – 4,22 (m, 1H), 3,67 – 3,50 (m, 1H), 3,14 (s, 6H), 2,56 – 2,41 (m, 1H), 1,94 (dd, *J* = 13,3, 6,1 Гц, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,00 (t, *J* = 5,5 Гц, 1H), 0,95 – 0,81 (m, 1H); МС (ЭР+): 563/565 (M+1), (ЭР-): 561/563 (M-1).

Схема 216



Получение метил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксилата (**216g**)

Стадия 1: Получение метил-3-бром-5-метил-4-(2,2,2-трифторацетамидо)бензоата (**216b**)

Соединение **216b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 46, из метил-4-амино-3-бром-5-метилбензоата (**216a**) (5,00 г, 20,48 ммоль; № CAS 900019-52-5) в ДХМ (25 мл) с применением триэтиламина (3,52 г, 34,8 ммоль) и ангидрида трифторуксусной кислоты (6,45 г, 30,7 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 1 ч. Это обеспечило получение после обработки метил-3-бром-5-метил-4-(2,2,2-трифторацетамидо)бензоата (**216b**) (7,04 г) в виде пурпурного твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,49 (s, 1H), 8,08 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,96 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -74,06; МС (ЭР-): 338/340 (M-1).

Стадия 2: Получение метил-2-амино-3-циано-7-метил-1H-индол-5-карбоксилата (**216c**)

Соединение **216c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из метил-3-бром-5-метил-4-(2,2,2-трифторацетамидо)бензоата (**216b**) (7,04 г, 20,70 ммоль) в ДМСО (30 мл) с применением малононитрила (1,641 г, 24,84 ммоль), L-пролина (0,477 г, 4,14 ммоль), CuI (394 мг, 2,070 ммоль), раствора K_2CO_3 (5,72 г, 41,4 ммоль) в воде (30 мл) и нагреванием при 60°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки [гель SiO_2 (40 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-50%] метил-2-амино-3-циано-7-метил-1H-индол-5-карбоксилата (**216c**) (2,75 г, выход 58%) в виде оранжевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,18 (s, 1H), 7,60 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,41 (dd, J = 1,6, 0,9 Гц, 1H), 6,79 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,39 (s, 3H). МС (ЭС+): 230 (M+1), (ЭР-): 228 (M-1).

Стадия 3: Получение метил-4-амино-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксилата (**216d**)

Соединение **216d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 29, из метил-2-амино-3-циано-7-метил-1H-индол-5-карбоксилата (**216c**) (2,75 г, 12 ммоль) с применением NH_4OAc (2,77 г, 36,0 ммоль), $HC(OMe)_3$ (12,73 г, 120 ммоль) и нагреванием при 90°C в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки метил-4-амино-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксилата (**216d**) (2,65 г, выход 86%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,22 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,34 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,57 (s, 3H); МС (ЭР+): 257 (M+1), (ЭР-): 255 (M-1).

Стадия 4: Получение метил-4-амино-9-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксилата (**216e**)

Соединение **216e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из метил-4-амино-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксилата (**216d**) (2,00 г, 7,80 ммоль) в DMF (15 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (1,827 г, 9,37 ммоль), Cs_2CO_3 (5,09 г, 15,61 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки метил-4-амино-9-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксилата (**216e**) (2,25 г, выход 78%) в виде бежевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,82 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 5,39 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,43 (s, 9H); МС (ЭР+): 371 (M+1), (ЭР-): 369 (M-1).

Стадия 5: Получение 2-(4-амино-6-(метоксикарбонил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**216f**)

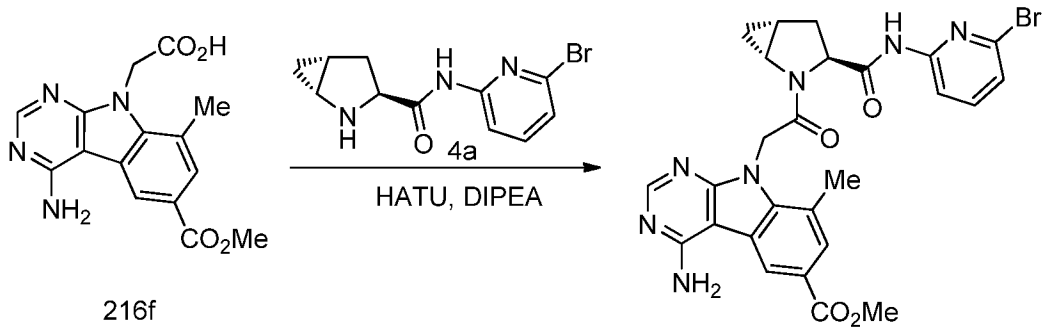
Соединение **216f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из метил-4-амино-9-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксилата (**216e**) (1,10 г, 2,97 ммоль) в ДХМ (15 мл) с применением TFA (3,39 г, 29,7 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-6-(метоксикарбонил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**216f**) (1,65 г); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,96 (s, 1H), 8,75 – 8,62 (m, 2H), 8,60 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,74 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -74,69; МС (ЭР+): 315 (M+1), (ЭР-): 313 (M-1).

Стадия 6: Получение метил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксилата (**216g**)

Соединение **216g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-(метоксикарбонил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**216f**) (125 мг, 0,292 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (97 мг, 0,292 ммоль), HATU (133 мг, 0,350 ммоль), DIPEA (189 мг, 1,459 ммоль) и

перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl метил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксилата (**216g**) (105 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,83 (s, 1H, D $_2$O способный к обмену), 8,94 (s, 1H), 8,85 (s, 2H, D $_2$O способный к обмену), 8,66 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,91 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,62 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,39 (dd, J = 9,0, 6,1 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,71 (dd, J = 5,5, 2,3 Гц, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,48 - 2,44 (m, 1H), 1,98 (dd, J = 13,3, 6,0 Гц, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,03 (t, J = 5,5 Гц, 1H), 0,85 (dd, J = 5,5, 2,4 Гц, 1H); МС (ЭР+): 592/594 (M+1), (ЭР-): 590/592 (M-1); анализ рассчитан для $C_{27}H_{26}BrN_7O_4$.0.9HCl.2.5H_2O: C, 48,38; H, 4,80; Cl, 4,76; N, 14,63; найдено: C, 48,38; H, 4,71; Cl, 4,94; N, 14,34.

Схема 217



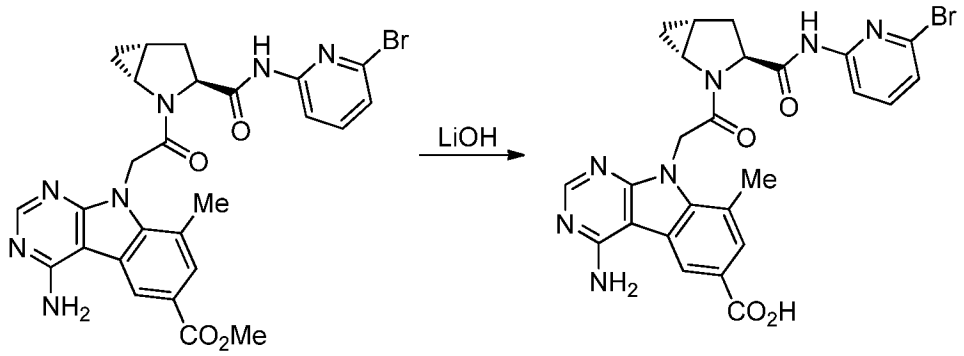
216f

217a

Получение метил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксилата (**217a**)

Соединение **217a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-(метоксикарбонил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**216f**) (125 мг, 0,292 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (93 мг, 0,292 ммоль), HATU (133 мг, 0,350 ммоль), DIPEA (189 мг, 1,459 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl метил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксилата (**217a**) (110 мг, выход 65%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,83 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,94 (s, 1H), 8,79 - 8,43 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,00 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,95 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,67 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 4,42 (dd, J = 9,1, 5,7 Гц, 1H), 3,96-3,89 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,43 – 2,29 (m, 1H), 2,29 – 2,11 (m, 1H), 2,01 – 1,87 (m, 1H), 1,18 – 1,04 (m, 1H), 0,77 – 0,63 (m, 1H); МС (ЭР+): 578/580 (M+1), (ЭР-): 576/578 (M-1); анализ рассчитан для $C_{26}H_{24}BrN_7O_4$.0.9HCl.2.25H_2O: C, 47,91; H, 4,55; Cl, 4,90; N, 15,04; найдено: C, 47,86; H, 4,52; Cl, 4,67; N, 15,08.

Схема 218

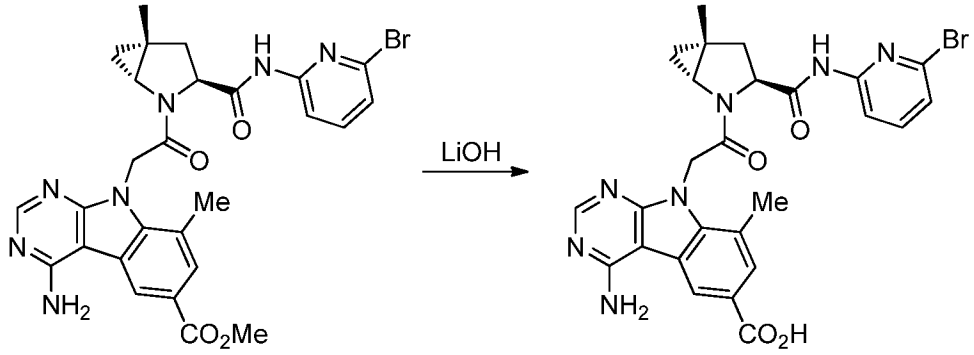


217a 218a

Получение 4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоновой кислоты (**218a**)

Соединение **218a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из метил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксилата (**217a**) (60 мг, 0,104 ммоль) в ТГФ (2 мл) и H_2O (1 мл) с применением 2 М водного раствора LiOH (0,052 мл, 0,104 ммоль) и перемешиванием в течение 16 ч. при к. т. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl 4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоновой кислоты (**218a**) (15 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 12,93 (bs, 1 H, D_2O способный к обмену), 10,89 и 10,83 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,91 (s, 1H), 8,60 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,53 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,02 и 7,96 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,69 (q, J = 8,0 Гц, 1H), 7,30 (dd, J = 7,7, 5,0 Гц, 1H), 5,94 (dd, J = 17,9, 2,4 Гц, 1H), 5,67 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,91 и 4,44 (dd, J = 10,1, 4,7 Гц, 1H), 3,97 - 3,91 (m, 1H), 2,79 и 2,74 (s, 3H), 2,44 - 2,15 (m, 2H), 1,97 - 1,81 (m, 1H), 1,27 - 1,02 (m, 1H), 0,97 и 0,70 (m, 1H); МС (ЭР+): 564/566 (M+1), (ЭР-): 562/564 (M-1).

Схема 219

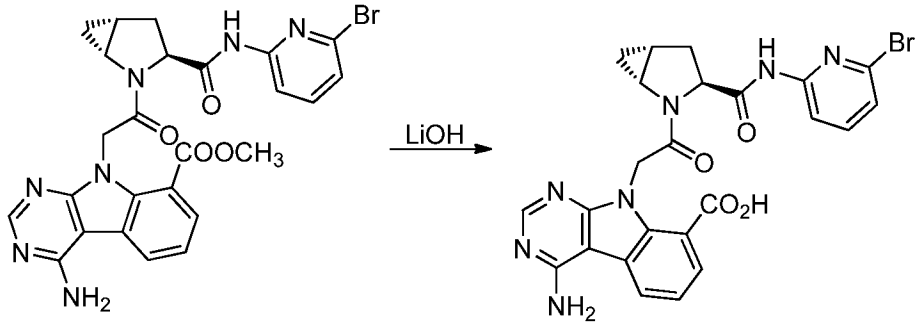


216g 219a

Получение 4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоновой кислоты (**219a**)

Соединение **219a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из метил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксилата (**216g**) (64 мг, 0,108 ммоль) в ТГФ (2 мл) и воде (1 мл) с применением 2 М водного раствора гидрата гидроксида лития (0,054 мл, 0,108 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl 4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоновой кислоты (**219a**) (23 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 12,97 (bs, 1H, D_2O способный к обмену), 10,89 и 10,82 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,91 (s, 1H), 8,61 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,60 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,02 и 7,95 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,69 (q, J = 7,8 Гц, 1H), 7,30 (dd, J = 7,7, 4,9 Гц, 1H), 5,90 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,62 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,91 и 4,41 (dd, J = 10,0, 4,7 Гц, 1H), 3,71 - 3,68 (m, 1H), 2,77 и 2,73 (s, 3H), 2,53 – 2,33 (m, 1H), 2,13 – 1,93 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,07 – 0,98 (m, 1H), 0,91 – 0,81 (m, 1H); МС (ЭР+): 578/580 (M+1), (ЭР-): 576/578 (M-1).

Схема 220



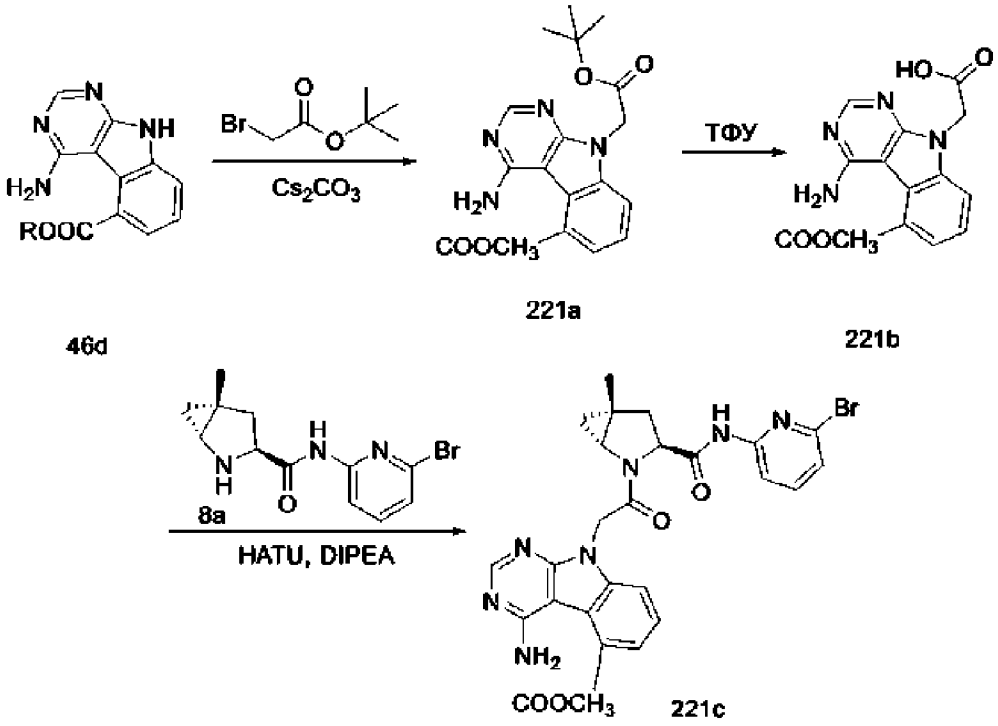
47g 220a

Получение 4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-8-карбоновой кислоты (**220a**)

Соединение **220a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из метил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-8-карбоксилата (**47g**) (130 мг, 0,230 ммоль) в ТГФ (2 мл) и воде (4 мл) с применением 1 н. водного раствора гидрата гидроксида лития (0,461 мл, 0,461 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-50%] соли HCl 4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-8-карбоновой кислоты (**220a**) (10 мг, выход 8%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,28 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,84 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,67 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,00 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 5,68 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 4,34 (dd, *J* = 8,8, 5,7 Гц, 1H), 3,87 – 3,67 (m, 1H),

2,38 – 2,10 (m, 2H), 1,96 – 1,80 (m, 1H), 1,14 – 0,97 (m, 1H), 0,89 – 0,77 (m, 1H); МС (ЭР+): 552,10 (M+1); МС (ЭР+): 550,10 и 552,10 (M+1), МС (ЭР-): 548,10 и 550,00 (M-1).

Схема 221



Получение метил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-5-карбоксилата (**221c**)

Стадия 1: Получение метил-4-амино-9-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-5-карбоксилата (**221a**)

Соединение **221a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из смеси метил/этил-4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-5-карбоксилата (**46d**) (230 мг) в DMF (15 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,168 мл, 1,139 ммоль), Cs_2CO_3 (773 мг, 2,374 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 14 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [гель SiO_2 (25 г), с элюированием с помощью метанола/этил-ацетата (1:9) в гексанах из 0-50%] метил-4-амино-9-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-5-карбоксилата (**221a**) (76 мг); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,33 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 8,2, 1,1 Гц, 1H), 7,83 (dd, J = 7,8, 1,1 Гц, 1H), 7,56 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,25 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 1,40 (s, 9H); МС (ЭР+): 357,20 (M+1).

Стадия 2: Получение 2-(4-амино-5-(метоксикарбонил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**221b**)

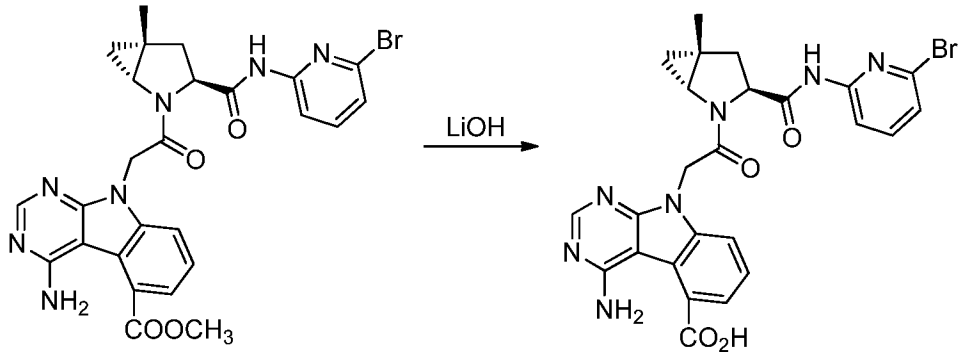
Соединение **221b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из метил-4-амино-9-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-5-карбоксилата (**221a**) (75 мг, 0,21 ммоль) в ДХМ (10 мл) с применением TFA (0,486 мл, 6,31 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 17 ч. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-амино-5-(метоксикарбонил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной

кислоты (**221b**) (99 мг) в виде соли TFA, которую использовали как таковую для следующей стадии; МС (ЭР+): 301,10 (M+1).

Стадия 3: Получение 2метил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-5-карбоксилата (**221c**)

Соединение **221c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-5-(метоксикарбонил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**221b**) (63 мг, 0,210 ммоль) в DMF (10 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (84 мг, 0,252 ммоль), HATU (160 мг, 0,420 ммоль), DIPEA (0,183 мл, 1,05 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH/EtOAc (1:9) в гексанах из 0 - 60%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl метил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-5-карбоксилата (**221c**) (52 мг, выход 43%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,04 – 7,97 (m, 3H), 7,73 – 7,64 (m, 2H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,81 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,46 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,37 (dd, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,70 (dd, J = 5,5, 2,4 Гц, 1H), 2,54 – 2,39 (m, 1H), 1,98 (dd, J = 13,2, 5,9 Гц, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,02 (t, J = 5,5 Гц, 1H), 0,96 (dd, J = 5,3, 2,4 Гц, 1H); МС (ЭР+): 578,10 и 580,10 (M+1), МС (ЭР-): 576,10 и 578,10 (M-1); анализ рассчитан для $C_{26}H_{24}BrN_7O_4.HCl.2H_2O$: C, 47,98; H, 4,49; Cl, 5,45; N, 15,06; найдено: C, 48,24; H, 4,63; Cl, 5,30; N, 15,14.

Схема 222



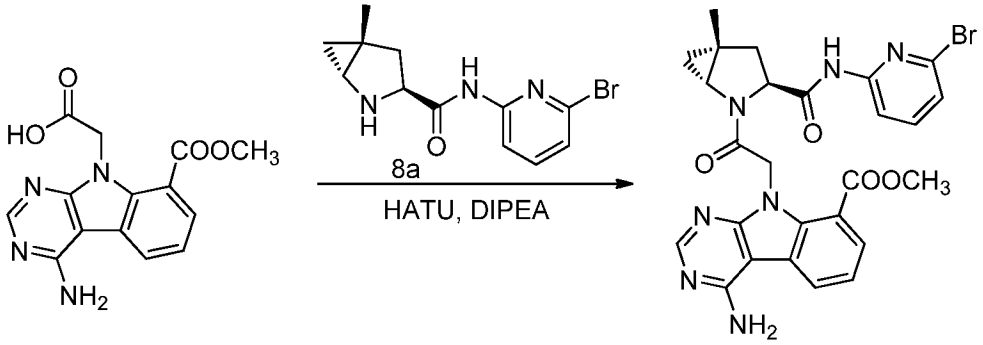
221c 222a

Получение 4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-5-карбоновой кислоты (**222a**)

Соединение **222a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из метил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-5-карбоксилата (**221c**) (100 мг, содержащей этил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-5-карбоксилат, соотношение: 1:1) в ТГФ (2 мл) и воде (4 мл) с применением 1 н. водного раствора гидрата гидроксида лития (0,346 мл, 0, 346 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило

получение после обработки и очистки посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-50%] соли HCl 4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-5-карбоновой кислоты (**222a**) (6 мг, выход 6%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,85 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,27 (s, 2H), 8,01 – 7,86 (m, 3H), 7,68 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,62 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,80 – 5,71 (m, 1H), 5,44 (d, J = 17,0 Гц, 1H), 4,96 – 4,84 (m, 1H), 3,77 – 3,67 (m, 1H), 2,46 – 2,35 (m, 1H), 2,12 – 1,99 (m, 1H), 1,46 – 1,37 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 0,92 – 0,82 (m, 1H); МС (ЭР+): 564,10 и 566,10 (M+1), МС (ЭР-): 562,00 и 564,10 (M-1).

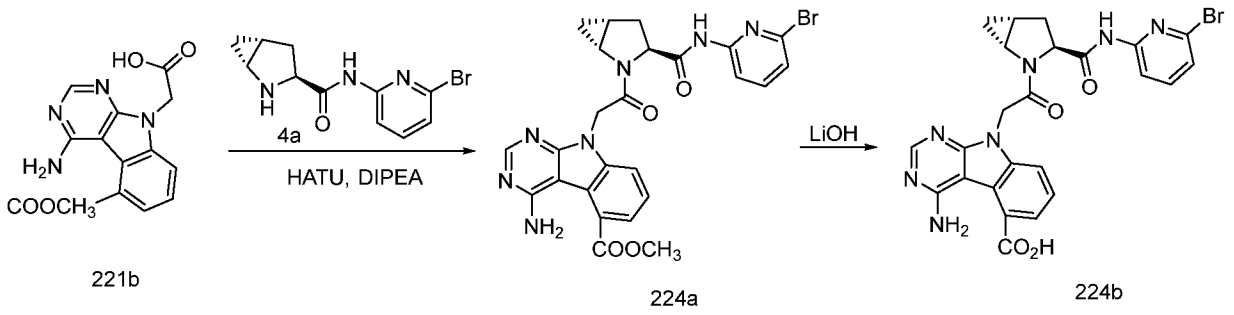
Схема 223



Получение метил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-8-карбоксилата (**223a**)

Соединение **223a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-(метоксикарбонил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**47f**) (152 мг, 0,505 ммоль) в DMF (10 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (168 мг, 0,505 ммоль), HATU (288 мг, 0,758 ммоль), DIPEA (0,440 мл, 2,53 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 19 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 5%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-70%] соли HCl метил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-8-карбоксилата (**223a**) (215 мг, выход 74%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,74 (s, 1H), 8,73 (dd, J = 7,9, 1,2 Гц, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,58 (s, 3H), 7,99 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,87 (dd, J = 7,7, 1,1 Гц, 1H), 7,69 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,47 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,93 (d, J = 17,5 Гц, 1H), 5,62 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 4,31 (dd, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,59 (dd, J = 5,3, 2,2 Гц, 1H), 2,51 – 2,35 (m, 1H), 1,96 (dd, J = 13,2, 6,0 Гц, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,04 (t, J = 5,5 Гц, 1H), 0,90 (dd, J = 5,5, 2,3 Гц, 1H); МС (ЭР+): 578,10 и 580,10 (M+1), МС (ЭР-): 576,10 и 578,10 (M-1); анализ рассчитан для $C_{26}H_{24}BrN_7O_4.0.95HCl.2.25H_2O$: C, 47,78; H, 4,54; Cl, 5,15; N, 15,00; найдено: C, 47,67; H, 4,37; Cl, 4,86; N, 14,71.

Схема 224



Получение 4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-5-карбоновой кислоты (**224b**)

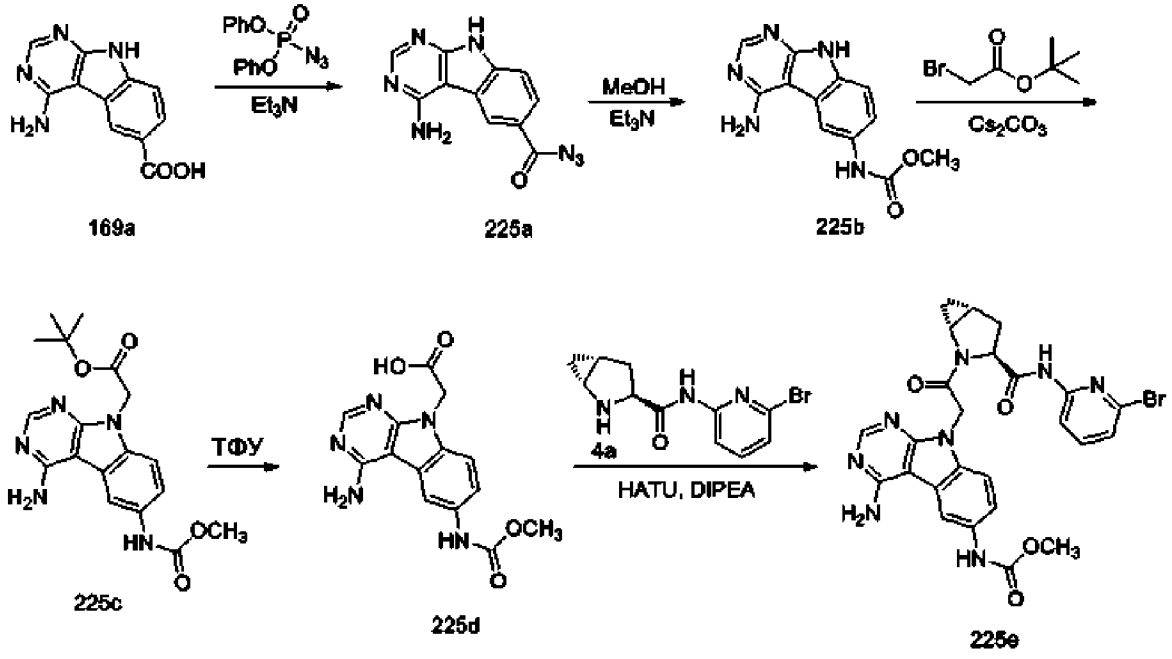
Стадия 1: Получение метил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-5-карбоксилата (**224a**)

Соединение **224a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-5-(метоксикарбонил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**221b**) (61 мг, содержащей 2-(4-амино-5-(этоксикарбонил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты, соотношение: 1:1) в DMF (10 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (77 мг, 0,242 ммоль), HATU (154 мг, 0,404 ммоль), DIPEA (0,176 мл, 1,010 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 19 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH/EtOAc (1:9) в гексанах из 0 - 60%] метил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-5-карбоксилата (**224a**) (115 мг, содержащей этил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-5-карбоксилат, соотношение: 1:1) в виде белого твердого вещества; МС (ЭР+): 564,10 (M+1).

Стадия 2: Получение 4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-5-карбоновой кислоты (**224b**)

Соединение **224b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из метил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-5-карбоксилата (**224a**) (100 мг, содержащей этил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-5-карбоксилат, соотношение: 1:1) в ТГФ (2 мл) и воде (4 мл) с применением 1 н. водного раствора гидрата гидроксида лития (0,354 мл, 0,354 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-50%] соли HCl 4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-5-карбоновой кислоты (**224b**) (2 мг, выход 2%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,85 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,28 (s, 2H), 8,00 – 7,88 (m, 3H), 7,74 – 7,57 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 5,80 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,48 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,90 (dd, J = 11,5, 3,8 Гц, 1H), 4,03 – 3,88 (m, 1H), 2,69 – 2,52 (m, 1H), 2,02 – 1,72 (m, 2H), 1,33 – 1,15 (m, 1H), 1,03 – 0,86 (m, 1H); МС (ЭР+): 550,10 и 552,10 (M+1), МС (ЭР-): 548,10 и 550,00 (M-1).

Схема 225



Получение метил-(4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-ил)карбамата (**225e**)

Стадия 1: Получение 4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбонилазида (**225a**)

В суспензию 4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоновой кислоты (**169a**) (1 г, 4,38 ммоль) в ТГФ (25 мл) и DMF (25,00 мл) добавляли триэтиламин (1,832 мкл, 13,15 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 15 мин. Смесь обрабатывали дифенилфосфоразидатом (2,93 мл, 13,15 ммоль; № CAS 26386-88-9) и перемешивали при к. т. в течение 22 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением 4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбонилазида (**225a**) (4,29 г), который использовали как таковой для следующей стадии; МС (ЭР+): 254,10 (M+1).

Стадия 2: Получение метил-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-ил)карбамата (**225b**)

В суспензию 4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбонилазида (**225a**) (111 мг) в толуоле (4 мл) добавляли метанол (6,03 мл, 149 ммоль), триэтиламин (0,366 мл, 2,63 ммоль) и перемешивали при 115°C в течение 4 ч. в микроволновой печи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 g), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-10%] с получением метил-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-ил)карбамата (**225b**) (96 мг) в виде белого твердого вещества; МС (ЭР+): 258,10 (M+1).

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-6-((метоксикарбонил)амино)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**225c**)

Соединение **225c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из метил-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-ил)карбамата (**225b**) (90 мг, 0,350 ммоль) в DMF (10 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,062 мл, 0,420 ммоль) Cs_2CO_3 (285 мг, 0,875 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 20

ч. Это обеспечило получение после обработки *трет*-бутил-2-(4-амино-6-((метоксикарбонил)амино)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**225c**) в виде коричневого твердого вещества (75 мг), которое использовали как таковое для следующей стадии; МС (ЭР+): 372,20 (M+1).

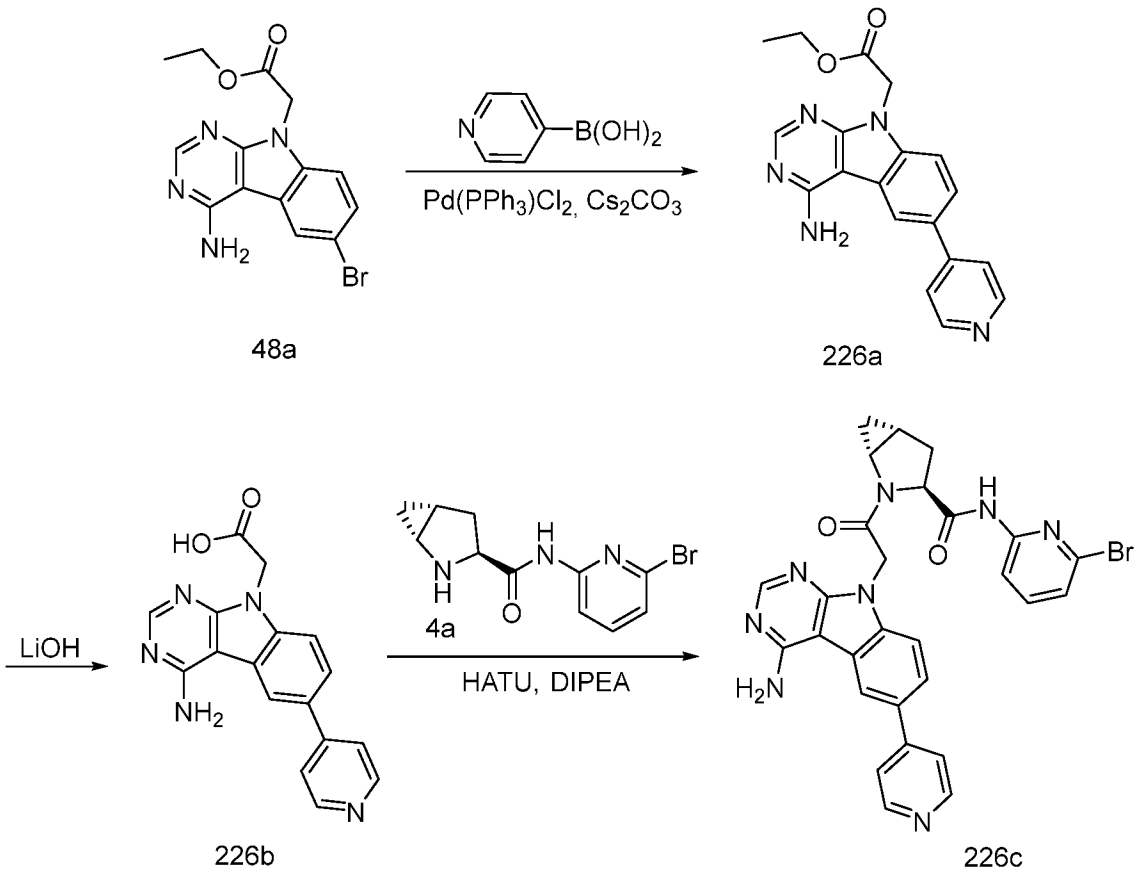
Стадия 4: Получение 2-(4-амино-6-((метоксикарбонил)амино)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**225d**)

Соединение **225d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-((метоксикарбонил)амино)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**225c**) (75 мг) в ДХМ (10 мл) с применением TFA и перемешиванием при к. т. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-6-((метоксикарбонил)амино)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**225d**), которую использовали как таковую для следующей стадии; МС (ЭР+): 316,10 (M+1).

Стадия 5: Получение метил-(4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-ил)карбамата (**225e**)

Соединение **225e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-((метоксикарбонил)амино)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**225d**) (64 мг, 0,202 ммоль) в DMF (12 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (97 мг, 0,303 ммоль), HATU (154 мг, 0,404 ммоль), DIPEA (0,176 мл, 1,010 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 20 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (25 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-5%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18, с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl метил-(4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-ил)карбамата (**225e**) (52 мг, выход 44%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*6) δ 10,77 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,67 – 8,59 (m, 3H), 8,43 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,70 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Гц, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,74 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 5,40 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 4,42 (dd, *J* = 9,1, 5,5 Гц, 1H), 3,99 – 3,78 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,43 – 2,09 (m, 2H), 2,02 – 1,79 (m, 1H), 1,14 – 0,96 (m, 1H), 0,85 – 0,68 (m, 1H); МС (ЭР+): 579,10 и 581,10 (M+1), МС (ЭР-): 577,00 и 579,10 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{23}BrN_8O_4.1.15HCl.2.25H_2O$: C, 45,37; H, 4,36; N: 16,93; Cl, 6,16. Найдено: C, 45,49; H, 4,22; N, 16,61; Cl: 5,98.

Схема 226



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(пиридин-4-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**226c**)

Стадия 1: Получение этил-2-(4-амино-6-(пиридин-4-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**226a**)

Соединение **226a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 62, из этил-2-(4-амино-6-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**48a**) (200 мг, 0,573 ммоль) в диоксане (18 мл) с применением пиридин-4-илбороновой кислоты (106 мг, 0,859 ммоль), карбоната цезия (280 мг, 0,859 ммоль) в воде (2,2 мл), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (80 мг, 0,115 ммоль) и нагреванием при 100°C в течение 13 ч. в атмосфере азота. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (25 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 8%] этил-2-(4-амино-6-(пиридин-4-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**226a**) (34 мг, выход 17%) в виде белого твердого вещества; ; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,81 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,68 – 8,60 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,96 – 7,88 (m, 3H), 7,75 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,54 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,15 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 1,21 (t, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ЭР+): 348,20 (M+1).

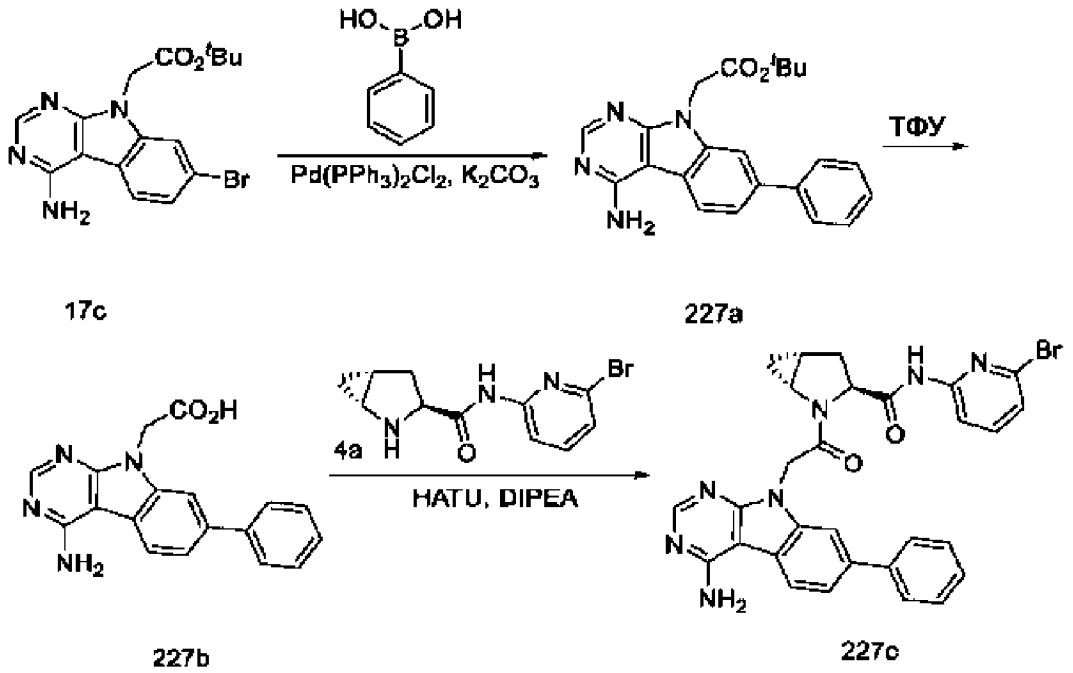
Стадия 2: Получение 2-(4-амино-6-(пиридин-4-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**226b**)

Соединение **226b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из этил-2-(4-амино-6-(пиридин-4-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**226a**) (32 мг, 0,092 ммоль) в ТГФ (3 мл) и метаноле (3 мл) с применением раствора гидрата гидроксида лития (23,67 мг, 0,553 ммоль) в воде (3 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 14 ч. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-амино-6-(пиридин-4-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**226b**), которую использовали как таковую для следующей стадии; МС (ЭР+): 320,10 (M+1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(пиридин-4-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**226c**)

Соединение **226c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-6-(пиридин-4-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**226b**) (0,029 г, 0,092 ммоль) в DMF (8 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (44 мг, 0,138 ммоль), HATU (70 мг, 0,184 ммоль), DIPEA (0,080 мл, 0,460 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 19 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 10%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18, с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(пиридин-4-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**226c**) (29 мг, выход 51%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 9,19 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,97 (d, J = 6,5 Гц, 2H), 8,70 – 8,53 (m, 5H), 8,25 (dd, J = 8,9, 1,7 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,89 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,82 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,47 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,42 (dd, J = 9,1, 5,5 Гц, 1H), 4,03 – 3,83 (m, 1H), 2,45 – 2,08 (m, 2H), 2,00 – 1,79 (m, 1H), 1,21 – 0,98 (m, 1H), 0,88 – 0,68 (m, 1H); МС (ЭР+): 583,10 и 585,10 (M+1), МС (ЭР-): 581,10 и 583,10 (M-1); анализ рассчитан для $C_{28}H_{23}BrN_8O_2$.2.75HCl.3.0 H_2O: C, 45,58; H, 4,34; N, 15,19; найдено: C, 45,81; H, 4,30; N, 15,10.

Схема 227



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**227c**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-7-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**227a**)

Соединение **227a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 62, из *трет*-бутил-2-(4-амино-7-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**17c**) (400 мг, 1,06 ммоль) в диоксане (10 мл) с применением фенилбороновой кислоты (194 мг, 1,591 ммоль), 3,3 М водного раствора K_2CO_3 (0,964 мл, 3,18 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (74 мг, 0,106 ммоль) и нагреванием при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере азота. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 4%] *трет*-бутил-2-(4-амино-7-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**227a**) (242 мг, выход 61%) в виде бледно-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,42 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,60 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,51 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,43 – 7,37 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,5 Гц, 2H), 5,22 (s, 2H), 1,41 (s, 9H); МС (ЭР+): 375 (M+1).

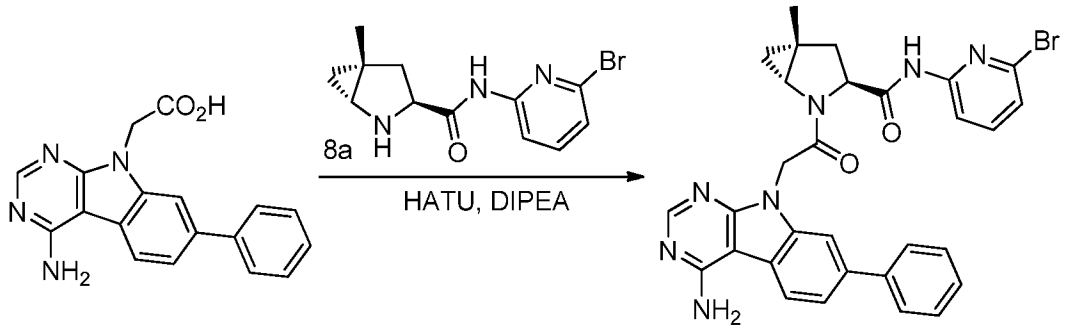
Стадия 2: Получение 2-(4-амино-7-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**227b**)

Соединение **227b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-7-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**227a**) (242 мг, 0,646 ммоль) в ДХМ (5 мл) с применением TFA (737 мг, 6,46 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-7-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**227b**) (343 мг), которую использовали как таковую для следующей стадии; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,68 - 8,48 (m, 4H), 8,19 (s, 1H), 7,88 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 8,3, 1,5 Гц, 1H), 7,53 (dd, J = 8,3, 6,9 Гц, 2H), 7,46 - 7,38 (m, 1H), 5,38 (s, 2H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -74,50; МС (ЭР+): 319 (M+1), (ES-): 317 (M-1); анализ рассчитан для $C_{29}H_{24}BrN_7O_2$.HCl.2.5H_2O: C, 52,46; H, 4,55; Cl, 5,34; N, 14,77; найдено: C, 52,45; H, 4,40; Cl, 5,47; N, 14,76.

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**227c**)

Соединение **227c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-7-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**227b**) (75 мг, 0,173 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (55,3 мг, 0,173 ммоль), HATU (79 мг, 0,208 ммоль), DIPEA (112 мг, 0,867 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**227c**) (54 мг, выход 53%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,71 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,64 (s, 1H), 8,60 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,07 - 7,95 (m, 2H), 7,84 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 8,2, 1,5 Гц, 1H), 7,66 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,52 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,30 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,85 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,52 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,43 (dd, J = 9,1, 5,5 Гц, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 1H), 2,40 – 2,29 (m, 1H), 2,29 – 2,10 (m, 1H), 1,99 – 1,81 (m, 1H), 1,16 – 0,98 (m, 1H), 0,83 – 0,62 (m, 1H); МС (ЭР+): 582/584 (M+1), (ЭР-): 580/582 (M-1).

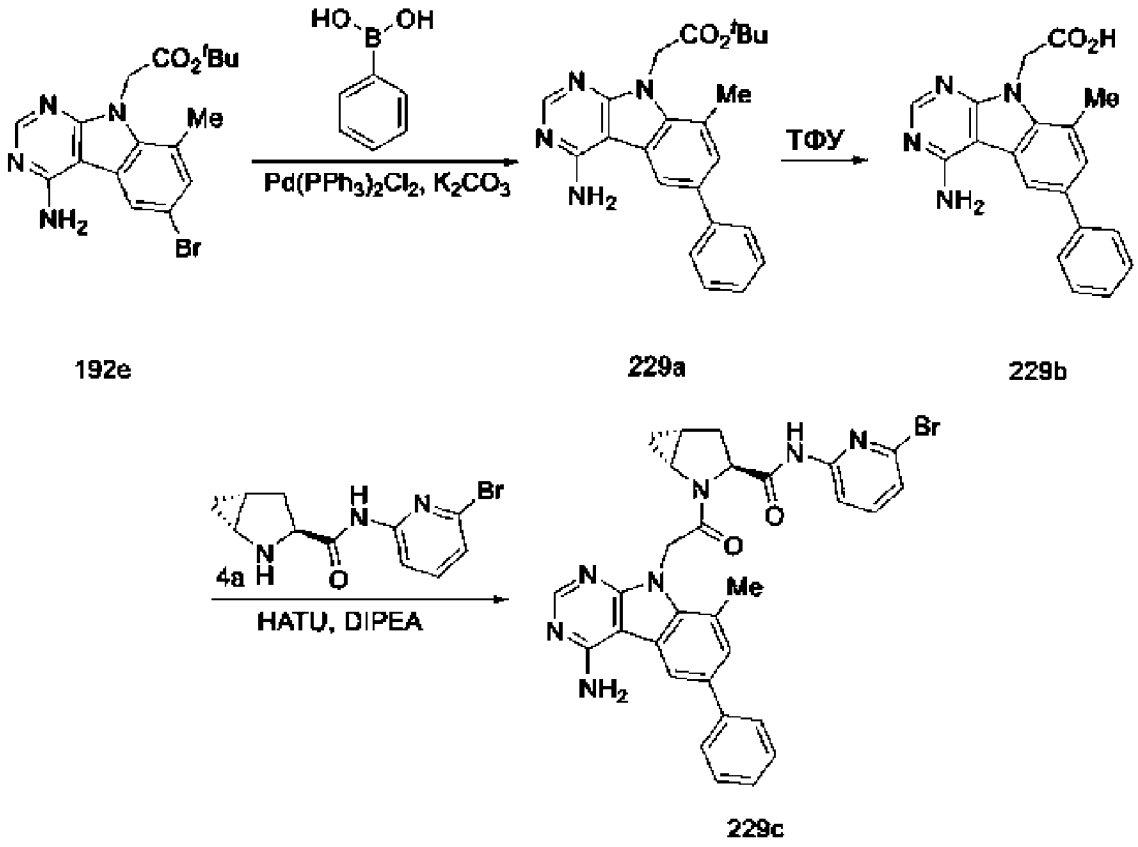
Схема 228



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**228a**)

Соединение **228a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-7-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**227b**) (75 мг, 0,173 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (57,7 мг, 0,173 ммоль), HATU (79 мг, 0,208 ммоль), DIPEA (112 мг, 0,867 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**228a**) (68 мг, выход 66%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,75 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,64 (s, 1H), 8,60 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,82 - 7,72 (m, 2H), 7,67 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,53 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 7,43 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,81 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,47 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,39 (dd, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 3,74 - 368 (m, 1H), 2,49 - 2,42 (m, 1H), 1,99 (dd, J = 13,2, 5,8 Гц, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,03 (t, J = 5,5 Гц, 1H), 0,96 - 0,82 (m, 1H); МС (ЭР+): 596/598 (M+1); (ЭС-): 594/596 (M-1); анализ рассчитан для $C_{30}H_{26}BrN_7O_2$.1.15HCl.1.75H_2O: C, 53,78; H, 4,61; Cl, 6,09; N, 14,64; найдено: C, 53,70; H, 4,48; Cl, 6,02; N, 14,64.

Схема 229



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**229c**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-6-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**229a**)

Соединение **229a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 62, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-бром-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**192e**) (300 мг, 0,767 ммоль) в диоксане (4 мл) с применением фенилбороновой кислоты (140 мг, 1,150 ммоль), 3,3 М водного раствора K_2CO_3 (0,697 мл, 2,30 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (53,8 мг, 0,077 ммоль) и нагреванием при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере азота. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-6-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**229a**) (200 мг, выход 67%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,52 - 8,43 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,91 - 7,82 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 15,8, 8,1 Гц, 5H), 7,34 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 5,36 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,45 (s, 9H); МС (ЭР+): 389 (M+1), (ЭР-): 387 (M-1).

Стадия 2: Получение 2-(4-амино-8-метил-6-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**229b**)

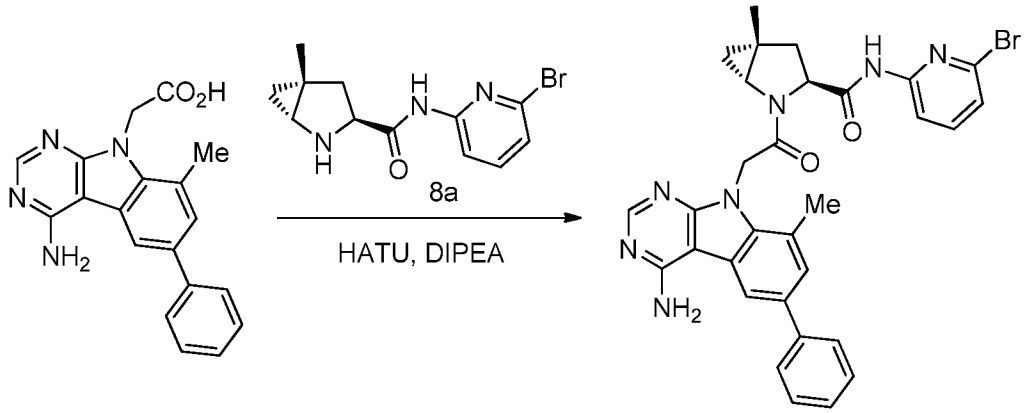
Соединение **229b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-6-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**229a**) (198 мг, 0,510 ммоль) в ДХМ (5 мл) с применением TFA (581 мг, 5,10 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**229b**) (282 мг), которую использовали как таковую для следующей стадии; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ

8,59 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,35 (s, 2H), 7,86 (d, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,51 (t, *J* = 8,4, 6,9 Гц, 2H), 7,38 (t, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,46 (s, 2H), 2,76 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -74,28; МС (ЭР+): 333 (M+1); (ES-): 331 (M-1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**229c**)

Соединение **229c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**229b**) (75 мг, 0,168 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (53,5 мг, 0,168 ммоль), HATU (77 мг, 0,202 ммоль), DIPEA (109 мг, 0,84 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**229c**) (82 мг, выход 82%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,84 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,83 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,65 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,38 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,95 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 5,67 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,44 (dd, J = 9,0, 5,7 Гц, 1H), 3,99 - 3,88 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,45 – 2,30 (m, 1H), 2,30 – 2,14 (m, 1H), 2,02 – 1,87 (m, 1H), 1,20 – 0,99 (m, 1H), 0,80 – 0,63 (m, 1H); МС (ЭР+): 596/598 (M+1); (ЭС-): 594/596 (M-1); анализ рассчитан для $C_{30}H_{26}BrN_7O_2$.HCl.2.25H_2O: C, 53,50; H, 4,71; Cl, 5,26; N, 14,56; найдено: C, 53,29; H, 4,53; Cl, 5,28; N, 14,47.

Схема 230



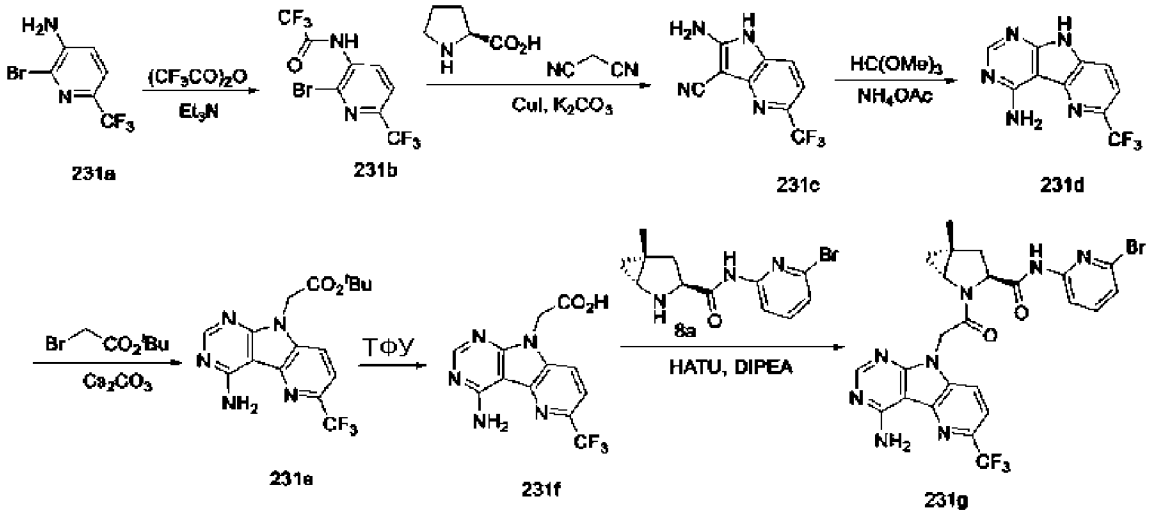
229b 230a

Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**230a**)

Соединение **230a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**229b**) (75 мг, 0,168 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (55,9 мг, 0,168 ммоль), HATU (77 мг, 0,202 ммоль), DIPEA (109 мг, 0,840 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ

из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**230a**) (68 мг, выход 66%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,84 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,79 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,64 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,50 (t, J = 8,3, 6,9 Гц, 2H), 7,42 - 7,34 (m, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,90 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,62 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,40 (dd, J = 9,0, 6,1 Гц, 1H), 3,71 (dd, J = 5,5, 2,3 Гц, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,53-2,43 (m, 1H), 1,99 (dd, J = 13,3, 6,1 Гц, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,03 (t, J = 5,5 Гц, 1H), 0,86 (dd, J = 5,4, 2,4 Гц, 1H); МС (ЭР+): 610/612 (M+1), (ЭР-): 608/610 (M-1); анализ рассчитан для $C_{31}H_{28}BrN_7O_2$.1.1HCl.2.25H_2O: C, 53,87; H, 4,90; Cl, 5,64; N, 14,19; найдено: C, 53,71; H, 4,64; Cl, 5,59; N, 14,27.

Схема 231



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**231g**)

Стадия 1: Получение N-(2-бром-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (**231b**)

Соединение **231b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 46, из 2-бром-6-(трифторметил)пиридин-3-амина (**231a**) (5 г, 20,75 ммоль; № CAS 117519-16-1) в ДХМ (30 мл) с применением триэтиламина (3,57 г, 35,3 ммоль), ангидрида трифторуксусной кислоты (6,54 г, 31,1 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 1 ч. Это обеспечило получение после обработки N-(2-бром-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (**231b**) в виде фиолетового твердого вещества (6,94 г, выход 99%), его использовали как таковое для следующей стадии; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,81 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,13 (d, J = 8,1 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -66,38, -74,12.

Стадия 2: Получение 2-амино-5-(трифторметил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбонитрила (**231c**)

Соединение **231c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из N-(2-бром-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (**231b**) (6,94 г, 20,59 ммоль) в ДМСО (30 мл) с применением малононитрила (1,632 г, 24,71 ммоль), L-пролина (0,474 г, 4,12 ммоль), CuI (0,392 г, 2,059

ммоль), раствора K_2CO_3 (5,69 г, 41,2 ммоль) в воде (30 мл) и нагреванием при 60°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки [гель SiO_2 (40 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-100%] 2-амино-5-(трифторметил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбонитрила (**231c**) (3,47 г, выход 75%) в виде темно-розового твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,27 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,53 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -64,41; МС (ЭР+): 227 (M+1), (ЭР-): 225 (M-1).

Стадия 3: Получение 6-(трифторметил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**231d**)

Соединение **231d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 29, из 2-амино-5-(трифторметил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбонитрила (**231c**) (3,47 г, 15,34 ммоль) в этаноле (10 мл) с применением NH_4OAc (3,55 г, 46,0 ммоль), $HC(OMe)_3$ (8,14 г, 77 ммоль) и нагреванием при 90°C в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки 6-(трифторметил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**231d**) (1,90 г, выход 49%) в виде бледно-серого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,49 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -64,04; МС (ЭР+): 254 (M+1); (ES-): 252 (M-1).

Стадия 4: Получение трет-бутил-2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**231e**)

Соединение **231e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 6-(трифторметил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**231d**) (1,90 г, 7,50 ммоль) в DMF (15 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (1,610 г, 8,25 ммоль), Cs_2CO_3 (4,89 г, 15,01 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки *трет*-бутил-2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**231e**) (1,74 г, выход 63%) в виде бледно-серого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 1,40 (s, 9H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -64,07; МС (ЭР+): 368 (M+1), (ЭР-): 366 (M-1).

Стадия 5: Получение 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**231f**)

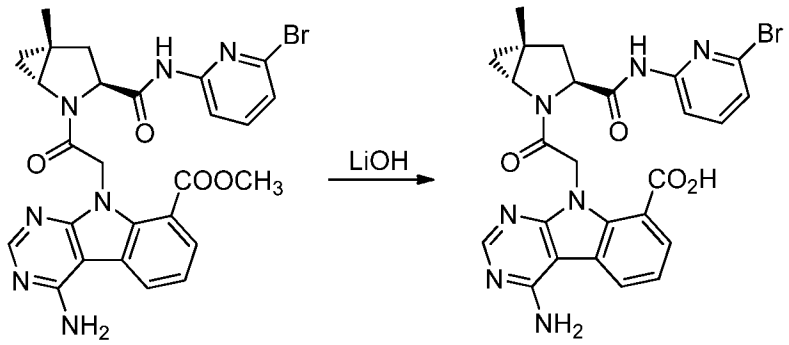
Соединение **231f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**231e**) (1,00 г, 2,72 ммоль) с применением TFA (3,10 г, 27,2 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**231f**) (1,47 г) в виде бежевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,55 (s, 1H), 8,39 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,30 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -64,10, -74,90; МС (ЭР+): 312 (M+1).

Стадия 6: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**231g**)

Соединение **231g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**231f**) (75 мг, 0,176 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-

азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (58,7 мг, 0,176 ммоль), HATU (80 мг, 0,212 ммоль), DIPEA (114 мг, 0,882 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**231g**) (73 мг, выход 70%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,74 (bs, 1H, D_2O способный к обмену), 8,65 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,47 (bs, 1H, D_2O способный к обмену), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,79 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,43 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,38 (dd, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 3,62 - 3,52 (m, 1H), 2,49 - 2,42 (m, 1H), 1,99 (dd, J = 13,2, 5,8 Гц, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,02 (t, J = 5,5 Гц, 1H), 0,96 - 0,88 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -64,14; МС (ЭР+): 589/591 (M+1); (ЭС-): 587/589 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{20}BrF_3N_8O_2.0.9HCl.1.75H_2O$: C, 44,10; H, 3,76; Cl, 4,88; N, 17,14; найдено: C, 44,01; H, 3,64; Cl, 4,96; N, 17,07.

Схема 232

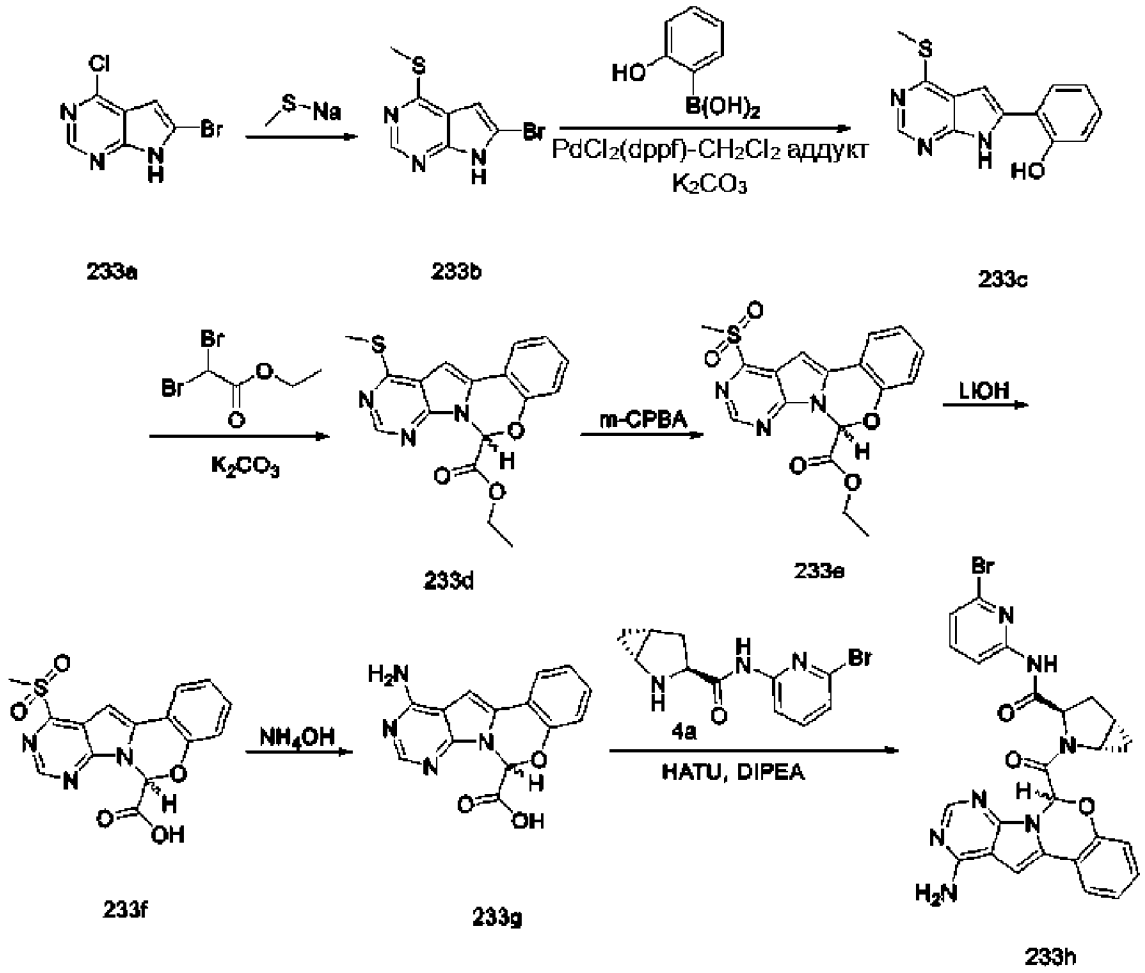


223a 232a

Получение 4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-8-карбоновой кислоты (**232a**)

Соединение **232a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из метил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-8-карбоксилата (**223a**) (140 мг, 0,242 ммоль) в ТГФ (2 мл) и воде (4 мл) с применением 1 н. водного раствора гидрата гидроксида лития (0,242 мл, 0,242 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18, с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-70%] соли HCl 4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-8-карбоновой кислоты (**232a**) (17 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,71 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 12,5 Гц, 3H), 7,98 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,67 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,98 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 5,68 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 4,31 (dd, *J* = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,54 (m, 1H), 2,49 – 2,32 (m, 1H), 1,95 (dd, *J* = 13,2, 5,9 Гц, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,08 – 0,91 (m, 2H); МС (ЭР+): 565,10; (ES-): 563,10 (M-1).

Схема 233



Получение (1S,3R,5S)-2-(11-амино-6H-бензо[e]пиримидо[5',4':4,5]пирроло[1,2-c][1,3]оксазин-6-карбонил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**233h**)

Стадия 1: Получение 6-бром-4-(метилтио)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (**233b**)

В раствор 6-бром-4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (**233a**) (1,02 г, 4,39 ммоль; № CAS 784150-41-0) в ДМСО (10 мл) при 50°C добавляли метантиолат натрия (1,230 г, 17,55 ммоль; № CAS 5188-07-8) тремя порциями в течение периода 3 ч. и нагревали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду (80 мл) и раствора позволяли настояться в течение 5 ч. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали водой, сушили в вакууме с получением 6-бром-4-(метилтио)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (**233b**) (1,01 г, 4,14 ммоль, выход 94%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,99 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 2,64 (s, 3H); МС (ЭР+): 243,95/245,9 (M+1).

Стадия 2. Получение 2-(4-(метилтио)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенола (**233c**)

Соединение **233c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 62, из 6-бром-4-(метилтио)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (**233b**) (922 мг, 3,78 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) с применением (2-гидроксифенил)бороновой кислоты (625 мг, 4,53 ммоль), раствора K_2CO_3 (1566 мг, 11,33 ммоль) в воде (1,5 мл) и аддукта $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (308 мг, 0,378 ммоль) и нагреванием при 80°C в течение 6 ч. в атмосфере азота. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-

хроматографии [силикагель (40 г), с элюированием с помощью EtOAc/MeOH (9:1) в гексанах из 0 - 100%] 2-(4-(метилтио)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенола (**233c**) (655 мг, выход 67%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,22 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,28 – 7,14 (m, 1H), 7,02 (dd, J = 8,6, 1,3 Гц, 2H), 6,92 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 2,67 (s, 3H); МС (ЭР+): 258,0 (M+1).

Стадия 3. Получение этил-11-(метилтио)-6H-бензо[e]пиримидо[5',4':4,5]пирроло[1,2-c][1,3]оксазин-6-карбоксилата (**233d**)

Смесь 2-(4-(метилтио)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенола (**233c**) (470 мг, 1,827 ммоль), этил-2,2-дибромацетата (1347 мг, 5,48 ммоль) и карбоната калия (757 мг, 5,48 ммоль) в DMF (10 мл) нагревали до 100°C и перемешивали при 100°C в течение 100 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью EtOAc (200 мл), промывали водой (100 мл), солевым раствором (100 мл), сушили и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью EtOAc/MeOH (9:1) в гексанах из 0-50%] с получением этил-11-(метилтио)-6H-бензо[e]пиримидо[5',4':4,5]пирроло[1,2-c][1,3]оксазин-6-карбоксилата (**233d**) (298 мг, выход 48%) в виде бело-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,41 (td, J = 7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,26 – 7,17 (m, 3H), 4,12 – 3,98 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,01 (t, J = 7,1 Гц, 3H).

Стадия 4: Получение этил-11-(метилсульфонил)-6H-бензо[e]пиримидо[5',4':4,5]пирроло[1,2-c][1,3]оксазин-6-карбоксилата (**233e**)

В раствор этил-11-(метилтио)-6H-бензо[e]пиримидо[5',4':4,5]пирроло[1,2-c][1,3]оксазин-6-карбоксилата (**233d**) (180 мг, 0,527 ммоль) в ДХМ (35 мл) добавляли m-CPBA (354 мг) при 0°C, нагревали до к. т. и перемешивали в течение ночи. Дополнительное количество m-CPBA (98 мг) добавляли, смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (25 мл), промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$ (40 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением этил-11-(метилсульфонил)-6H-бензо[e]пиримидо[5',4':4,5]пирроло[1,2-c][1,3]оксазин-6-карбоксилата (**233e**) (197 мг, выход 100%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали для следующей стадии; МС (ЭР+): 374,10 (M+1);

Стадия 5: Получение 11-(метилсульфонил)-6H-бензо[e]пиримидо[5',4':4,5]пирроло[1,2-c][1,3]оксазин-6-карбоновой кислоты (**233f**)

Соединение **233f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из этил-11-(метилсульфонил)-6H-бензо[e]пиримидо[5',4':4,5]пирроло[1,2-c][1,3]оксазин-6-карбоксилата (**233e**) (197 мг, 0,528 ммоль) в MeOH (1,5 мл), THF (1,5 мл), ацетонитриле (3 мл) с применением раствора гидрата гидроксида лития и перемешиванием при к. т. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и использовали для следующей стадии без дополнительной очистки; МС (ЭР+): 346,0 (M+1);

Стадия 6: Получение 11-амино-6H-бензо[e]пиримидо[5',4':4,5]пирроло[1,2-c][1,3]оксазин-6-карбоновой кислоты (**233g**)

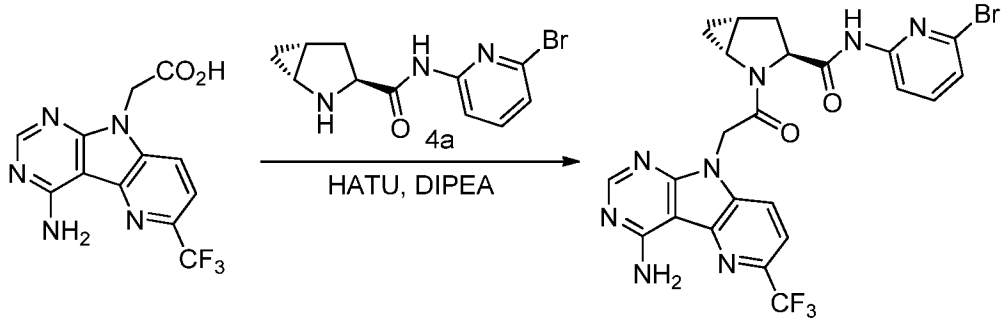
В раствор 11-(метилсульфонил)-6H-бензо[e]пиримидо[5',4':4,5]пирроло[1,2-c][1,3]оксазин-6-карбоновой кислоты (**233f**) (182 мг) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли гидроксид аммония (3 мл, 23,11 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение ночи. Дополнительное количество NH_4OH (1 мл) добавляли и реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток

очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (без HCl) из 0-100%] с получением 11-амино-6H-бензо[e]пиримидо[5',4':4,5]пирроло[1,2-c][1,3]оксазин-6-карбоновой кислоты (**233g**) (90 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества; МС (ЭР+): 283,0 (M+1).

Стадия 7: Получение (1S,3R,5S)-2-(11-амино-6H-бензо[e]пиримидо[5',4':4,5]пирроло[1,2-c][1,3]оксазин-6-карбонил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**233h**)

Соединение **233h** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 11-амино-6H-бензо[e]пиримидо[5',4':4,5]пирроло[1,2-c][1,3]оксазин-6-карбоновой кислоты (**233g**) (40 мг, 0,142 ммоль) в DMF (3 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (51 мг, 0,160 ммоль), HATU (81 мг, 0,213 ммоль), DIPEA (0,123 мл, 0,709 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 14 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1S,3R,5S)-2-(11-амино-6H-бензо[e]пиримидо[5',4':4,5]пирроло[1,2-c][1,3]оксазин-6-карбонил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**233h**) (48 мг, выход 62,0%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,71 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,11 – 8,06 (m, 1H), 7,98 – 7,85 (m, 1H), 7,69 – 7,51 (m, 2H), 7,34 – 7,24 (m, 2H), 7,24 – 7,09 (m, 4H), 7,00 – 6,92 (m, 1H), 4,48 – 4,26 (m, 1H), 4,24 – 3,99 (m, 1H), 2,34 – 2,03 (m, 2H), 2,03 – 1,83 (m, 1H), 1,47 – 1,12 (m, 1H), 0,78 – 0,43 (m, 1H); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6/D_2O) δ 8,13 – 8,01 (m, 1H), 7,98 – 7,84 (m, 1H), 7,70 – 7,46 (m, 2H), 7,38 – 7,23 (m, 2H), 7,23 – 7,09 (m, 2H), 7,02 – 6,93 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 28,1, 7,0 Гц, 1H), 4,11 (dt, J = 30,4, 7,2 Гц, 1H), 2,33 – 2,02 (m, 2H), 1,99 – 1,83 (m, 1H), 1,47 – 1,12 (m, 1H), 0,78 – 0,43 (m, 1H). МС (ЭР+): 546,1, 548,1 (M+1); (ES-): 544,1, 546,1 (M-1); анализ рассчитан для: $C_{25}H_{20}BrN_7O_3$.0.15HCl.0.5H_2O: C, 53,54; H, 3,80; N, 17,48; Cl, 0,95; найдено: C, 53,39; H, 3,70; N, 17,41; Cl, 0,95.

Схема 234

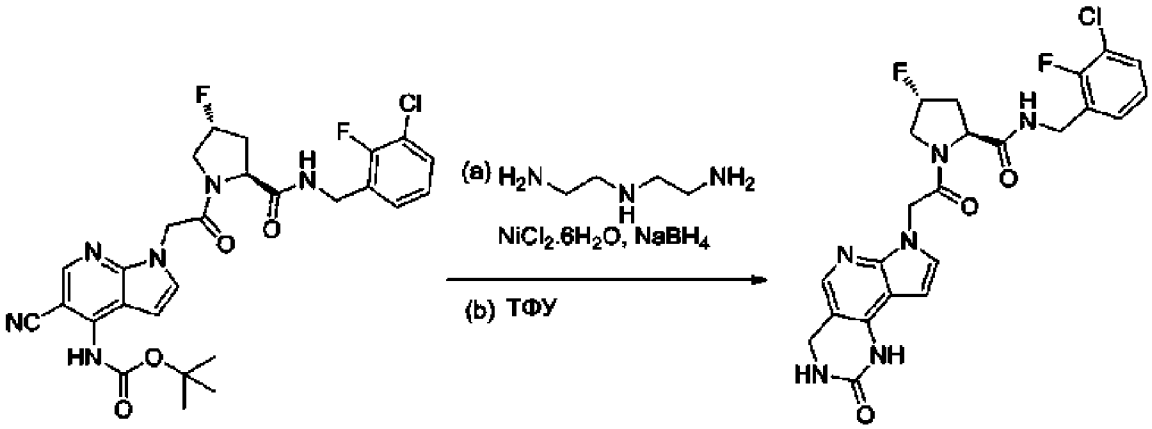


Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**234a**)

Соединение **234a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**231f**) (75 мг, 0,176 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (56,2 мг, 0,176 ммоль), HATU (80 мг, 0,212 ммоль), DIPEA (114

мг, 0,882 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**234a**) (67 мг, выход 66%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,82 (bs, 1H, D_2O способный к обмену), 8,67 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,06 – 7,97 (m, 2H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,45 (bs, 1H, D_2O способный к обмену), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,84 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,49 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,43 (dd, J = 9,1, 5,5 Гц, 1H), 3,90 (ddd, J = 7,5, 5,4, 2,3 Гц, 1H), 2,40 – 2,27 (m, 1H), 2,27 – 2,16 (m, 1H), 1,99 – 1,86 (m, 1H), 1,20 – 1,00 (m, 1H), 0,88 – 0,68 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -64,12; МС (ЭР+): 575/577 (M+1), (ЭР-): 573/575 (M-1); анализ рассчитан для $C_{23}H_{18}BrF_3N_8O_2.1.15HCl.1.75H_2O$: C, 42,58; H, 3,52; Cl, 6,28; N, 17,27; найдено: C, 42,53; H, 3,36; Cl, 6,33; N, 17,08.

Схема 235



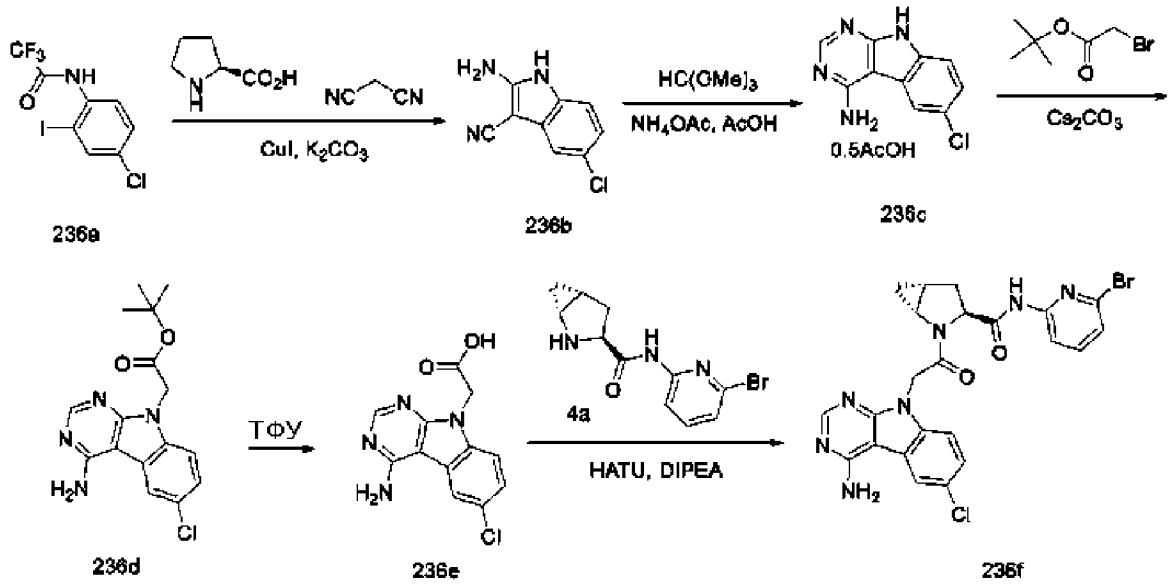
144e **235a**

Получение (2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фтор-1-(2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-7(2H)-ил)ацетил)пирролидин-2-карбоксамида (**235a**)

В суспензию *трет*-бутил-(1-(2-((2S,4R)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)карбамата (**144e**) (300 мг, 0,524 ммоль) в метаноле, охлажденном льдом/водой, добавляли гексагидрат хлорида никеля(II) (31,1 мг, 0,131 ммоль), борогидрид натрия (119 мг, 3,14 ммоль) несколькими порциями в течение периода 10 мин. и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь обрабатывали N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,113 мл, 1,047 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. и концентрировали досуха. Остаток обрабатывали этилацетатом (120 мл) и промывали водой (60 мл). Водную фазу снова экстрагировали этилацетатом (60 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (75 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии [силикагель, с элюированием с помощью дихлорметана/метанола (от 1:0 до 19:1)]. Полученный продукт растворяли в ДХМ (10 мл), добавляли TFA (0,077 мл, 1,040 ммоль) при к. т. в течение 22 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и

очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой с применением [колонка C18 (26 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] с получением соли HCl (2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фтор-1-(2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-7(2H)-ил)ацетил)пирролидин-2-карбоксамида (**235a**) (58 мг, выход 22% с двух стадий) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 10,54 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,01 и 8,66 (2t, J = 6,0 Гц, 1H, D_2O способный к обмену), 7,97 (s, 1H), 7,50 – 7,29 (m, 3H, 1H D_2O способный к обмену), 7,16 – 7,03 (m, 1H), 6,95 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,84 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 5,56 – 5,07 (m, 3H), 4,84 – 3,71 (m, 7H), 2,59 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 1,81 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ -121,34 и -121,74 (1F), -175,94 и -176,13 (1F); МС (ЭР+): 503,10 и 505,10 (M+1); анализ рассчитан для $C_{23}H_{21}ClF_2N_6O_3$.1.0 HCl.2.25 H_2O: C, 47,64; H, 4,61; N, 14,49; Cl, 12,23; найдено: C, 47,97; H, 4,46; N, 14,55; Cl, 11,93.

Схема 236



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-хлор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**236f**)

Стадия 1: Получение 2-амино-5-хлор-1H-индол-3-карбонитрила (**236b**)

Соединение **236b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из N-(4-хлор-2-йодфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**236a**) (6,2 г, 17,74 ммоль; № CAS 784183-51-3) в ДМСО (20 мл) с применением малононитрила (1,406 г, 21,29 ммоль), L-пролина (0,409 г, 3,55 ммоль), CuI (0,338 г, 1,774 ммоль), K_2CO_3 (4,90 г, 35,5 ммоль) и нагреванием при 60°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [гель SiO_2 (40 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-50%] 2-амино-5-хлор-1H-индол-3-карбонитрила (**236b**) (2,02 г, выход 59%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,86 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,90 (dd, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H); МС (ЭР+): 192,0 (M+1); (ЭС-): 190,0 (M-1).

Стадия 2: Получение 6-хлор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**236c**)

Соединение **236c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 6, из 2-амино-5-хлор-1H-индол-3-карбонитрила (**236b**) (2,0 г, 10,44 ммоль) с применением триметилортоформиата (22,84 мл, 209 ммоль), AcOH (2,98 мл, 52,2 ммоль) и NH_4OAc (4,02 г, 52,2 ммоль). Это обеспечило получение после обработки 6-хлор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**236c**) (2,3 г, выход 89%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,98 (s, 1H), 8,45 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,36 (dd, J = 8,6, 2,0 Гц, 1H), 7,30 (s, 2H); МС (ЭР+): 219,00 (M+1).

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-6-хлор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**236d**)

Соединение **236d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 6-хлор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**236c**) (2,25 г, 9,05 ммоль) в DMF (60 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (1,471 мл, 9,95 ммоль), Cs_2CO_3 (6,49 г, 19,91 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 2 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (150 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] трет-бутил-2-(4-амино-6-хлор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**236d**) (1,216 г, выход 40%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,51 (dd, J = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 1,41 (s, 9H); МС (ЭР+): 333,10 (M+1).

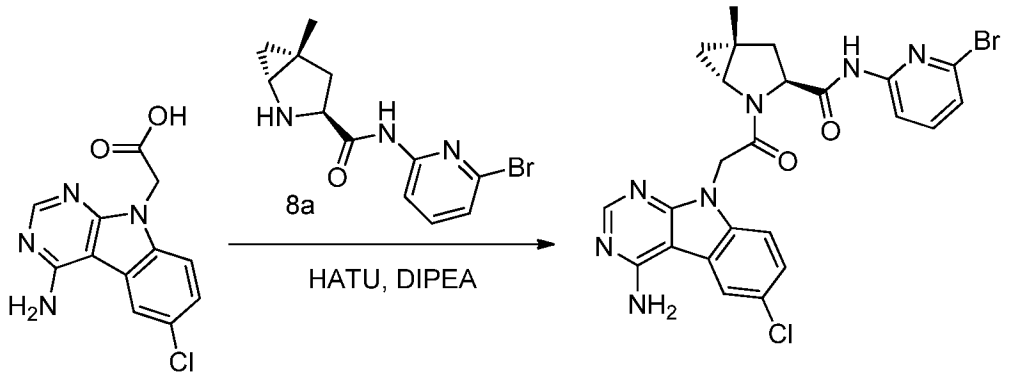
Стадия 4: Получение 2-(4-амино-6-хлор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**236e**)

Соединение **236e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-хлор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**236d**) (1 г, 3,00 ммоль) с применением 20% TFA в ДХМ (17,25 мл, 45,1 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-6-хлор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**236e**) (1,17 г, выход 100%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,66 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,35 (s, 2H), 7,81 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,56 (dd, J = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 5,25 (s, 2H); МС (ЭР+): 277,00 (M+1).

Стадия 5: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-хлор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**236f**)

Соединение **236f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-хлор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**236e**) (60 мг, 0,154 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (48,9 мг, 0,154 ммоль), HATU (88 мг, 0,230 ммоль), DIPEA (0,134 мл, 0,768 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-хлор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**236f**) (71 мг, выход 85%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,68 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,56 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,77 – 7,67 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,77 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,42 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,41 (dd, J = 9,0, 5,5 Гц, 1H), 3,90 (td, J = 6,2, 5,3, 2,3 Гц, 1H), 2,38 – 2,12 (m, 2H), 1,97 – 1,85 (m, 1H), 1,07 (dt, J = 9,2, 5,4 Гц, 1H), 0,78 (td, J = 5,2, 2,4 Гц, 1H). МС (ЭР+): 540,1 (M+1); (ES-): 538,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{23}H_{19}BrClN_7O_2$ 1.75H_2O. 0.9HCl.:C, 45,65; H, 3,90; Cl, 11,13; N, 16,20; найдено: C, 45,60; H, 3,80; Cl, 11,17; N, 15,84.

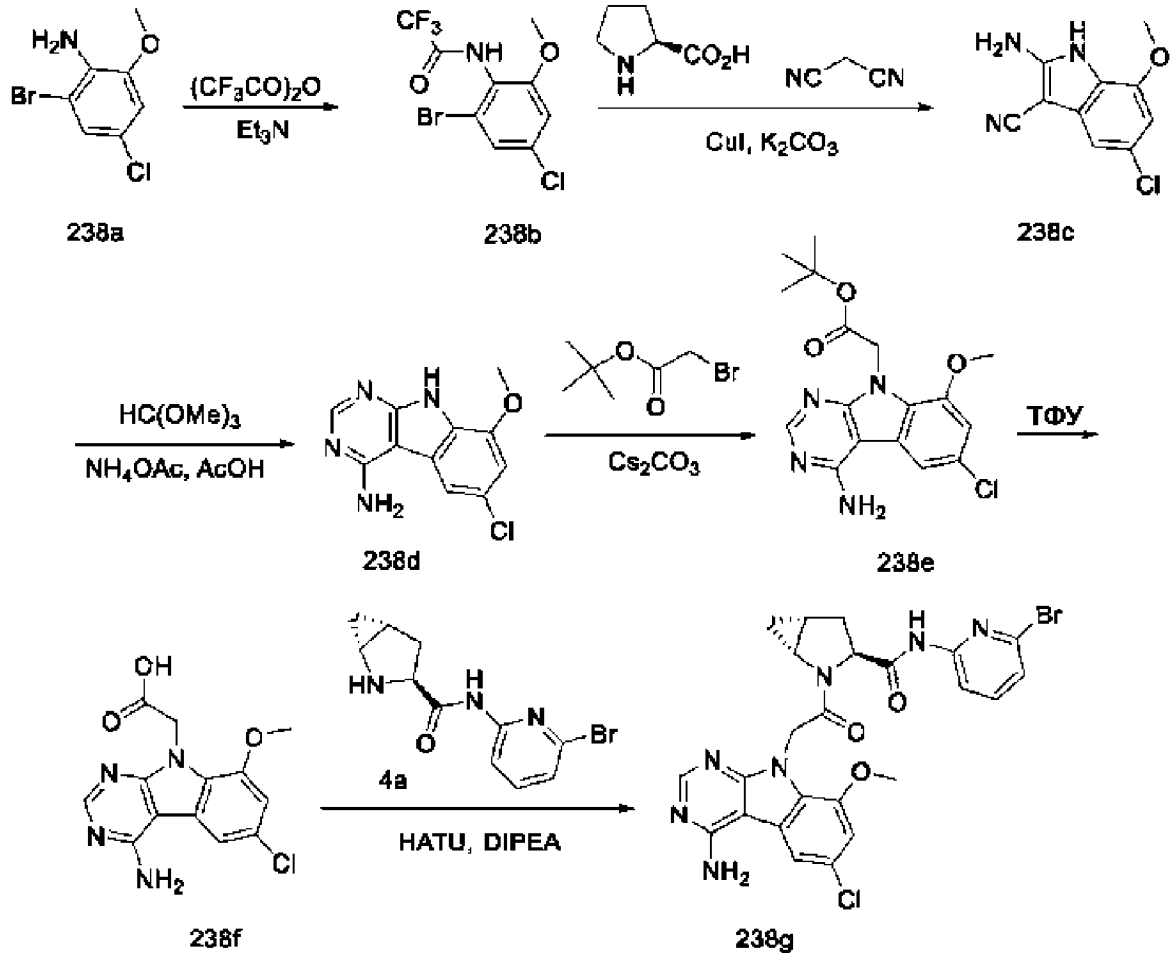
Схема 237



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-хлор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**237a**)

Соединение **237a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-хлор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**236e**) (60 мг, 0,154 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (51,1 мг, 0,154 ммоль), HATU (88 мг, 0,230 ммоль), DIPEA (0,134 мл, 0,768 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-хлор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**237a**) (59 мг, выход 69%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,68 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,67 – 8,54 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,78 – 7,66 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 8,7, 1,9 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,73 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,37 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,37 (dd, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 3,68 (dd, J = 5,5, 2,4 Гц, 1H), 2,57 – 2,52 (m, 1H), 1,98 (dd, J = 13,3, 5,9 Гц, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,01 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 0,93 (dd, J = 5,5, 2,4 Гц, 1H). МС (ЭР+): 554,1(M+1); (ES-): 552,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{21}BrClN_7O_2$ $2H_2O$.HCl: C, 45,95; H, 4,18; Cl, 11,30; N, 15,63; найдено: C, 46,26; H, 4,12; Cl, 10,92; N, 15,48.

Схема 238



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-хлор-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**238g**)

Стадия 1: Получение N-(2-бром-4-хлор-6-метоксифенил)-2,2,2-трифторацетамида (**238b**)

Соединение **238b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 46, из 2-бром-4-хлор-6-метоксианилина (**238a**) (5 г, 21,14 ммоль; № CAS 1261895-84-4) в ДХМ (75 мл) с применением триэтиламина (5,01 мл, 35,9 ммоль), ангидрида трифторуксусной кислоты (4,41 мл, 31,7 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки N-(2-бром-4-хлор-6-метоксифенил)-2,2,2-трифторацетамида (**238b**) (6,93 г, выход 99%) в виде темного твердого вещества и его использовали как таковое для следующей стадии; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 7,48 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H); МС (ЭР+): 331,90 (M+1).

Стадия 2: Получение 2-амино-5-хлор-7-метокси-1H-индол-3-карбонитрила (**238c**)

Соединение **238c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из N-(2-бром-4-хлор-6-метоксифенил)-2,2,2-трифторацетамид (**238b**) (6,9 г, 20,75 ммоль) в ДМСО (20 мл) с применением малононитрила (1,568 мл, 24,90 ммоль), L-пролина (0,478 г, 4,15 ммоль), CuI (0,395 г, 2,075 ммоль), раствора K_2CO_3 (5,74 г, 41,5 ммоль) в воде (20 мл) и нагреванием при 60°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [гель SiO_2 (40 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-50%] 2-амино-5-хлор-7-метокси-1H-индол-3-

карбонитрила (**238c**) (1,85 г, выход 40%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,04 (s, 1H), 6,76 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 6,64 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,55 (s, 2H), 3,88 (s, 3H); МС (ЭР+): 222,00 (M+1).

Стадия 3: Получение 6-хлор-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**238d**)

Соединение **238d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 6, из 2-амино-5-хлор-7-метокси-1H-индол-3-карбонитрила (**238c**) (1,8 г, 8,12 ммоль) с применением триметилортоформиата (17,77 мл, 162 ммоль), AcOH (2,322 мл, 40,6 ммоль), NH_4OAc (3,13 г, 40,6 ммоль) и нагреванием при 100°C в течение 1 ч. Это обеспечило получение после обработки соли АСОН 6-хлор-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амин (**238d**) (2,33 г, выход 93%) в виде бледно-желтого твердого вещества; МС (ЭР+): 249,1 (M+1).

Стадия 4: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-6-хлор-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**238e**)

Соединение **238e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из соли AcOH 6-хлор-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**238d**) (1 г, 3,24 ммоль) в DMF (25 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,503 мл, 3,40 ммоль), Cs_2CO_3 (2,64 г, 8,10 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 15 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] *трет*-бутил-2-(4-амино-6-хлор-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**238e**) (1,175 г, выход 9%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (s, 1H), 8,23 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,17 (s, 2H), 7,17 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,42 (s, 9H); МС (ЭР+): 363,10 (M+1).

Стадия 5: Получение 2-(4-амино-6-хлор-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**238f**)

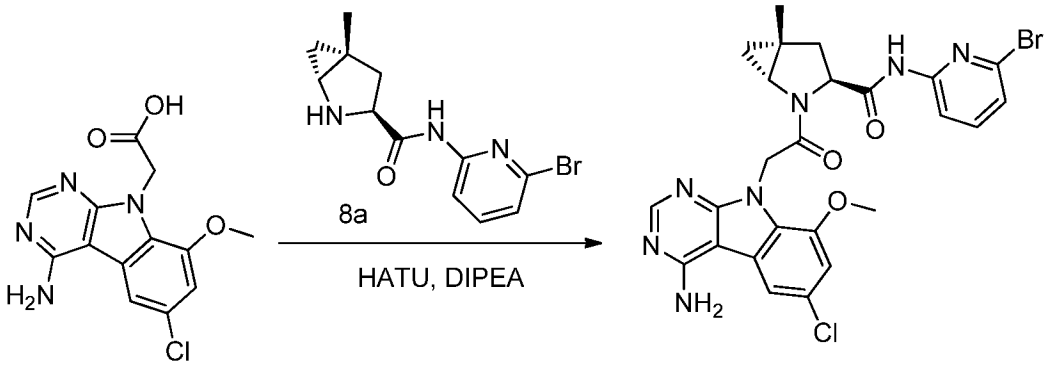
Соединение **238f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-хлор-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**238e**) (100 мг, 0,276 ммоль) с применением 20% TFA в ДХМ (1582 мкл, 4,13 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-6-хлор-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**238f**) (115 мг, выход 99%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (s, 1H), 8,23 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,18 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,94 (s, 3H); МС (ЭР+): 307,00 (M+1).

Стадия 6: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-хлор-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**238g**)

Соединение **238g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-хлор-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**238f**) (55 мг, 0,131 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (41,6 мг, 0,131 ммоль), HATU (74,6 мг, 0,196 ммоль), DIPEA (0,114 мл, 0,654 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-хлор-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**238g**) (52 мг, выход 70%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,74 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,67 – 8,46 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,26 (d, J = 1,7 Гц,

1H), 8,02 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,71 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,19 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 5,78 (d, *J* = 17,0 Гц, 1H), 5,54 (d, *J* = 17,0 Гц, 1H), 4,42 (dd, *J* = 9,0, 5,6 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,89 – 3,75 (m, 1H), 2,41 – 2,15 (m, 2H), 2,00 – 1,86 (m, 1H), 1,11 (dt, *J* = 9,3, 5,4 Гц, 1H), 0,74 – 0,56 (m, 1H). МС (ЭР+): 570,1 (M+1); (ES-): 568,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{21}BrClN_7O_3$ $2H_2O$. 0.9HCl. C, 45,06; H, 4,08; Cl, 10,53; N, 15,33; найдено: C, 45,34; H, 3,93; Cl, 10,64; N, 15,21.

Схема 239

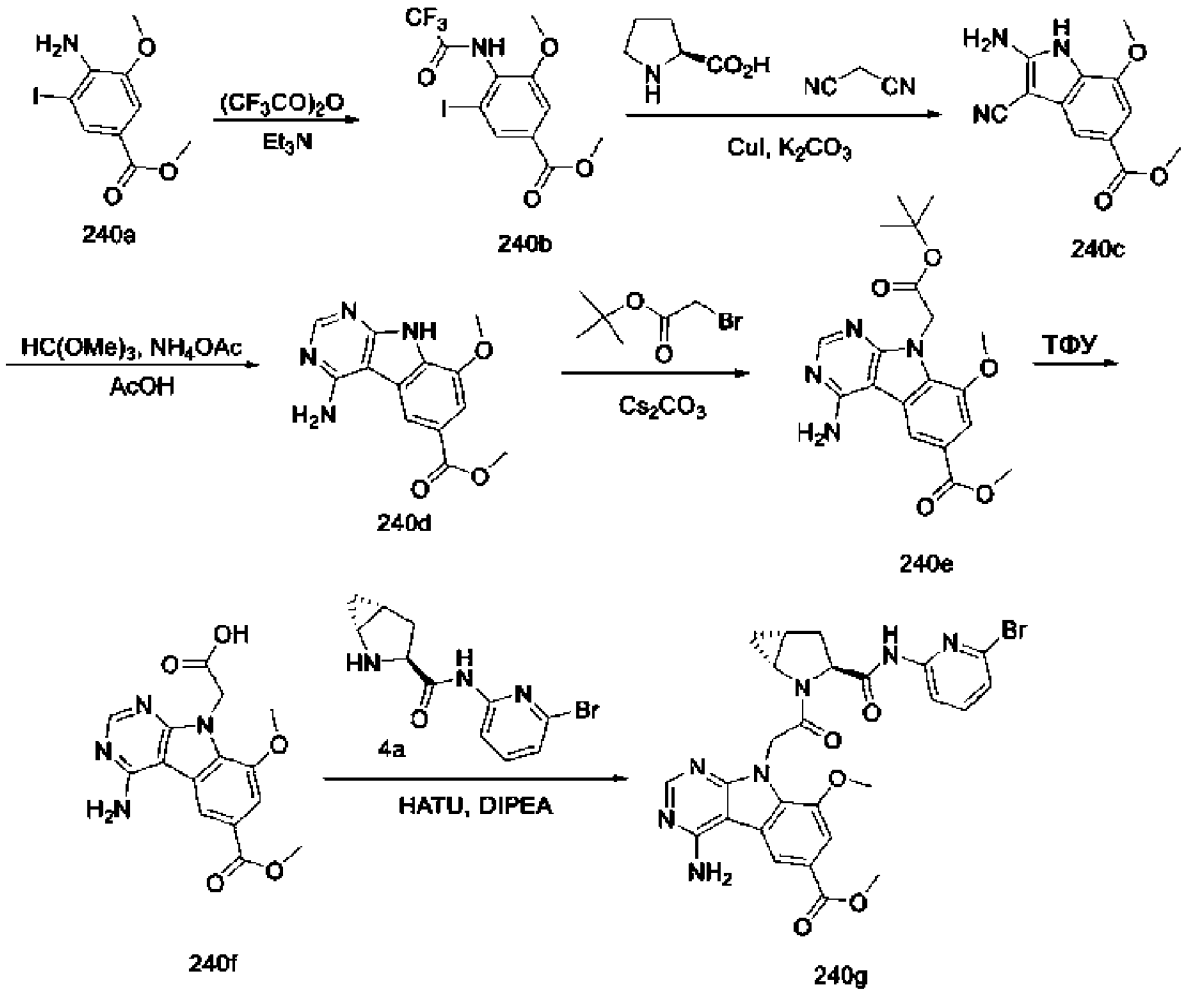


238f 239a

Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-хлор-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**239a**)

Соединение **239a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-хлор-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**238f**) (55 мг, 0,131 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (43,5 мг, 0,131 ммоль), HATU (74,6 мг, 0,196 ммоль), DIPEA (0,114 мл, 0,654 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-хлор-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**239a**) (40 мг, выход 52%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,74 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,59 – 8,46 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,25 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,71 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,18 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 5,78 – 5,66 (m, 1H), 5,49 (d, *J* = 17,0 Гц, 1H), 4,38 (dd, *J* = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,63 – 3,61 (m, 1H), 2,47 – 2,39 (m, 1H), 1,99 (dd, *J* = 13,3, 5,9 Гц, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,05 (t, *J* = 5,4 Гц, 1H), 0,82 (dd, *J* = 5,3, 2,4 Гц, 1H). МС (ЭР+): 584,1 (M+1); (ES-): 582,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{23}BrClN_7O_3$ 1.75H_2O. HCl :C, 45,99; H, 4,25; Cl, 10,86; N, 15,02; найдено: C, 46,07; H, 4,22; Cl, 10,49; N, 14,90.

Схема 240



Получение метил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксилата (**240g**)

Стадия 1: Получение метил-3-йод-5-метокси-4-(2,2,2-трифторацетамидо)бензоата (**240b**)

Соединение **240b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 46, метил-4-амино-3-йод-5-метоксибензоата (**240a**) (5 г, 16,28 ммоль; № CAS 180624-10-6) в ДХМ (60 мл) с применением триэтиламина (3,86 мл, 27,7 ммоль), ангидрида трифторуксусной кислоты (3,39 мл, 24,42 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [гель SiO_2 (40 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-50%] метил-3-йод-5-метокси-4-(2,2,2-трифторацетамидо)бензоата (**240b**) (5,51 г, выход 84%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,25 (s, 1H), 8,02 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).

Стадия 2: Получение метил-2-амино-3-циано-7-метокси-1H-индол-5-карбоксилата (**240c**)

Соединение **240c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из метил-3-йод-5-метокси-4-(2,2,2-трифторацетамидо)бензоата (**240b**) (5,5 г, 13,64 ммоль) в ДМСО (20 мл) с применением малононитрила (1,031 мл, 16,37 ммоль), L-пролина (0,314 г, 2,73 ммоль), CuI (0,260 г, 1,364 ммоль), раствора K_2CO_3 (3,77 г, 27,3 ммоль) в воде (20 мл) и нагреванием при 60°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Это

обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [гель SiO_2 (40 г), EtOAc в гексане из 0-50%] метил-2-амино-3-циано-7-метокси-1H-индол-5-карбоксилата (**240c**) (1,83 г, выход 55%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,30 (s, 1H), 7,46 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 6,66 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,84 (s, 3H); МС (ЭР+): 246,0 (M+1); (ЭС-): 244,1 (M+1).

Стадия 3: Получение метил-4-амино-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксилата (**240d**)

Соединение **240d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 6, из метил-2-амино-3-циано-7-метокси-1H-индол-5-карбоксилата (**240c**) (1,8 г, 7,34 ммоль) с применением триметилортоформиата (16,06 мл, 147 ммоль), AcOH (2,099 мл, 36,7 ммоль), NH_4OAc (2,83 г, 36,7 ммоль) и перемешиванием при 100°C в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли AcOH метил-4-амино-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксилата (**240d**) (1,82 г, выход 87%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,36 (s, 1H), 8,62 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,51 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,34 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,90 (s, 3H); МС (ЭР+): 273,10 (M+1).

Стадия 4: Получение метил-4-амино-9-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксилата (**240e**)

Соединение **240e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из соли AcOH метил-4-амино-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксилата (**240d**) (1 г, 3,67 ммоль) в DMF (30 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,651 мл, 4,41 ммоль), Cs_2CO_3 (2,99 г, 9,18 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 30 мин. Это обеспечило получение после обработки метил-4-амино-9-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксилата (**240e**) (1,085 г, выход 76%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,65 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,52 (t, J = 2,0 Гц, 3H), 5,23 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 1,42 (s, 9H); МС (ЭР+): 387,20 (M+1).

Стадия 5: Получение 2-(4-амино-8-метокси-6-(метоксикарбонил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**240f**)

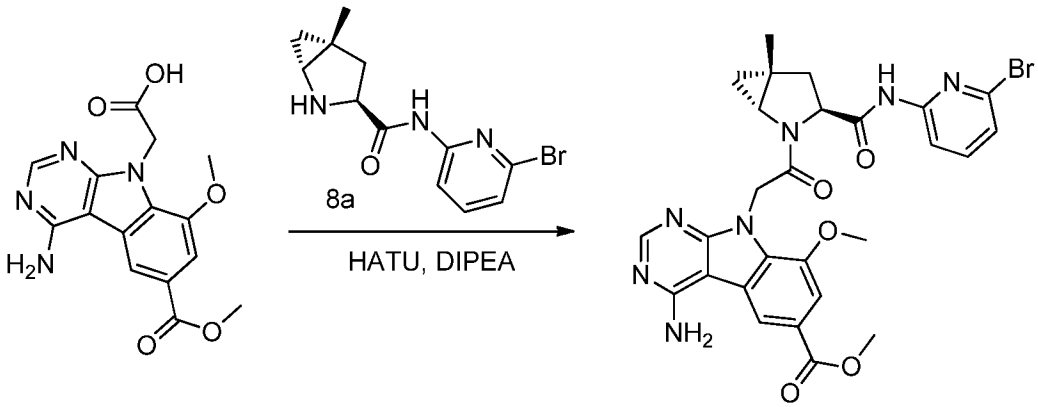
Соединение **240f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из метил-4-амино-9-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксилата (**240e**) (700 мг, 1,812 ммоль) с применением 20% TFA в ДХМ (10,40 мл, 27,2 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-8-метокси-6-(метоксикарбонил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**240f**) (0,8 г, выход 99%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,76 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,37 (s, 2H), 7,60 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,93 (s, 3H); МС (ЭР+): 331,10 (M+1).

Стадия 6: Получение метил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксилата (**240g**)

Соединение **240g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метокси-6-(метоксикарбонил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**240f**) (75 мг, 0,169 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (53,8 мг, 0,169 ммоль), HATU (96 мг, 0,253 ммоль), DIPEA (0,147 мл, 0,844 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой

посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl метил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксилата (**240g**) (70 мг, выход 70%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,73 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,75 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,60 – 8,37 (m, 2H, D_2O способный к обмену), 8,02 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,82 (d, J = 17,0 Гц, 1H), 5,59 (d, J = 17,0 Гц, 1H), 4,43 (dd, J = 8,9, 5,6 Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,89 – 3,82 (m, 1H), 2,39 – 2,15 (m, 2H), 2,01 – 1,85 (m, 1H), 1,18 – 1,03 (m, 1H), 0,73 – 0,61 (m, 1H). МС (ЭР+): 594,1 (M+1); (ES-): 592,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{26}H_{24}BrN_7O_5$ $2H_2O$. 0.9HCl :C, 47,08; H, 4,39; Cl, 4,81; N, 14,78; найдено: C, 47,15; H, 4,28; Cl, 4,90; N, 14,68.

Схема 241

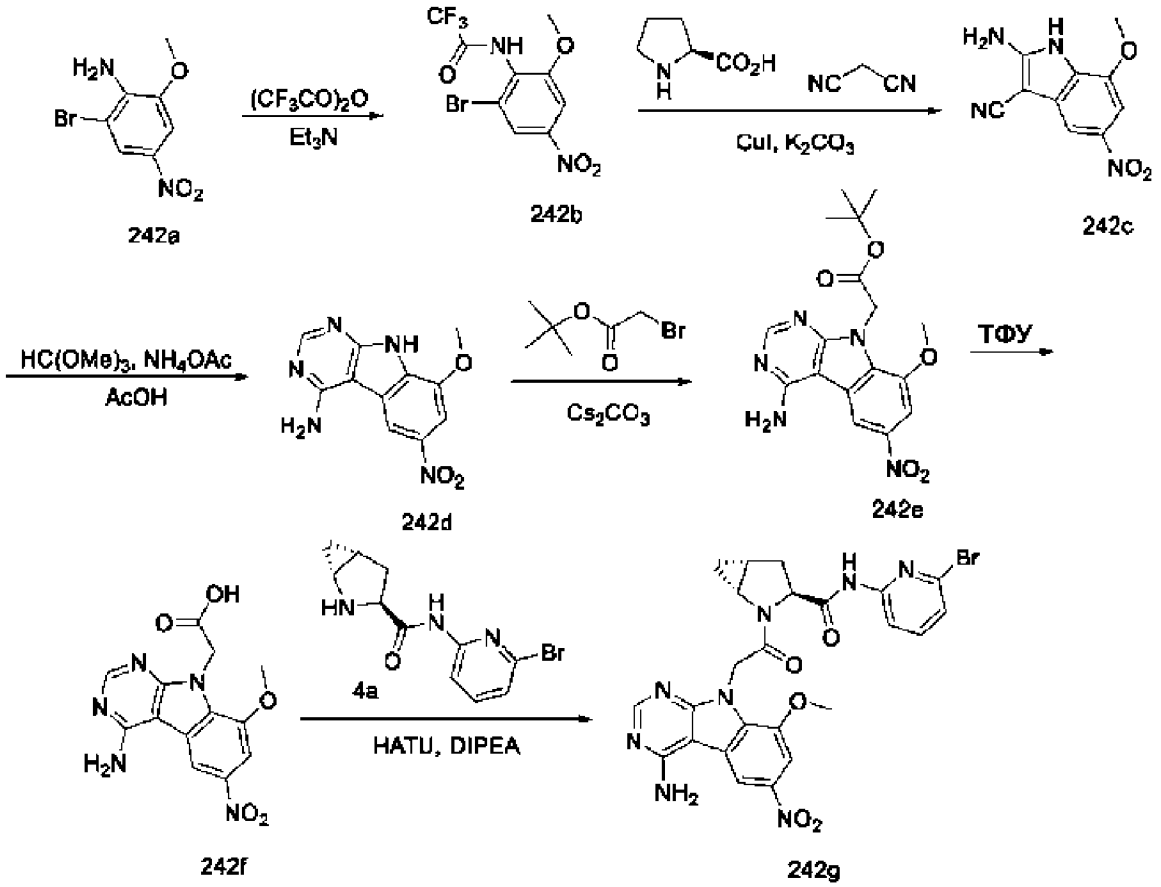


240f 241a

Получение метил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксилата (**241a**)

Соединение **241a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метокси-6-(метоксикарбонил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**240f**) (75 мг, 0,169 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (56,1 мг, 0,169 ммоль), HATU (96 мг, 0,253 ммоль), DIPEA (0,147 мл, 0,844 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl метил-4-амино-9-(2-((1R,3S,5R)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбоксилата (**241a**) (69 мг, выход 67%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,73 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,75 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,54 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,02 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,77 (d, J = 17,0 Гц, 1H), 5,54 (d, J = 16,9 Гц, 1H), 4,39 (dd, J = 8,9, 5,9 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,63 (dd, J = 5,5, 2,3 Гц, 1H), 2,49 – 2,40 (m, 1H), 2,00 (dd, J = 13,2, 5,9 Гц, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,12 – 0,99 (m, 1H), 0,85 – 0,77 (m, 1H); МС (ЭР+): 608,1 (M+1); (ЭС-): 606,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{27}H_{26}BrN_7O_5$ $1.5H_2O$. 0.9HCl :C, 48,53; H, 4,51; Cl, 4,77; N, 14,67; найдено: C, 48,51; H, 4,47; Cl, 4,66; N, 14,59.

Схема 242



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метокси-6-нитро-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**242g**)

Стадия 1: Получение N-(2-бром-6-метокси-4-нитрофенил)-2,2,2-трифторацетамида (**242b**)

Соединение **242b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 46, из 2-бром-6-метокси-4-нитроанилина (**242a**) (5 г, 20,24 ммоль; № CAS 16618-66-9) в ДХМ (75 мл) с применением триэтиламина (4,80 мл, 34,4 ммоль), ангидрида трифторуксусной кислоты (4,22 мл, 30,40 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [гель SiO_2 (40 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-50%] N-(2-бром-6-метокси-4-нитрофенил)-2,2,2-трифторацетамида (**242b**) (6,7 г, выход 96%) в виде желтого твердого вещества; МС (ЭР+): 342,90 (M+1).

Стадия 2: Получение 2-амино-7-метокси-5-нитро-1H-индол-3-карбонитрила (**242c**)

Соединение **242c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из N-(2-бром-6-метокси-4-нитрофенил)-2,2,2-трифторацетамида (**242b**) (6,7 г, 19,53 ммоль) в ДМСО (20 мл) с применением малононитрила (1,476 мл, 23,44 ммоль), L-пролина (0,450 г, 3,91 ммоль), CuI (0,372 г, 1,953 ммоль), K_2CO_3 (5,40 г, 39,1 ммоль) и нагреванием при 60°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [гель SiO_2 (40 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-50%] 2-амино-7-метокси-5-нитро-1H-индол-3-карбонитрила

(**242c**) (290 мг, выход 6%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,71 (s, 1H), 7,69 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,91 (s, 2H), 3,99 (s, 3H).

Стадия 3: Получение 8-метокси-6-нитро-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**242d**)

Соединение **242d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 6, из 2-амино-7-метокси-5-нитро-1H-индол-3-карбонитрила (**242c**) (0,28 г, 1,206 ммоль) с применением триметилортоформиата (2,64 мл, 24,12 ммоль), AcOH (0,345 мл, 6,03 ммоль), NH_4OAc (0,465 г, 6,03 ммоль) и нагреванием при 100°C в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки 8-метокси-6-нитро-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**242d**) (245 мг, выход 78%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,73 (s, 1H), 9,05 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,81 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,57 (s, 2H), 4,08 (s, 3H); МС (ЭР+): 260,00 (M+1).

Стадия 4: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метокси-6-нитро-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**242e**)

Соединение **242e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 8-метокси-6-нитро-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**242d**) (0,24 г, 0,926 ммоль) в DMF (7 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,164 мл, 1,111 ммоль), Cs_2CO_3 (0,754 г, 2,315 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 30 мин. Это обеспечило получение после обработки *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метокси-6-нитро-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**242e**) (155 мг, выход 45%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,08 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,83 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,75 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 1,42 (s, 9H); МС (ЭР+): 374,17 (M+1).

Стадия 5: Получение 2-(4-амино-8-метокси-6-нитро-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**242f**)

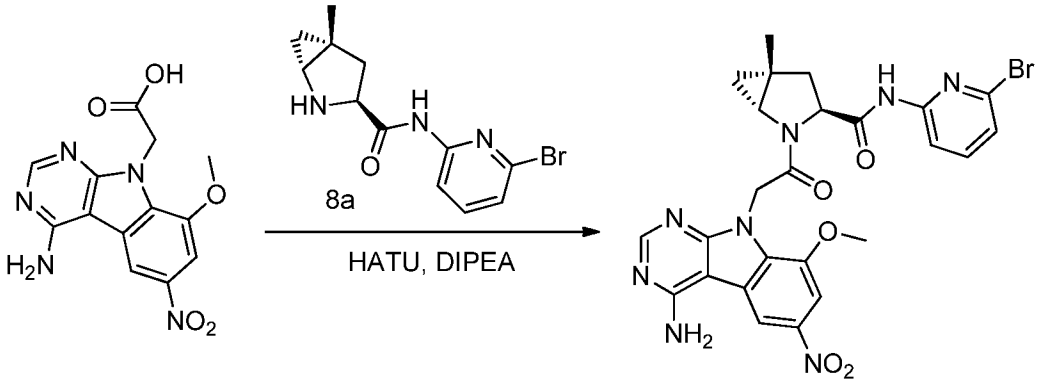
Соединение **242f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метокси-6-нитро-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**242e**) (150 мг, 0,402 ммоль) с применением 20% TFA в ДХМ (2,306 мкл, 6,03 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-8-метокси-6-нитро-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**242f**) (170 мг, выход 98%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,15 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,38 (s, 2H), 7,88 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,04 (s, 3H); МС (ЭР+): 318,10 (M+1).

Стадия 6: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метокси-6-нитро-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**242g**)

Соединение **242g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метокси-6-нитро-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**242f**) (60 мг, 0,139 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (44,3 мг, 0,139 ммоль), HATU (79 мг, 0,209 ммоль), DIPEA (0,121 мл, 0,696 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метокси-6-нитро-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**242g**) (31 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,73 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,15 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,66 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,61 (s,

1H), 8,01 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,86 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,71 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,82 (d, *J* = 17,1 Гц, 1H), 5,57 (d, *J* = 17,0 Гц, 1H), 4,43 (dd, *J* = 8,9, 5,6 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,86 (td, *J* = 6,2, 5,6, 2,2 Гц, 1H), 2,43 – 2,13 (m, 2H), 2,01 – 1,83 (m, 1H), 1,19 – 1,05 (m, 1H), 0,74 – 0,60 (m, 1H); МС (ЭР+): 581,1 (M+1); (ЭС-): 579,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{21}BrN_8O_5.1.75H_2O.0.8HCl$:C, 44,89; H, 3,97; Cl, 4,42; N, 17,45; найдено: C, 44,96; H, 3,81; Cl, 4,49; N, 17,30.

Схема 243



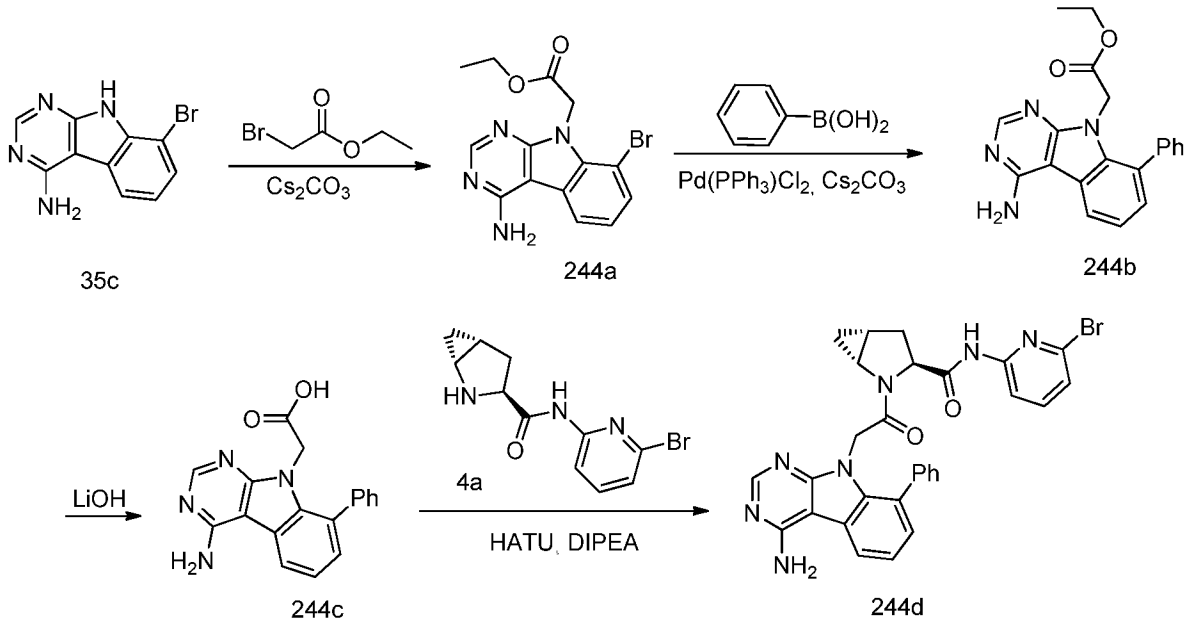
242f

243a

Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метокси-6-нитро-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**243a**)

Соединение **243a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метокси-6-нитро-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**242f**) (60 мг, 0,139 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (46,3 мг, 0,139 ммоль), HATU (79 мг, 0,209 ммоль), DIPEA (0,121 мл, 0,696 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метокси-6-нитро-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**243a**) (49 мг, выход 59%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,74 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,15 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H), 8,79 – 8,42 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,02 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,85 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,70 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,77 (d, *J* = 17,0 Гц, 1H), 5,52 (d, *J* = 17,0 Гц, 1H), 4,39 (dd, *J* = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,63 (dd, *J* = 5,6, 2,3 Гц, 1H), 2,48 – 2,41 (m, 1H), 2,00 (dd, *J* = 13,3, 5,9 Гц, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,11 – 1,00 (m, 1H), 0,90 – 0,77 (m, 1H). МС (ЭР+): 595,1 (M+1); (ES-): 593,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{23}BrN_8O_5$ $1.75H_2O.0.8HCl$:C, 45,77; H, 4,19; Cl, 4,32; N, 17,08; найдено: C, 45,83; H, 3,98; Cl, 4,65; N, 17,07.

Схема 244



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**244d**)

Стадия 1: Получение этил-2-(4-амино-8-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**244a**)

Соединение **244a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 8-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**35c**) (2 г, 7,60 ммоль) в DMF (50 мл) с применением этил-2-бромацетата (1,012 мл, 9,12 ммоль), Cs_2CO_3 (3,72 г, 11,40 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 1,5 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки этил-2-(4-амино-8-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**244a**) (1,35 г, выход 51%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,40 (dd, J = 7,8, 1,0 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 7,9, 1,0 Гц, 1H), 7,54 – 7,43 (m, 2H), 7,22 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,18 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 1,22 (t, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ЭР+): 349,10 (M+1).

Стадия 2: Получение этил-2-(4-амино-8-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**244b**)

Соединение **244b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 62, из этил-2-(4-амино-8-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**244a**) (500 мг, 1,432 ммоль) в диоксане (36 мл) с применением фенилбороновой кислоты (0,262 г, 2,148 ммоль), раствора карбоната цезия (0,700 г, 2,148 ммоль) в воде (4,5 мл), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,201 г, 0,286 ммоль) и нагреванием при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере азота. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), с элюированием с помощью MeOH/EtOAc (1:9) в гексане из 0-75%] этил-2-(4-амино-8-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**244b**) (495 мг, выход 100%) в виде грязно-белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,41 (dd, J = 7,8, 1,2 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 4,9, 1,8 Гц, 3H), 7,40 (s, 2H), 7,37 – 7,30 (m, 3H), 7,17 (dd, J = 7,4, 1,1 Гц, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,89 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 1,05 (t, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ЭР+): 347,20 (M+1).

Стадия 3: Получение 2-(4-амино-8-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**244c**)

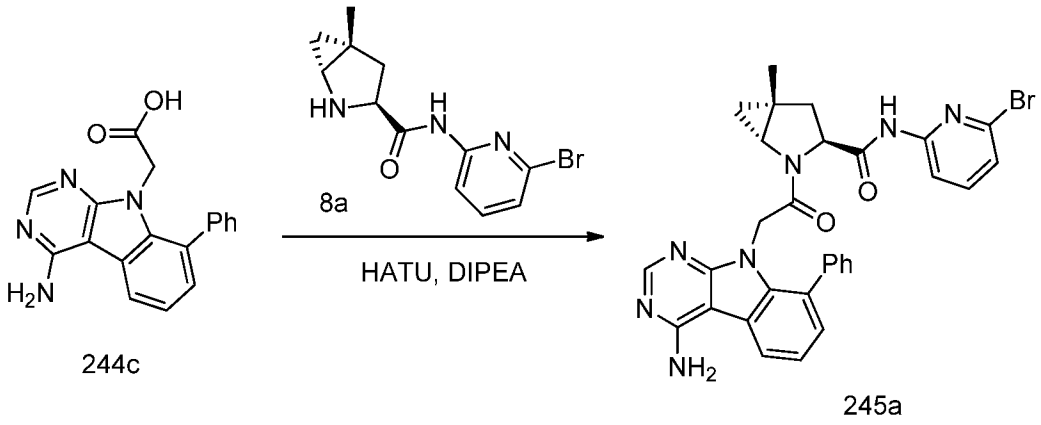
Соединение **244c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из этил-2-(4-амино-8-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**244b**) (300 мг, 0,866 ммоль) в ТГФ (4,5 мл) и метаноле (4,5 мл) с применением 1 н. раствора гидрата гидроксида лития (4,33 мл, 4,33 ммоль) и перемешиванием при к. т. в

течение 19 ч. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-амино-8-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**244c**) (210 мг, выход 76%), которую использовали как таковую для следующей стадии; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,67 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 7,8, 1,2 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,71 – 7,52 (m, 1H), 7,48 (dd, J = 5,0, 2,0 Гц, 3H), 7,43 – 7,24 (m, 4H), 7,17 (dd, J = 7,4, 1,1 Гц, 1H), 4,53 (s, 2H); МС (ЭР+): 319,10 (M+1).

Стадия 4: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**244d**)

Соединение **244d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-8-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**244c**) (0,060 г, 0,188 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (60,1 мг, 0,188 ммоль), HATU (108 мг, 0,283 ммоль), DIPEA (0,164 мл, 0,942 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), DMA80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**244d**) (69 мг, выход 63%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,70 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,72 – 8,59 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,55 (dd, J = 7,9, 1,2 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,60 – 7,37 (m, 5H), 7,37 – 7,19 (m, 3H), 5,28 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,71 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,22 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 3,18 – 3,07 (m, 1H), 2,13 (dd, J = 8,5, 3,4 Гц, 2H), 1,81 – 1,63 (m, 1H), 0,68 – 0,58 (m, 1H), 0,04 – -0,08 (m, 1H). МС (ЭР+): 582,1 (M+1); (ES-): 580,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{29}H_{24}BrN_7O_2$ 1.75H_2O. 0.9HCl :C, 53,85; H, 4,43; Cl, 4,93; N, 15,16; найдено: C, 54,03; H, 4,32; Cl, 5,11; N, 15,11.

Схема 245

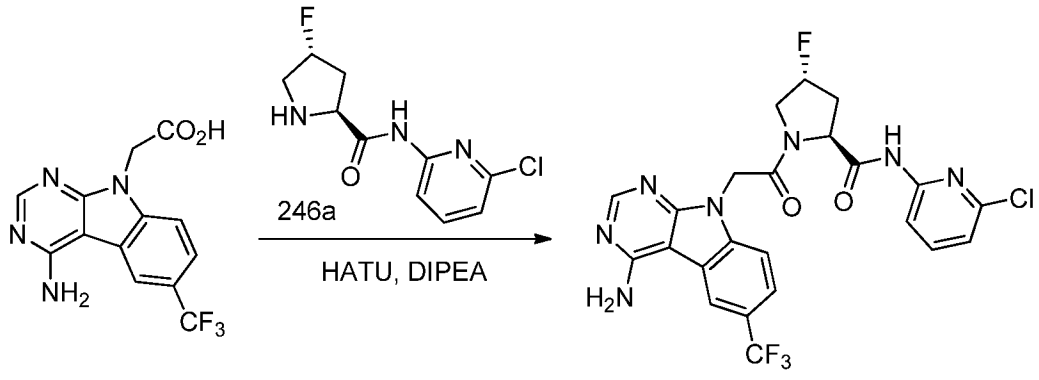


Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**245a**)

Соединение **245a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-8-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**244c**) (60 мг, 0,188 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (62,7 мг, 0,188 ммоль), HATU (108 мг, 0,283 ммоль), DIPEA (0,164 мл, 0,942 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей

очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**245a**) (71 мг, выход 63%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,69 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,63 – 8,41 (m, 4H, 2H D_2O способный к обмену), 8,00 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,68 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,62 – 7,36 (m, 5H), 7,36 – 7,06 (m, 3H), 5,21 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,65 (d, J = 17,5 Гц, 1H), 4,17 (dd, J = 8,8, 6,2 Гц, 1H), 2,95 – 2,81 (m, 1H), 2,35 – 2,17 (m, 1H), 1,88 (dd, J = 13,0, 6,2 Гц, 1H), 1,18 (s, 3H), 0,64 – 0,51 (m, 1H), 0,28 – 0,12 (m, 1H). МС (ЭР+): 596,1(M+1); (ES-): 594,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{30}H_{26}BrN_7O_2$ 1.75H_2O.HCl :C, 54,23; H, 4,63; Cl, 5,34; N, 14,76; найдено: C, 54,38; H, 4,44; Cl, 5,04; N, 14,68.

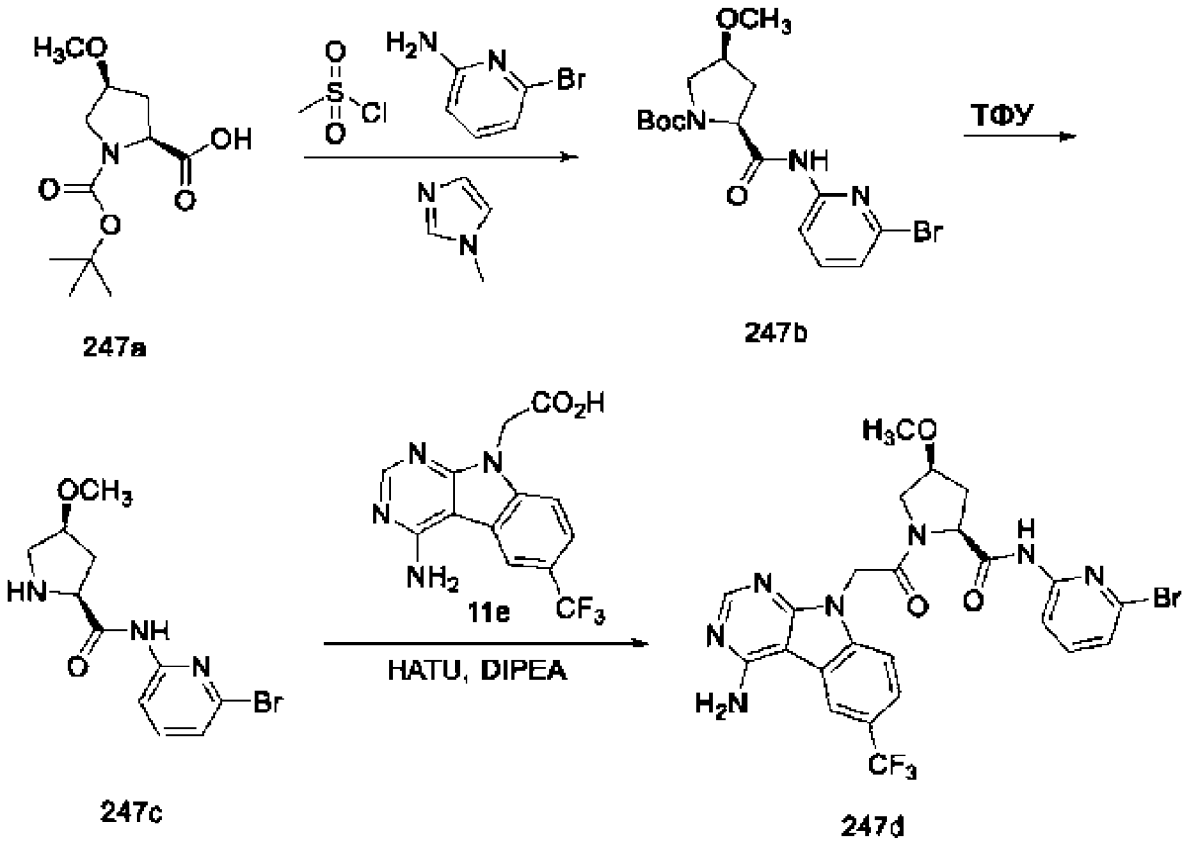
Схема 246



Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**246b**)

Соединение **246b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли HCl 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**11e**) (50 мг, 0,144 ммоль), в DMF (1 мл) с применением соли TFA (2S,4R)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**246a**) (51,6 мг, 0,144 ммоль; получено согласно процедуре, указанной Wiles, Jason A. et al. международной заявке PCT (2017), WO 2017035351 A1 20170302,), HATU (82 мг, 0,216 ммоль), DIPEA (0,126 мл, 0,721 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**246b**) (51 мг, выход 66%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 11,37 и 10,97 (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,01 (s, 1H), 8,86 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,67 и 8,64 (2s, 1H), 8,22 – 7,71 (m, 4H), 7,30 и 7,19 (2d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,76 – 5,01 (m, 3H), 4,62 (dd, J = 9,6, 7,4 Гц, 1H), 4,33 (dd, J = 22,2, 12,5 Гц, 1H), 4,09 (ddd, J = 38,3, 12,5, 3,2 Гц, 1H), 2,65 – 2,54 (m, 1H), 2,31 – 2,02 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,61, -175,54. МС (ЭР+): 536,2 (M+1); (ES-): 534,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{23}H_{18}ClF_4N_7O_2$ 2H_2O.0.95HCl : C, 45,54; H, 3,81; Cl, 11,40; N, 16,16; найдено: C, 45,53; H, 3,72; Cl, 11,16; N, 15,83.

Схема 247



Получение (2S,4S)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**247d**)

Стадия 1: Получение (2S,4S)-*трет*-бутил-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (**247b**)

Соединение **247b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 53, из (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**247a**) (0,5 г, 2,039 ммоль; № CAS 83623-93-2) в ДХМ (15 мл) с применением 1-метил-1H-имидазола (0,406 мл, 5,10 ммоль), метансульфонилхлорида (0,189 мл, 2,446 ммоль), 6-бромпиридин-2-амина (0,353 г, 2,039 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки (2S,4S)-*трет*-бутил-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (**247b**) (681 мг, выход 83%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,68 (d, *J* = 27,7 Гц, 1H), 8,09 (q, *J* = 11,2, 10,0 Гц, 1H), 7,75 (q, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,34 (q, *J* = 8,5, 7,9 Гц, 1H), 3,96 (t, *J* = 5,7 Гц, 1H), 3,70 – 3,59 (m, 1H), 3,30 – 3,15 (m, 4H), 2,43 (d, *J* = 17,1 Гц, 1H), 1,96 – 1,75 (m, 1H), 1,33 (d, *J* = 42,4 Гц, 9H).

Стадия 2: Получение (2S,4S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**247c**)

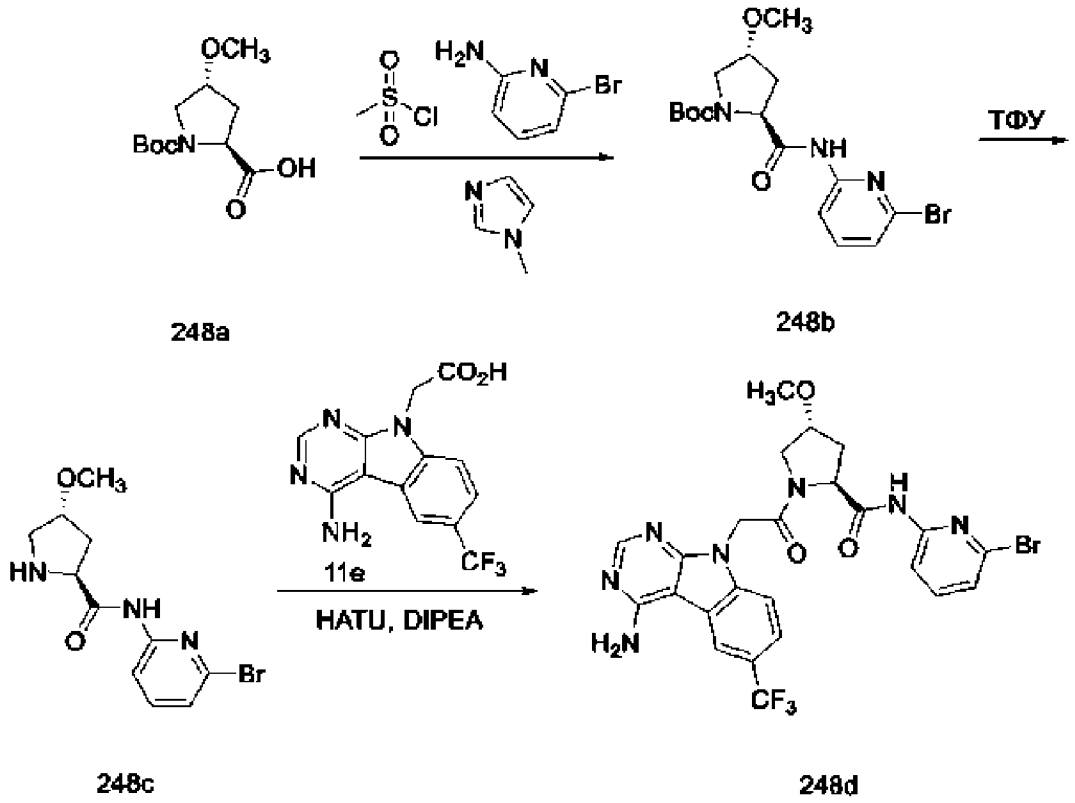
Соединение **247c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из (2S,4S)-*трет*-бутил-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (**247b**) (670 мг, 1,674 ммоль) в ДХМ (9 мл) с применением TFA (0,903 мл, 11,72 ммоль) и перемешиванием в течение ночи при к. т. Это обеспечило

получение после обработки соли TFA (2S,4S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**247c**) (0,96 г, выход 98%) в виде бледно желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,42 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,82 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,45 (dd, *J* = 7,6, 3,1 Гц, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,08 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 3,50 – 3,31 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,63 – 2,54 (m, 1H), 2,20 (dd, *J* = 13,5, 4,7 Гц, 1H); МС (ЭР+): 300,00 (M+1).

Стадия 3: Получение (2S,4S)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**247d**)

Соединение **247d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA (2S,4S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**247c**) (84 мг, 0,144 ммоль) в DMF (1 мл) с применением соли HCl 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**11e**) (50 мг, 0,144 ммоль), HATU (82 мг, 0,216 ммоль), DIPEA (0,151 мл, 0,865 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4S)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**247d**) (55 мг, выход 64%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 11,07 и 10,55 (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,98 (s, 1H), 8,74 – 8,47 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,18 – 7,91 (m, 2H), 7,91 – 7,76 (m, 1H), 7,70 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,40 и 7,33 (2d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,61 – 5,40 (m, 2H), 4,51 (dd, *J* = 9,1, 5,1 Гц, 1H), 4,21 – 4,08 (m, 2H), 3,85 (q, *J* = 6,4 Гц, 1H), 3,30 и 3,15 (2s, 3H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,12 – 1,96 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -58,53. МС (ЭР+): 592,1 (M+1), 614,1 (M+Na); (ES-): 590,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{21}BrF_3N_7O_3$ 1.5H_2O.1.15HCl.:C, 43,59; H, 3,83; Cl, 6,17; N, 14,83; найдено: C, 43,64; H, 3,61; Cl, 6,14; N, 14,50.

Схема 248



Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**248d**)

Стадия 1: Получение (2S,4R)-*трет*-бутил-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (**248b**)

Соединение **248b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 53, из (2S,4R)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-метоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (**248a**) (0,5 г, 2,039 ммоль; № CAS 83624-01-05) в ДХМ (15 мл) с применением 1-метил-1H-имидазола (0,406 мл, 5,10 ммоль), метансульфонилхлорида (0,189 мл, 2,446 ммоль), 6-бромпиридин-2-амина (0,353 г, 2,039 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки (2S,4R)-*трет*-бутил-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (**248b**) (730 мг, выход 89%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,97 (d, J = 18,3 Гц, 1H), 8,10 (dd, J = 14,4, 8,1 Гц, 1H), 7,76 (q, J = 8,2 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 4,39 (q, J = 8,2 Гц, 1H), 3,96 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 3,45 (q, J = 3,5 Гц, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,39 – 2,23 (m, 1H), 1,93 (ddd, J = 13,4, 8,6, 4,9 Гц, 1H), 1,32 (d, J = 42,4 Гц, 9H); МС (ЭР+): 400,10 (M+1).

Стадия 2: Получение (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**248c**)

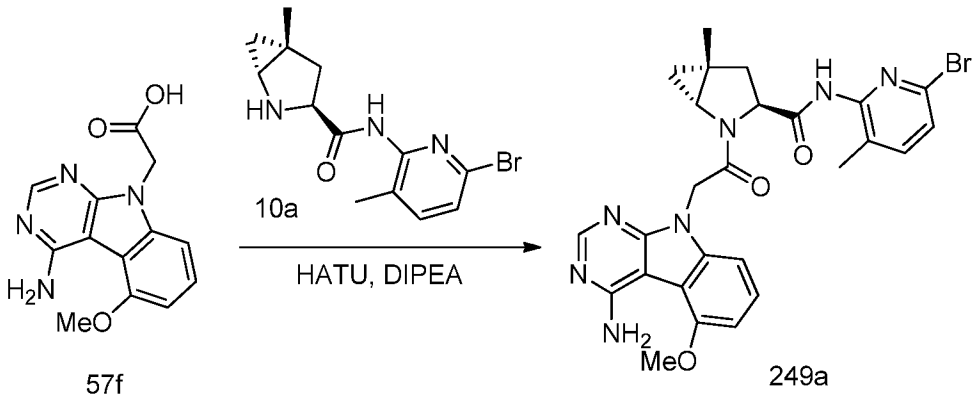
Соединение **248c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из (2S,4R)-*трет*-бутил-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (**248b**) (720 мг, 1,799 ммоль) в ДХМ (10 мл) с применением TFA (0,970 мл, 12,59 ммоль) и перемешиванием в течение ночи при к. т. Это обеспечило получение после обработки соли TFA (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**248c**) (1,05 г, выход 100%) в виде бледно-желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,44 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,82 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 7,8, 0,7 Гц, 1H),

4,50 – 4,38 (m, 1H), 4,18 – 4,10 (m, 1H), 3,42 – 3,32 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,65 (dd, *J* = 13,7, 7,1 Гц, 1H), 2,07 – 1,93 (m, 1H); МС (ЭР+): 300,0 (M+1).

Стадия 3: Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**248d**)

Соединение **248d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**248c**) (84 мг, 0,144 ммоль) в DMF (1 мл) с применением соли HCl 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**11e**) (50 мг, 0,144 ммоль), HATU (82 мг, 0,216 ммоль), DIPEA (0,151 мл, 0,865 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-2-карбоксамида (**248d**) (57 мг, выход 67%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 11,34 и 10,91 (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,00 (s, 1H), 8,77 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,65 и 8,61 (2s, 1H), 8,20 и 7,99 (2d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,94 – 7,79 (m, 2H), 7,69 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,42 и 7,30 (2d, 1H), 5,61 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 5,45 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 4,52 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,27 – 4,13 (m, 1H), 4,07 – 3,94 (m, 2H), 3,36 и 3,26 (2s, 3H), 2,40 – 2,29 (m, 1H), 2,11 – 1,94 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,57. МС (ЭС+): 592,1 (M+1), (ЭР-): 590,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{21}BrF_3N_7O_3$ 1.75H_2O.1.1HCl :C, 43,41; H, 3,89; Cl, 5,87; N, 14,77; найдено: C, 43,38; H, 3,60; Cl, 5,84; N, 14,60.

Схема 249

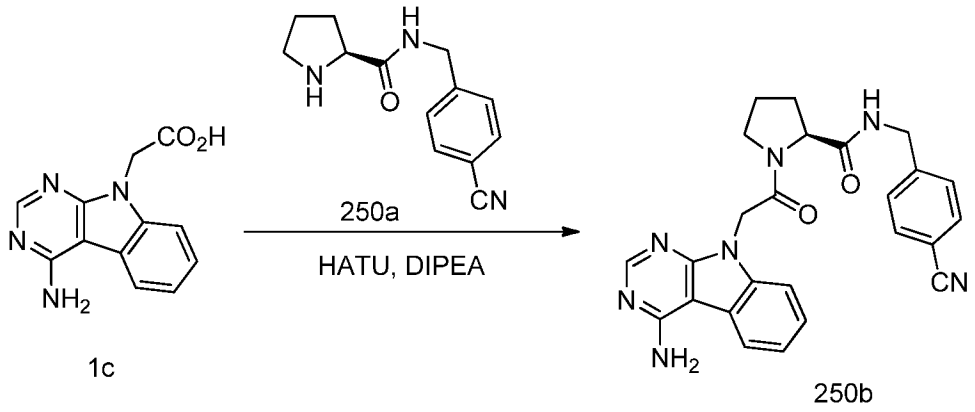


Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-5-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**249a**)

Соединение **249a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-5-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**57f**) (60 мг, 0,155 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**10a**) (53,8 мг, 0,155 ммоль), HATU (89 мг, 0,233 ммоль), DIPEA (0,135 мл, 0,777 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-

амино-5-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**249a**) (52 мг, выход 59%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,31 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,57 (s, 1H), 8,56 – 8,48 (m, 2H, D_2O способный к обмену), 8,41 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,04 (dd, J = 8,7, 2,3 Гц, 1H), 5,63 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,42 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,36 (dd, J = 9,3, 5,4 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,69 (dd, J = 5,6, 2,4 Гц, 1H), 2,63 – 2,53 (m, 1H), 2,09 – 2,00 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,09 – 1,01 (m, 1H), 1,01 – 0,90 (m, 1H); МС (ЭР+): 564,1 (M+1); (ЭС-): 562,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{26}H_{26}BrN_7O_3$ 1.5H_2O.HCl.:C, 49,73; H, 4,82; Cl, 5,65; N, 15,61; найдено: C, 49,92; H, 4,81; Cl, 5,80; N, 15,54.

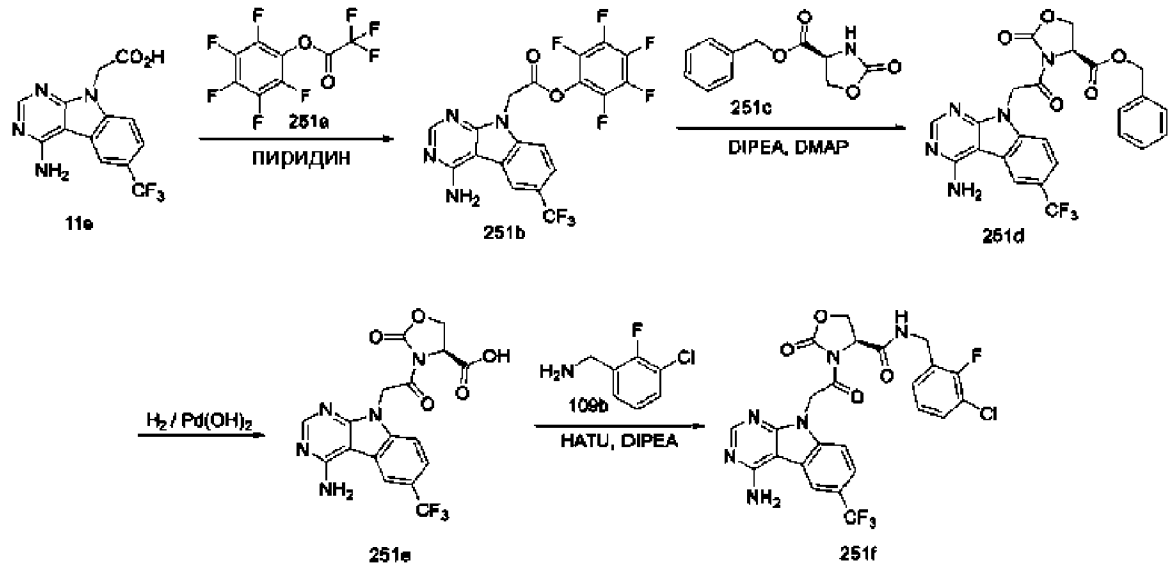
Схема 250



Получение (S)-1-(2-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(4-цианобензил)пирролидин-2-карбоксамида (**250b**)

Соединение **250b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**1c**) (75 мг, 0,211 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (S)-N-(4-цианобензил)пирролидин-2-карбоксамида (**250a**) (55,9 мг, 0,211 ммоль; № CAS 182291-72-1), HATU (89 мг, 0,233 ммоль), DIPEA (136 мг, 1,053 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 6%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (S)-1-(2-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(4-цианобензил)пирролидин-2-карбоксамида (**250b**) (55 мг, выход 58%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,70 – 8,40 (m, 5H, 3H D_2O способный к обмену), 7,68 (td, J = 5,2, 4,5, 2,4 Гц, 1H), 7,56 – 7,44 (m, 2H), 7,39 (qd, J = 7,6, 3,9 Гц, 2H), 7,27 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,46 – 4,13 (m, 3H), 3,94 – 3,78 (m, 1H), 3,78 – 3,67 (m, 1H), 2,23 – 1,64 (m, 4H); МС (ЭР+): 454 (M+1); (ЭС-): 452 (M-1); IR 2233 (см$^{-1}$) анализ рассчитан для $C_{25}H_{23}N_7O_2$.1.05HCl.3.5H_2O: C, 54,12; H, 5,64; Cl, 6,71; N, 17,67; найдено: C, 54,43; H, 5,27; Cl, 6,90; N, 17,37.

Схема 251



Получение (S)-3-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-оксооксазолидин-4-карбоксамида (**251f**)

Стадия 1: Получение перфторфенил-2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**251b**)

В перемешиваемый раствор соли TFA 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**11e**) (500 мг, 1,179 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли пиридин (0,200 мл, 2,475 ммоль), затем пентафторфенила трифторацетат (**251a**) (0,253 мл, 1,473 ммоль; № CAS 14533-84-7) и перемешивали в течение 45 мин. при к. т. Реакционную смесь разбавляли этил-ацетатом (50 мл), промывали 0,1 н. водным раствором HCl (2 x 30 мл), 5% водным раствором $NaHCO_3$ (1 x 30 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением перфторфенил-2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**251b**) (475 мг, выход 85%) в виде белого твердого вещества и использовали как таковой для следующей стадии; МС (ЭР+): 477,10 (M+1).

Стадия 2. Получение (S)-бензил-3-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-2-оксооксазолидин-4-карбоксилата (**251d**)

В перемешиваемый раствор (S)-бензил-2-оксооксазолидин-4-карбоксилата (**251c**) (218 мг, 0,987 ммоль; № CAS 203736-21-4) в сухом DMF (1 мл) добавляли DIPEA (0,345 мл, 1,974 ммоль), DMAP (12,06 мг, 0,099 ммоль), затем перфторфенил-2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетат (**251b**) (470 мг, 0,987 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью этил-ацетата (50 мл), промывали 0,1 н. водным раствором HCl (2 x 30 мл), 5% водным раствором $NaHCO_3$ (1 x 30 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-50%] с получением (S)-бензил 3-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-2-оксооксазолидин-4-карбоксилата (**251d**) (140 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,84 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,69 (d, J = 1,1 Гц, 2H), 7,63 (s, 2H), 7,32 (s, 5H), 5,92 (d, J = 18,6 Гц,

1H), 5,74 (d, *J* = 18,6 Гц, 1H), 5,17 (s, 2H), 5,06 (dd, *J* = 9,4, 3,7 Гц, 1H), 4,78 (t, *J* = 9,3 Гц, 1H), 4,64 (dd, *J* = 9,2, 3,7 Гц, 1H); МС (ЭР+): 514,10 (M+1).

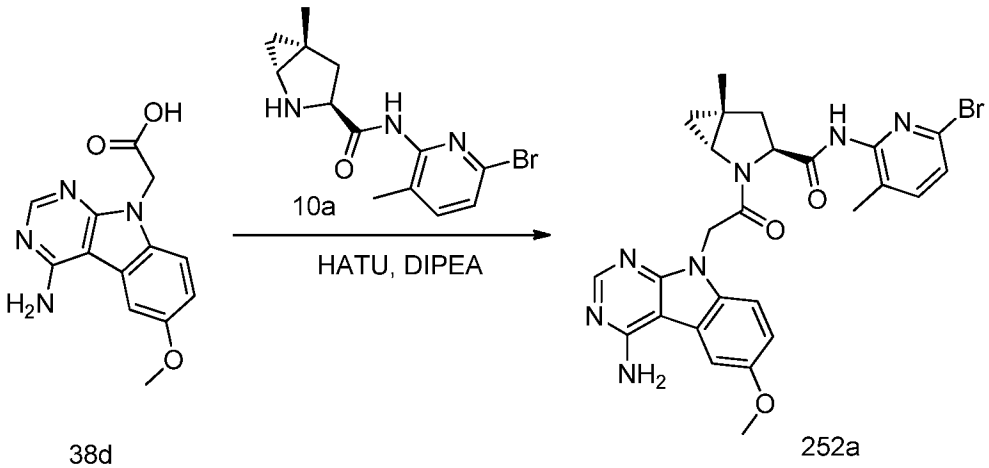
Стадия 3: Получение (S)-3-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-2-оксооксазолидин-4-карбоновой кислоты (**251e**)

Соединение **251e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 45, из (S)-бензил 3-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-2-оксооксазолидин-4-карбоксилата (**251d**) (135 мг, 0,263 ммоль) в MeOH (30 мл) с применением гидроксида палладия на угле (36,9 мг, 0,053 ммоль) в атмосфере водорода (баллон) в течение 2 ч. при к. т. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением (S)-3-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-2-оксооксазолидин-4-карбоновой кислоты (**251e**) (0,070 г, выход 63%) в виде грязно-белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,84 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,1 Гц, 2H), 7,62 (s, 2H), 5,89 (d, *J* = 18,6 Гц, 1H), 5,74 (d, *J* = 18,7 Гц, 1H), 4,90 – 4,80 (m, 1H), 4,75 (t, *J* = 9,1 Гц, 1H), 4,56 (dd, *J* = 8,9, 3,3 Гц, 1H); МС (ЭР+): 424,10 (M+1).

Стадия 4: Получение (S)-3-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-оксооксазолидин-4-карбоксамида (**251f**)

Соединение **251f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из (S)-3-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-2-оксооксазолидин-4-карбоновой кислоты (**251e**) (30 мг, 0,071 ммоль) в DMF (1 мл) с применением (3-хлор-2-фторфенил)метанамина (**109b**) (8,91 мкл, 0,071 ммоль; № CAS 182291-72-1), HATU (40,4 мг, 0,106 ммоль), DIPEA (0,037 мл, 0,213 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (30 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (S)-3-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-оксооксазолидин-4-карбоксамида (**251f**) (12 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,99 – 8,92 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,42 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 7,81 (q, *J* = 8,7 Гц, 2H), 7,48 – 7,36 (m, 1H), 7,21 – 7,11 (m, 1H), 7,00 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 6,01 – 5,73 (m, 2H), 4,86 (dd, *J* = 9,3, 3,6 Гц, 1H), 4,73 (t, *J* = 9,1 Гц, 1H), 4,37 (dt, *J* = 15,1, 4,3 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -58,50, -121,33. МС (ЭС+): 565,1(M+1); (ЭС-): 563,0 (M-1).

Схема 252

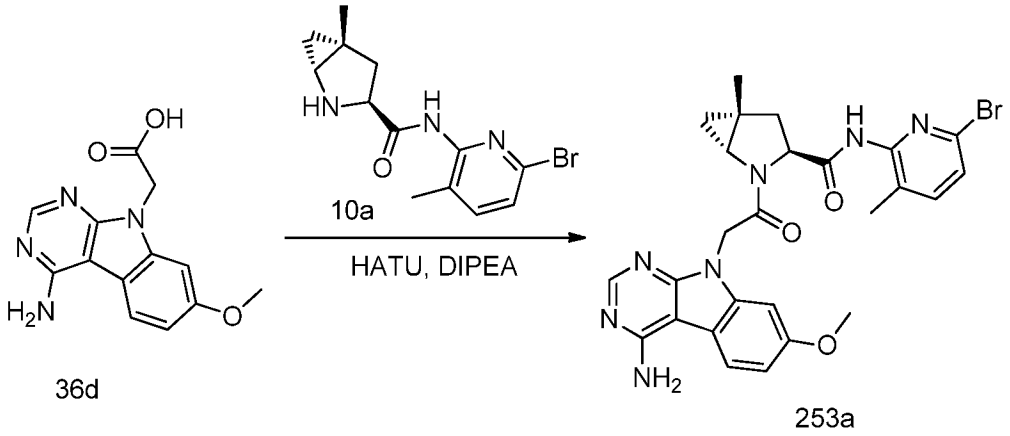


38d 252a

Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**252a**)

Соединение **252a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**38d**) (60 мг, 0,155 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**10a**) (53,8 мг, 0,155 ммоль), HATU (89 мг, 0,233 ммоль), DIPEA (0,135 мл, 0,777 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**252a**) (50 мг, выход 57%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,29 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,63 – 8,45 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,06 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,15 (dd, J = 8,9, 2,4 Гц, 1H), 5,64 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,37 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,36 (dd, J = 9,2, 5,2 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,65 (dd, J = 5,4, 2,4 Гц, 1H), 2,60 – 2,54 (m, 1H), 2,09 – 2,03 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,08 – 1,00 (m, 1H), 1,00 – 0,93 (m, 1H). МС (ЭР+): 564,1 (M+1); (ES-): 562,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{26}H_{26}BrN_7O_3$ 1.75H_2O.HCl.: C, 49,38; H, 4,86; Cl, 5,61; N, 15,50; найдено: C, 49,41; H, 4,63; Cl, 5,39; N, 15,43.

Схема 253

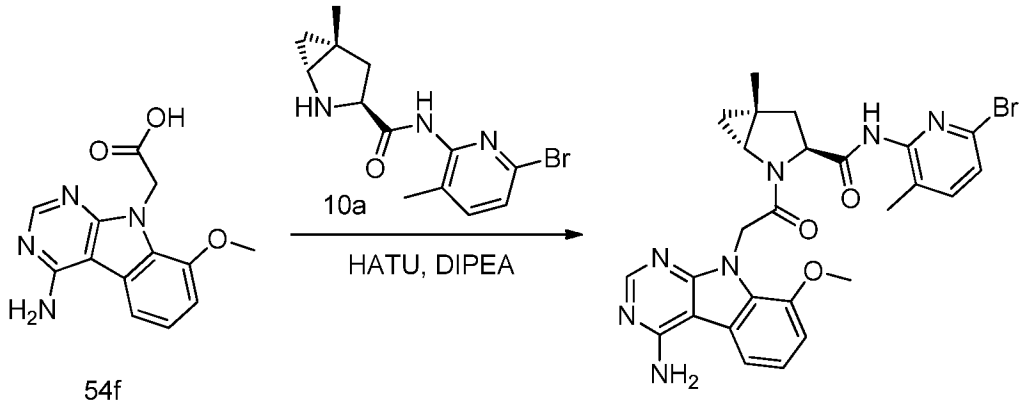


Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**253a**)

Соединение **253a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**36d**) (60 мг, 0,155 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**10a**) (53,8 мг, 0,155 ммоль), HATU (89 мг, 0,233 ммоль), DIPEA (0,135 мл, 0,777 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-

амино-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**253a**) (46 мг, выход 53%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,31 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,67 – 8,46 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,42 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,05 (dd, J = 8,7, 2,2 Гц, 1H), 5,63 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,42 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,36 (dd, J = 9,3, 5,4 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,69 (dd, J = 5,6, 2,4 Гц, 1H), 2,61 – 2,53 (m, 1H), 2,04 (dd, J = 13,5, 5,7 Гц, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,12 – 0,98 (m, 1H), 0,98 – 0,90 (m, 1H). МС (ЭС+): 564,2 (M+1); (ЭС-): 562,2 (M-1); анализ рассчитан для $C_{26}H_{26}BrN_7O_3$ 1.5H_2O.HCl :C, 49,73; H, 4,82; Cl, 5,65; N, 15,61; найдено: C, 49,88; H, 4,80; Cl, 5,77; N, 15,66.

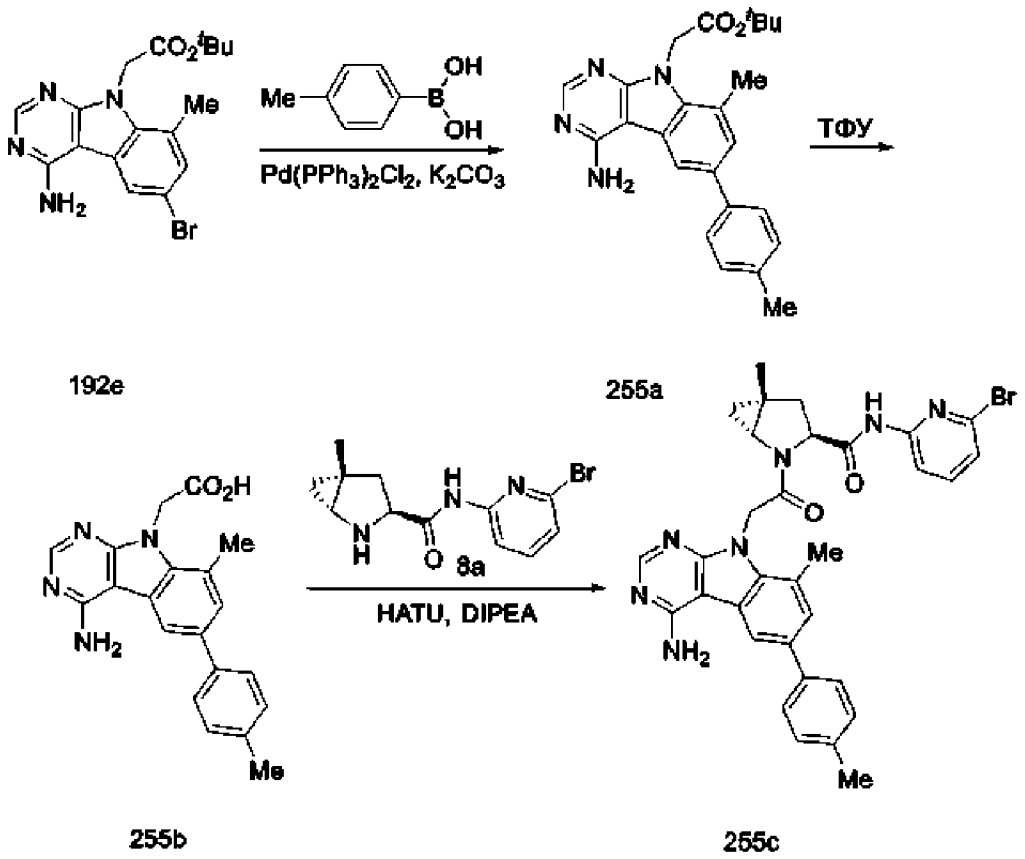
Схема 254



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**254a**)

Соединение **254a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**54f**) (60 мг, 0,155 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**10a**) (53,8 мг, 0,155 ммоль), HATU (89 мг, 0,233 ммоль), DIPEA (0,135 мл, 0,777 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**254a**) (55 мг, выход 63%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,28 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,69 – 8,54 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,10 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 5,77 (d, J = 17,0 Гц, 1H), 5,56 (d, J = 16,9 Гц, 1H), 4,37 (dd, J = 9,1, 5,3 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,60 (dd, J = 5,6, 2,4 Гц, 1H), 2,60 – 2,55 (m, 1H), 2,10 – 2,03 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,14 – 1,04 (m, 1H), 0,92 – 0,78 (m, 1H). МС (ЭС+): 564,1 (M+1); (ЭС-): 562,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{26}H_{26}BrN_7O_3$ 1.5H_2O.HCl : C, 49,73; H, 4,82; Cl, 5,65; N, 15,61; найдено: C, 49,71; H, 4,81; Cl, 5,55; N, 15,62.

Схема 255



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(р-толил)-9Н-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**255c**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-6-(п-толил)-9Н-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**255a**)

Соединение **255a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 59, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-бром-8-метил-9Н-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**192e**) (300 мг, 0,767 ммоль) в диоксане (4 мл) с применением *п*-толилбороновой кислоты (156 мг, 1,150 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорида (53,8 мг, 0,077 ммоль), 3,3 М раствора карбоната калия (0,697 мл, 2,300 ммоль) и перемешиванием при 100°C в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-3%] *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-6-(р-толил)-9Н-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**255a**) (190 мг, выход 62%) в виде белого твердого вещества; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,44 (d, J = 1,7 Гц, 1Н), 8,30 (s, 1Н), 7,78 (s, 1Н), 7,76 (s, 1Н), 7,48 (d, J = 1,7 Гц, 1Н), 7,42 (s, 2Н), 7,30 (s, 1Н), 7,27 (s, 1Н), 5,35 (s, 2Н), 2,69 (s, 3Н), 2,36 (s, 3Н), 1,44 (s, 9Н); МС (ЭР+): 403 (М+1), (ЭР-): 401 (М-1).

Стадия 2: Получение 2-(4-амино-8-метил-6-(а-толил)-9Н-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**255b**)

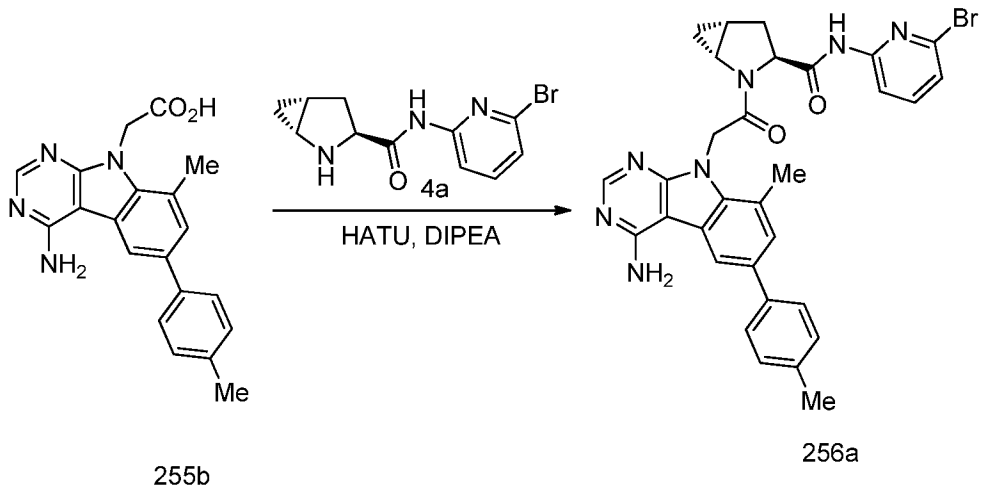
Соединение **255b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-6-(п-толил)-9Н-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**255a**) (190 мг, 0,472 ммоль) в ДХМ (5 мл) с применением TFA (538 мг, 4,72 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение

после обработки соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(р-толил)-9Н-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**255b**) (250 мг); ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,77 – 8,51 (m, 4H), 7,77 (d, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 5,47 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -74,46; МС (ЭР+): 347 (М+1), (ЭР-): 345 (М-1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(р-толил)-9Н-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**255c**)

Соединение **255c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(п-толил)-9Н-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**255b**) (75 мг, 0,163 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (54,2 мг, 0,163 ммоль), HATU (74,3 мг, 0,195 ммоль), DIPEA (105 мг, 0,814 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(р-толил)-9Н-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**255c**) (65 мг, выход 64%) в виде белого твердого вещества; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,84 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,72 (bs, 2H, D_2O способный к обмену), 8,62 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,81 - 7,65 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,38 - 7,21 (m, 3H), 5,87 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 5,61 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,40 (dd, J = 9,0, 6,2 Гц, 1H), 3,74 - 3,67 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,49 - 2,43 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,99 (dd, J = 13,3, 6,1 Гц, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,03 (t, J = 5,5 Гц, 1H), 0,85 (dd, J = 5,6, 2,4 Гц, 1H); МС (ЭР+) 624/626 (М+1), (ES-) 622/624 (М-1); анализ рассчитан для $C_{32}H_{30}BrN_7O_2$.1.1HCl.2.25H_2O: C, 54,50; H, 5,09; Cl, 5,53; N, 13,90; найдено: C, 54,21; H, 5,00; Cl, 5,39; N, 13,87.

Схема 256

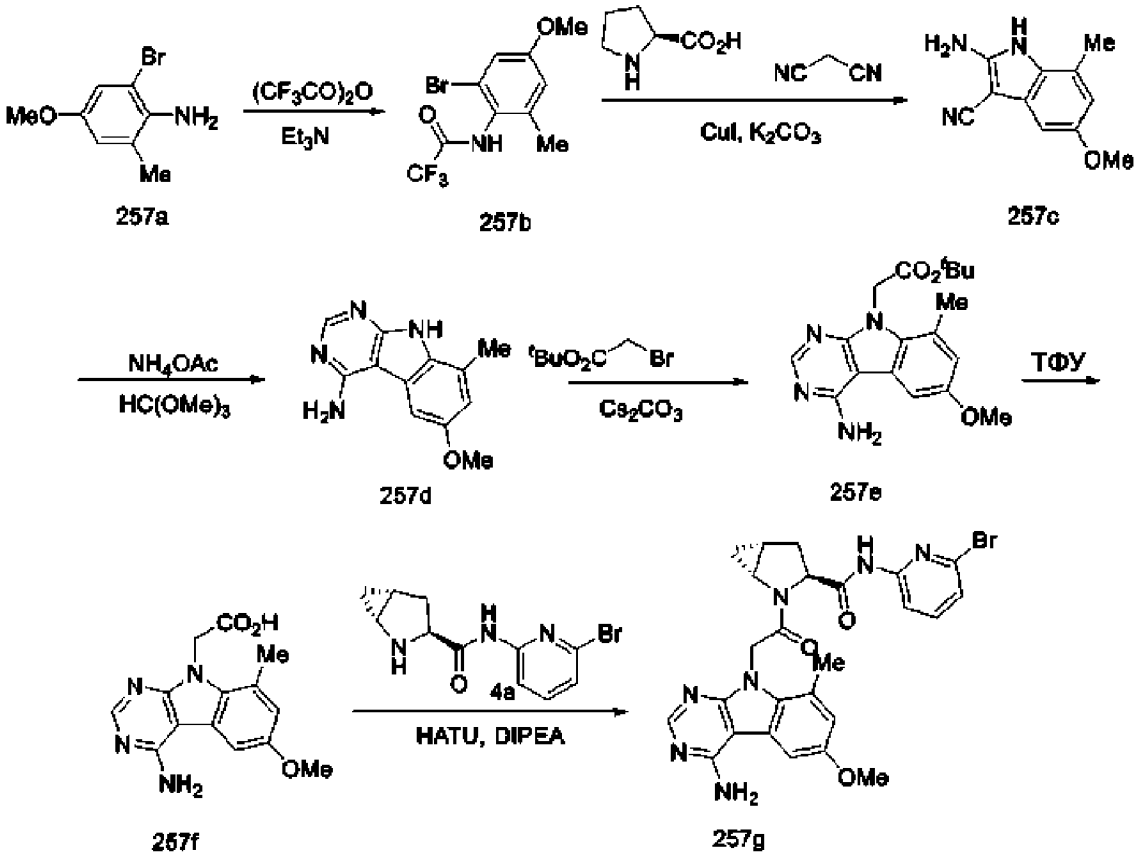


Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(р-толил)-9Н-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**256a**)

Соединение **256a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(п-толил)-9Н-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**255b**) (75 мг, 0,163 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**)

(51,9 мг, 0,163 ммоль), HATU (74,3 мг, 0,195 ммоль), DIPEA (105 мг, 0,814 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(п-толил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**256a**) (70 мг, выход 70%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,83 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,80 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,63 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,81 – 7,66 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,37 – 7,21 (m, 3H), 5,93 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,64 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,43 (dd, J = 9,1, 5,7 Гц, 1H), 3,98 – 3,87 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,42 – 2,29 (m, 4H), 2,29 – 2,12 (m, 1H), 2,00 – 1,81 (m, 1H), 1,17 – 0,99 (m, 1H), 0,79 – 0,60 (m, 1H); МС (ЭР+): 610/612 (M+1), (ЭР-): 608/610 (M-1); анализ рассчитан для $C_{31}H_{28}BrN_7O_2$.1.15 HCl.1.75 H_2O: C, 54,44; H, 4,81; Cl, 5,96; N, 14,34; найдено: C, 54,27; H, 4,91; Cl, 5,93; N, 14,46.

Схема 257



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-метокси-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**257g**)

Стадия 1: Получение N-(2-бром-4-метокси-6-метилфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**257b**)

Соединение **257b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 46, из 2-бром-4-метокси-6-метиланилина (**257a**) (5,00 г, 23,14 ммоль; № CAS 1100394-71-5) в ДХМ (25 мл) с применением триэтиламина (3,98 г, 39,3 ммоль), раствора ангидрида трифторуксусной кислоты (7,29 г, 34,7 ммоль) в ДХМ (5 мл) и

перемешиванием при к. т. в течение 1 ч. Это обеспечило получение после обработки N-(2-бром-4-метокси-6-метилфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**257b**) (7,05 г, выход 98%) в виде фиолетового твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,02 (s, 1H), 7,17 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,96 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -74,07; МС (ЭР-): 310/312 (M-1).

Стадия 2: Получение 2-амино-5-метокси-7-метил-1H-индол-3-карбонитрила (**257c**)

Соединение **257c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из N-(2-бром-4-метокси-6-метилфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**257b**) (7,05 г, 22,59 ммоль) в ДМСО (20 мл) с применением малононитрила (1,791 г, 27,1 ммоль), L-пролина (0,520 г, 4,52 ммоль), CuI (0,430 г, 2,259 ммоль), раствора K_2CO_3 (6,24 г, 45,2 ммоль) в воде (20 мл) и нагреванием при 60°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки [гель SiO_2 (40 г), MeOH в ДХМ из 0-6%] 2-амино-5-метокси-7-метил-1H-индол-3-карбонитрила (**257c**) (2,72 г, выход 60%) в виде бледно-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,57 (s, 1H), 6,51 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,43 (s, 2H), 6,35 (dd, J = 2,4, 0,9 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); МС (ЭР+): 202 (M+1), (ЭР-): 200 (M-1).

Стадия 3: Получение 6-метокси-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**257d**)

Соединение **257d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 29, из 2-амино-5-метокси-7-метил-1H-индол-3-карбонитрила (**257c**) (2,72 г, 13,52 ммоль) с применением NH_4OAc (3,13 г, 40,6 ммоль), $HC(OMe)_3$ (7,17 г, 67,6 ммоль) и нагреванием при 90°C в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки 6-метокси-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**257d**) (2,97 г, выход 96%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,64 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,67 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,79 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,48 (s, 3H); МС (ЭР+): 229 (M+1), (ЭР-): 227 (M-1).

Стадия 4: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-6-метокси-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**257e**)

Соединение **257e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 6-метокси-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**257d**) (2,00 г, 8,76 ммоль) в DMF (15 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (1,880 г, 9,64 ммоль), Cs_2CO_3 (5,71 г, 17,52 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [гель SiO_2 (40 г), метанол в ДХМ из 0-4%] *трет*-бутил-2-(4-амино-6-метокси-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**257e**) (1,37 г, выход 46%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,25 (s, 1H), 7,71 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,30 (s, 2H), 6,79 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

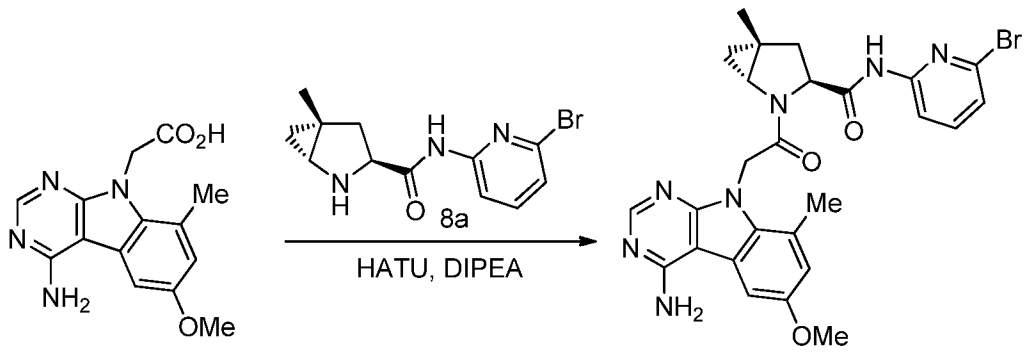
Стадия 5: Получение 2-(4-амино-6-метокси-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**257f**)

Соединение **257f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-метокси-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**257e**) (1,00 г, 2,92 ммоль) в ДХМ (10 мл) с применением TFA (3,33 г, 29,2 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-6-метокси-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**257f**) (1,51 г); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,82 (s, 2H), 8,61 (s, 1H), 7,87 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,65 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -74,55; МС (ЭР+): 287 (M+1), (ЭР-): 285 (M-1).

Стадия 6: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-метокси-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**257g**)

Соединение **257g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-метокси-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**257f**) (125 мг, 0,312 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (99 мг, 0,312 ммоль), HATU (142 мг, 0,375 ммоль), DIPEA (202 мг, 1,561 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-метокси-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**257g**) (116 мг, выход 68%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,82 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,69 (bs, 2H, D_2O способный к обмену), 8,58 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 5,88 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 5,60 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,42 (dd, J = 9,1, 5,7 Гц, 1H), 3,96 - 3,87 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,42 – 2,28 (m, 1H), 2,25 – 2,12 (m, 1H), 2,00 – 1,83 (m, 1H), 1,13 – 0,99 (m, 1H), 0,71 – 0,62 (m, 1H); МС (ЭР+): 550/552 (M+1), (ЭР-): 548/550 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{24}BrN_7O_3$.HCl.2.5H_2O: C, 47,52; H, 4,79; Cl, 5,61; N, 15,52; найдено: C, 47,55; H, 4,64; Cl, 5,61; N, 15,28.

Схема 258



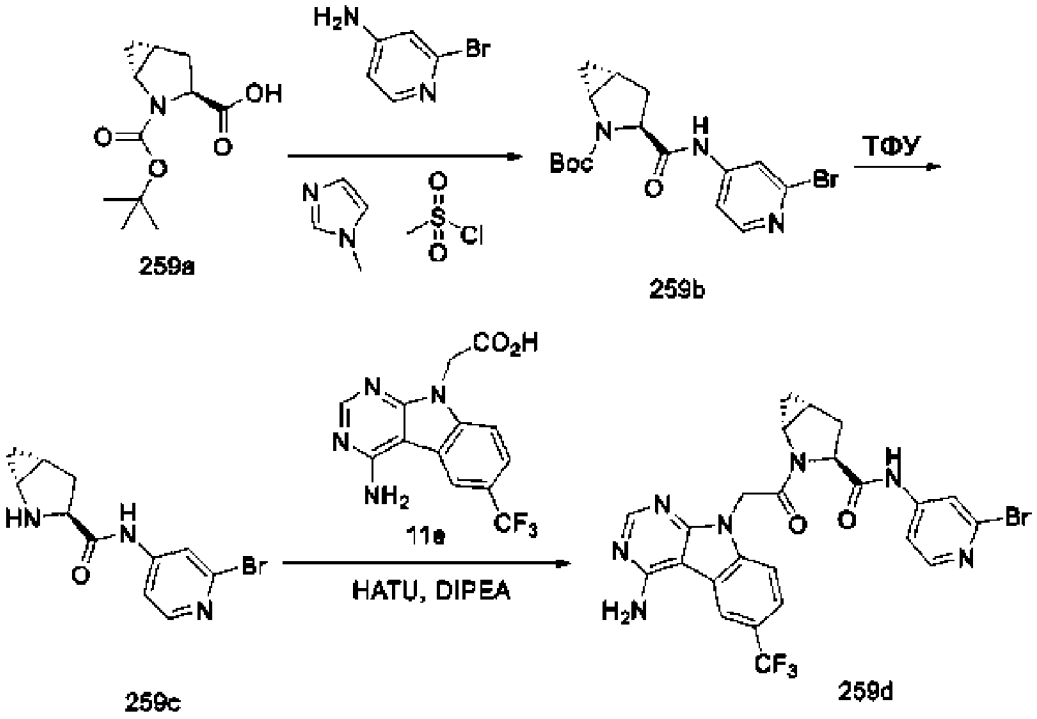
257f 258a

Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-метокси-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**258a**)

Соединение **258a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-метокси-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**257f**) (125 мг, 0,312 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (104 мг, 0,312 ммоль), HATU (142 мг, 0,375 ммоль), DIPEA (202 мг, 1,561 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-метокси-8-

метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**258a**) (131 мг, выход 74%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,83 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,67 (bs, 2H, D_2O способный к обмену), 8,58 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 5,84 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,57 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,38 (dd, J = 9,0, 6,2 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,72 - 3,66 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,49 - 2,39 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,01 (m, 1H), 0,83 (m, 1H); МС (ЭР+): 564/566 (M+1), (ЭР-): 562/564 (M-1); анализ рассчитан для $C_{26}H_{26}BrN_7O_3.1.2HCl.2.5H_2O$: C, 47,81; H, 4,97; Cl, 6,51; N, 15,01; найдено: C, 47,85; H, 4,89; Cl, 6,51; N, 14,94.

Схема 259



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(2-бромпиридин-4-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**259d**)

Стадия 1. Получение (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((2-бромпиридин-4-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**259b**)

Соединение **259b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 53, из (1R,3S,5R)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (**259a**) (0,5 г, 2,200 ммоль; № CAS 197142-34-0) в ДХМ (15 мл) с применением 1-метил-1H-имидазола (0,438 мл, 5,50 ммоль), метансульфонилхлорида (0,204 мл, 2,64 ммоль), 2-бромпиридин-4-амина (0,381 г, 2,200 ммоль; № CAS 7598-35-8) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), EtOAc в гексане из 0 - 50%] (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((2-бромпиридин-4-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**259b**) (0,798 г, выход 95%) в виде бесцветной смолы; МС (ЭР+): 382,1 (M+1).

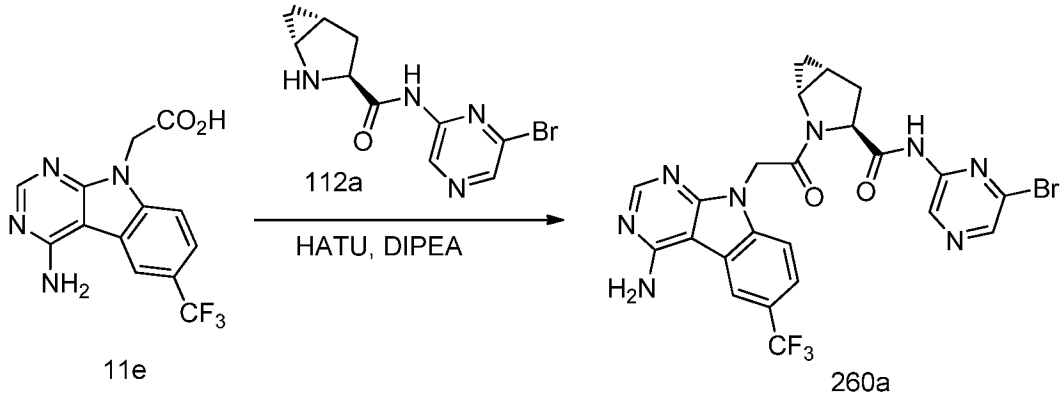
Стадия 2. Получение (1R,3S,5R)-N-(2-бромпиридин-4-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**259c**)

Соединение **259c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из (1R,3S,5R)-трет-бутил-3-((2-бромпиридин-4-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**259b**) (0,78 г, 2,041 ммоль) в ДХМ (11 мл) с применением TFA (1,100 мл, 14,28 ммоль) и перемешиванием в течение ночи при к. т. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-N-(2-бромпиридин-4-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**259c**) (450 мг, выход 69%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,53 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,32 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 5,6, 1,9 Гц, 1H), 4,24 (t, J = 9,4 Гц, 1H), 3,45 – 3,29 (m, 1H), 2,65 (dd, J = 12,8, 7,7 Гц, 1H), 2,11 (td, J = 12,0, 4,8 Гц, 1H), 1,84 (dq, J = 9,9, 5,1 Гц, 1H), 0,91 – 0,79 (m, 2H); МС (ЭР+): 282,0 (M+1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(2-бромпиридин-4-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**259d**)

Соединение **259d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли HCl (1R,3S,5R)-N-(2-бромпиридин-4-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**259c**) (55,1 мг, 0,173 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли HCl 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**11e**) (60 мг, 0,173 ммоль), HATU (99 мг, 0,260 ммоль), DIPEA (0,151 мл, 0,865 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(2-бромпиридин-4-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**259d**) (54 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,59 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,99 (s, 1H), 8,79 – 8,53 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,20 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,96 – 7,80 (m, 3H), 7,47 (dd, J = 5,6, 1,9 Гц, 1H), 5,84 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,50 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,28 (dd, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 4,02 – 3,89 (m, 1H), 2,38 (dd, J = 13,4, 9,2 Гц, 1H), 2,29 – 2,15 (m, 1H), 2,00 – 1,86 (m, 1H), 1,16 – 1,00 (m, 1H), 0,92 – 0,64 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,55. МС (ЭС+): 574,1/576,1 (M+1); (ЭС-): 572,1/574,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{19}BrF_3N_7O_2$ 2.5H_2O.1.25HCl: C, 43,35; H, 3,83; Cl, 6,66; N, 14,74; найдено: C, 43,46; H, 3,57; Cl, 6,83; N, 14,67.

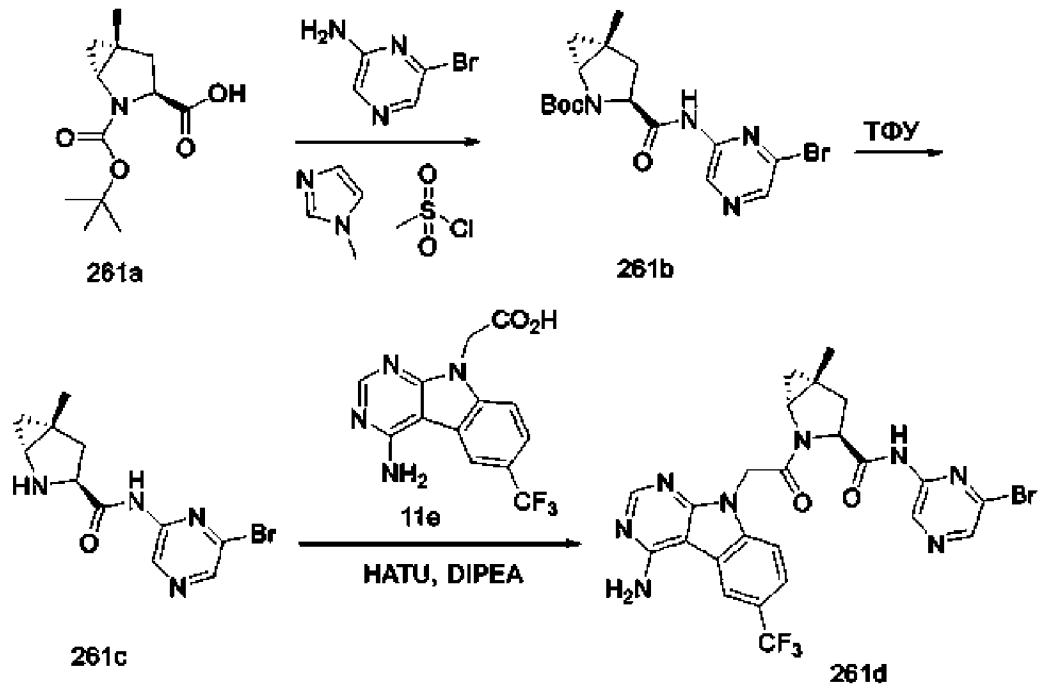
Схема 260



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**260a**)

Соединение **260a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли HCl 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**11e**) (60 мг, 0,173 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**112a**) (55,3 мг, 0,173 ммоль), HATU (99 мг, 0,260 ммоль), DIPEA (0,151 мл, 0,865 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**260a**) (37 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,14 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,24 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,68 – 8,56 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,54 (s, 1H), 7,94 – 7,82 (m, 2H), 5,83 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 5,48 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 4,44 (dd, *J* = 9,0, 5,6 Гц, 1H), 3,93 (td, *J* = 6,5, 5,7, 2,3 Гц, 1H), 2,42 – 2,20 (m, 2H), 2,00 – 1,86 (m, 1H), 1,12 – 1,01 (m, 1H), 0,90 – 0,74 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -58,53. МС (ЭР+): 575,1/577,1 (M+1); (ES-): 573,1/575,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{23}H_{18}BrF_3N_8O_2$ 2.5H_2O.1.15HCl.:C, 41,71; H, 3,68; Cl, 6,16; N, 16,92; найдено: C, 41,73; H, 3,45; Cl, 5,90; N, 16,76.

Схема 261



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**261d**)

Стадия 1: Получение (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-бромпиразин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**261b**)

Соединение **261b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 53, из (1R,3S,5R)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (**261a**) (0,53 г, 2,197 ммоль; №

CAS 1306734-44-0) в ДХМ (15 мл) с применением 1-метил-1H-имидазола (0,438 мл, 5,49 ммоль), метансульфонилхлорида (0,204 мл, 2,64 ммоль) и 6-бромпиразин-2-амина (0,382 г, 2,197 ммоль; № CAS 54237-53-5) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0 - 50%] (1R,3S,5R)-трет-бутил-3-((6-бромпиразин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**261b**) (0,418 г, выход 48%) в виде бесцветной смолы; МС (ЭР+): 397,1/399,1 (M+1).

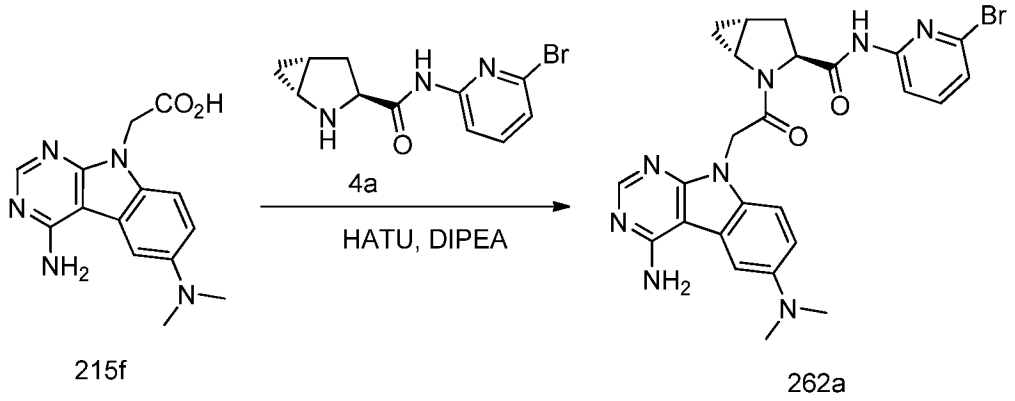
Стадия 2: Получение (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**261c**)

Соединение **261c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-бромпиразин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**261b**) (0,41 г, 1,032 ммоль) в ДХМ (6 мл) с применением TFA (0,557 мл, 7,22 ммоль) и перемешиванием в течение ночи при к. т. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**261c**) (232 мг, выход 67%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,70 (s, 1H), 9,67 (s, 2H), 9,27 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 4,23 (dd, *J* = 11,0, 7,7 Гц, 1H), 3,10 (dd, *J* = 6,9, 2,4 Гц, 1H), 2,65 (dd, *J* = 12,7, 7,7 Гц, 1H), 2,00 (t, *J* = 11,8 Гц, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,02 (dd, *J* = 7,2, 2,4 Гц, 1H), 0,78 (t, *J* = 7,0 Гц, 1H); МС (ЭР+): 297,0 (M+1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**261d**)

Соединение **261d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**261c**) (58 мг, 0,173 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли HCl 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**11e**) (60 мг, 0,173 ммоль), HATU (99 мг, 0,260 ммоль), DIPEA (0,151 мл, 0,865 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**261d**) (62 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,14 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,25 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,40 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 7,88 – 7,80 (m, 2H), 5,76 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 5,42 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 4,39 (dd, *J* = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 3,71 (dd, *J* = 5,5, 2,5 Гц, 1H), 2,48 – 2,42 (m, 1H), 2,03 (dd, *J* = 13,3, 6,0 Гц, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,05 – 0,91 (m, 2H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,48; МС (ЭР+): 589,1/591,1 (M+1); (ЭС-): 587,1/589,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{20}BrF_3N_8O_2$ 1.75H_2O.1.1HCl.:C, 43,61; H, 3,75; Cl, 5,90; N, 16,95; найдено: C, 43,54; H, 3,74; Cl, 5,59; N, 16,70.

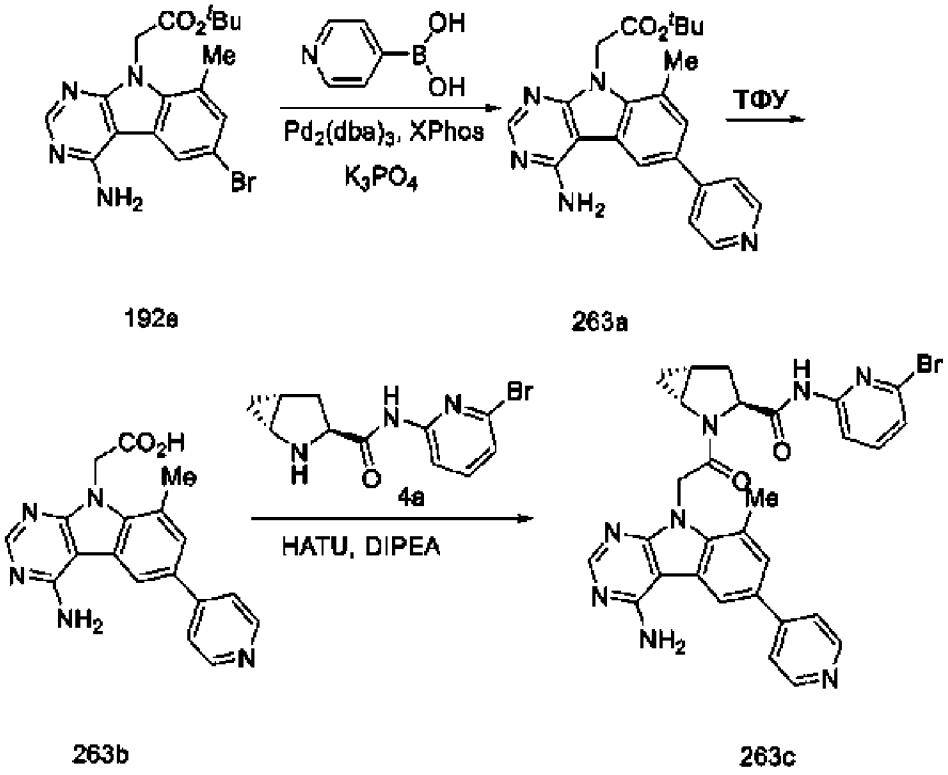
Схема 262



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(диметиламино)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**262a**)

Соединение **262a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-(диметиламино)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**215f**) (75 мг, 0,188 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (59,8 мг, 0,188 ммоль), HATU (86 мг, 0,225 ммоль), DIPEA (121 мг, 0,939 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(диметиламино)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**262a**) (13 мг, выход 13%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,08 - 8,52 (m, 4H, 2H D_2O способный к обмену), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,88 - 7,55 (m, 3H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,77 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,42 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,41 (dd, J = 9,1, 5,6 Гц, 1H), 3,91 (td, J = 6,4, 5,6, 2,4 Гц, 1H), 3,18 (s, 6H), 2,41 – 2,28 (m, 1H), 2,27 – 2,14 (m, 1H), 1,99 – 1,84 (m, 1H), 1,13 – 1,02 (m, 1H), 0,84 – 0,73 (m, 1H); МС (ЭР+): 549/551 (M+1); (ЭС-): 547/549 (M-1).

Схема 263



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(пиридин-4-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**263c**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-6-(пиридин-4-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**263a**)

В суспензию *трет*-бутил-2-(4-амино-6-бром-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**192e**) (300 мг, 0,767 ммоль), пиридин-4-илбороновой кислоты (141 мг, 1,150 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (70,2 мг, 0,077 ммоль), XPhos (73,1 мг, 0,153 ммоль), и 1,27 М водного раствора K_3PO_4 (1,207 мл, 1,533 ммоль) в *n*-BuOH (4 мл) в сцинтилляционном флаконе. Флакон продували азотом и затем нагревали при 100°C в атмосфере азота в течение 16 ч. Полученную охлажденную темно-красную смесь концентрировали досуха и остаток суспендировали в H_2O (30 мл) и EtOAc (30 мл), перемешивали в течение 30 мин. и затем фильтровали. Отфильтрованный осадок промывали с помощью H_2O (20 мл) и EtOAc (20 мл) с получением **263a** в виде бледно-желтого твердого вещества. Фильтрат отделяли из водного слоя и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (25 мл). Объединенный органический экстракт промывали с помощью H_2O (25 мл), солевого раствора (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали, и полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, 0-7% MeOH в ДХМ) с получением дополнительного **263a** в виде белого твердого вещества. Общий выход: *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-6-(пиридин-4-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетат (**263a**) (250 мг, выход 84%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,76 - 8,55 (m, 3H), 8,33 (s, 1H), 8,01 - 7,88 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,52 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,44 (s, 9H). ЖХ-МС: t = 1,73 мин.; МС (ЭР+) 390 (M+1), (ЭР-) 388 (M-1).

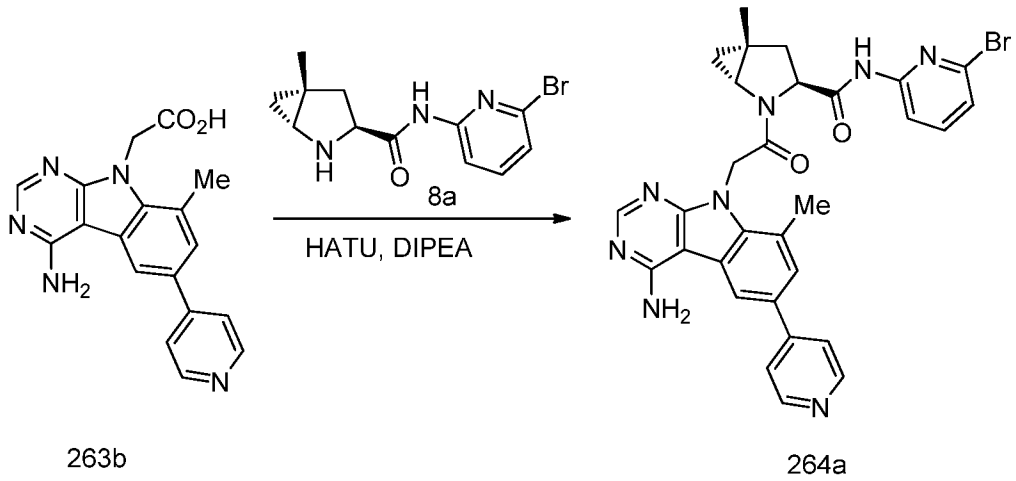
Стадия 2: Получение 2-(4-амино-8-метил-6-(пиридин-4-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**263b**)

Соединение **263b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-6-(пиридин-4-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**263a**) (250 мг, 0,642 ммоль) в ДХМ (5 мл) с применением TFA (732 мг, 6,42 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(пиридин-4-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**263b**) (394 мг); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,94 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 8,89 (s, 1H), 8,60 - 8,44 (m, 3H), 8,19 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 2,79 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -74,43;

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(пиридин-4-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**263c**)

Соединение **263c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(пиридин-4-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**263b**) (56 мг, 0,125 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (39,9 мг, 0,125 ммоль), HATU (57,1 мг, 0,150 ммоль), DIPEA (81 мг, 0,626 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 8%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(пиридин-4-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (**263c**) (32 мг, выход 43%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,84 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,02 (s, 1H), 8,96 (d, *J* = 6,5 Гц, 2H), 8,83 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,68 – 8,57 (m, 3H), 8,09 – 7,92 (m, 2H), 7,70 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,97 (d, *J* = 18,0 Гц, 1H), 5,67 (d, *J* = 17,9 Гц, 1H), 4,43 (dd, *J* = 9,0, 5,7 Гц, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,42 – 2,29 (m, 1H), 2,28 – 2,14 (m, 1H), 2,02 – 1,85 (m, 1H), 1,17 – 1,03 (m, 1H), 0,79 – 0,59 (m, 1H); МС (ЭР+): 597/599 (M+1), (ЭР-): 595/597 (M-1); анализ рассчитан для $C_{29}H_{25}BrN_8O_2.1.9HCl.4.25H_2O$: C, 46,86; H, 4,80; Cl, 9,06; N, 15,08; найдено: C, 46,75; H, 4,43; Cl, 9,04; N, 14,85.

Схема 264

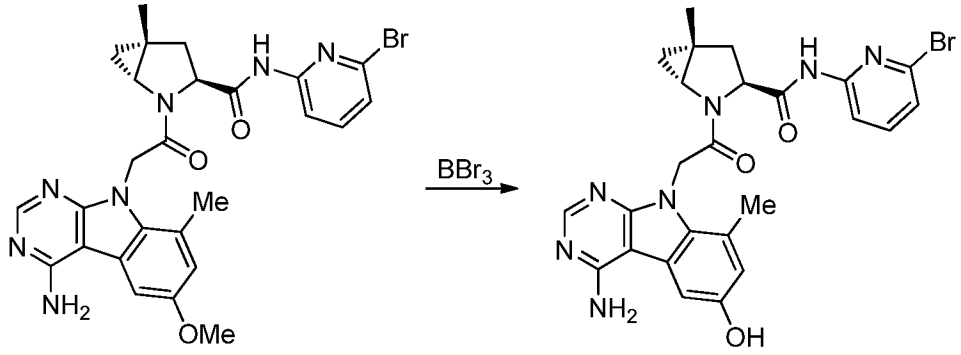


263b 264a

Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(пиридин-4-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**264a**)

Соединение **264a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(пиридин-4-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**263b**) (75 мг, 0,168 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (55,8 мг, 0,168 ммоль), HATU (76 мг, 0,201 ммоль), DIPEA (108 мг, 0,838 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 8%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(пиридин-4-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**264a**) (69 мг, выход 67%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,85 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,11 (bs, 2H, D_2O способный к обмену), 9,01 (s, 1H), 8,94 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 8,73 - 8,55 (m, 3H), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,93 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,59 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,40 (dd, J = 9,0, 6,2 Гц, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,50 - 2,44 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,15 - 0,96 (m, 1H), 0,86 (m, 1H); МС (ЭР+): 611/613 (M+1), (ЭР-): 609/611 (M-1).

Схема 265



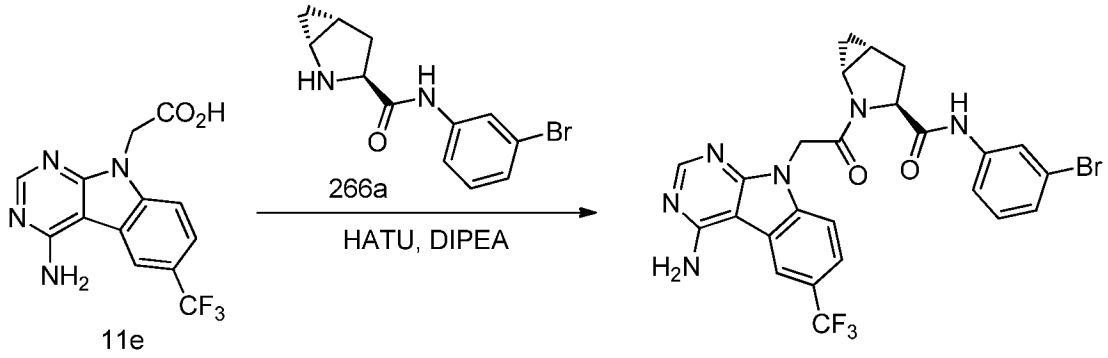
258a 265a

Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-гидрокси-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**265a**)

Соединение **265a** получали согласно процедуре, указанной на схеме 164, из (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-метокси-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**258a**) (78 мг, 0,138 ммоль) в ДХМ (5 мл) с применением раствора 1,0 M BBr_3 в ДХМ (0,691 мл, 0,691 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-гидрокси-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (**265a**) (30 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 10,89 и 10,82 (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,39 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,77 – 8,41 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,01 и 7,94 (2d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,77 – 7,62 (m, 2H), 7,35 – 7,27 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,80 (d, *J* = 17,9 Гц, 1H), 5,53 (d, *J* = 17,8 Гц, 1H), 4,38 (dd, *J* = 9,1, 6,2 Гц, 1H), 3,72 – 3,63 (m, 1H), 2,65 и 2,60 (2s, 3H), 2,48 – 2,40 (m, 1H), 1,97 (m,

1H), 1,30 (s, 3H), 1,00 (m, 1H), 0,91 – 0,76 (m, 1H); МС (ЭР+): 550/552 (M+1), (ЭР-): 548/550 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{24}BrN_7O_3.1.15HCl.2H_2O$: C, 47,79; H, 4,68; Cl, 6,49; N, 15,60; найдено: C, 47,69; H, 4,42; Cl, 6,41; N, 15,42.

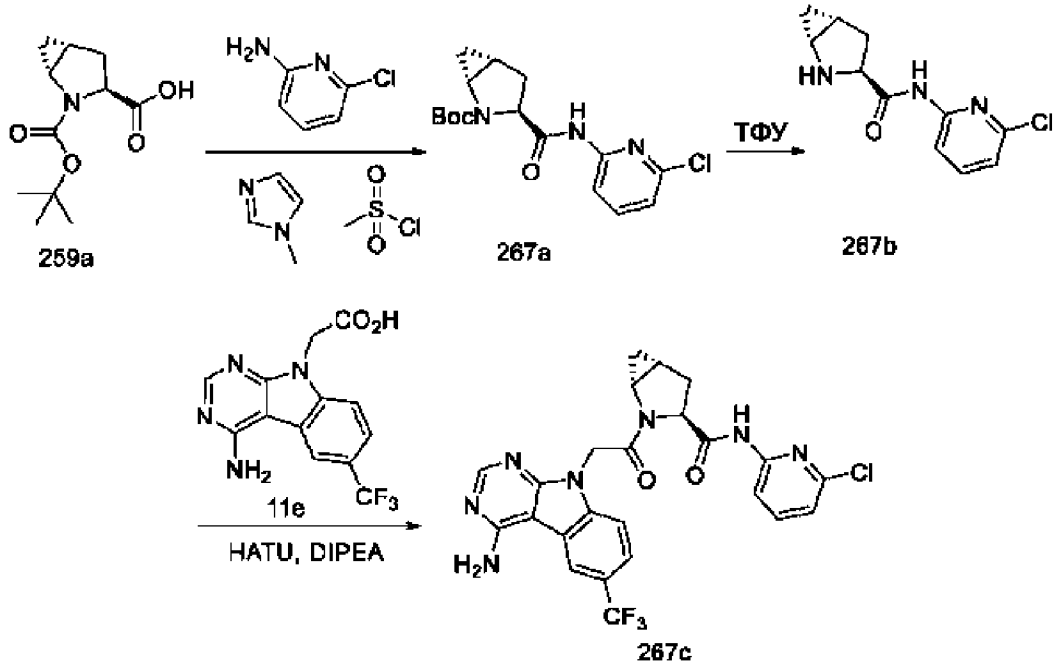
Схема 266



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(3-бромфенил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**266b**)

Соединение **266b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли HCl 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**11e**) (60 мг, 0,173 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(3-бромфенил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**266a**) [(55,0 мг, 0,173 ммоль); получено согласно процедуре, указанной Lorthiois, E. et al. в *J. Med. Chem.* (2017), 60(13), 5717-5735,], HATU (99 мг, 0,260 ммоль), DIPEA (0,151 мл, 0,865 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(3-бромфенил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**266b**) (73 мг, выход 74%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,09 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,99 (s, 1H), 8,65 – 8,45 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 7,97 – 7,81 (m, 3H), 7,45 (dt, J = 6,9, 2,3 Гц, 1H), 7,28 – 7,18 (m, 2H), 5,82 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,50 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,27 (dd, J = 9,0, 5,8 Гц, 1H), 3,99 – 3,87 (m, 1H), 2,42 – 2,28 (m, 1H), 2,28 – 2,17 (m, 1H), 1,99 – 1,86 (m, 1H), 1,14 – 1,02 (m, 1H), 0,83 – 0,74 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,53; МС (ЭР+): 573,1/575,1 (M+1); (ЭС-): 571,1/573,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{20}BrF_3N_6O_2.1.25H_2O.HCl$: C, 47,48; H, 3,75; Cl, 5,61; N, 13,29; найдено: C, 47,47; H, 3,43; Cl, 5,35; N, 13,23.

Схема 267



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**267c**)

Стадия 1: Получение (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-хлорпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**267a**)

Соединение **267a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 53, из (1R,3S,5R)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (**259a**) (0,5 г, 2,200 ммоль) в ДХМ (15 мл) с применением 1-метил-1H-имидазола (0,438 мл, 5,50 ммоль), метансульфонилхлорида (0,204 мл, 2,64 ммоль), 6-хлорпиридин-2-амина (0,283 г, 2,200 ммоль; № CAS 45644-21-1) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0 - 50%] (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-хлорпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**267a**) (0,580 г, выход 78%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,80 (s, 1H), 8,11 – 8,01 (m, 1H), 7,86 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 4,20 – 4,00 (m, 1H), 3,44 – 3,37 (m, 1H), 2,30 (dd, J = 13,2, 8,8 Гц, 1H), 2,21 – 2,01 (m, 1H), 1,59 (s, 1H), 1,45 – 1,08 (m, 9H), 0,80 – 0,65 (m, 1H), 0,48 – 0,27 (m, 1H); МС (ЭР+): 338,1(M+1).

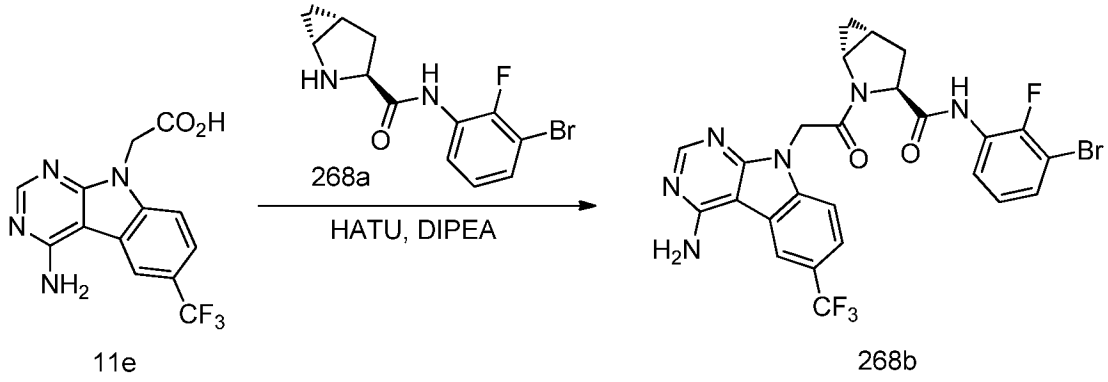
Стадия 2: Получение (1R,3S,5R)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**267b**)

Соединение **267b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-хлорпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**267a**) (0,565 г, 1,673 ммоль) в ДХМ (9 мл) с применением TFA (0,902 мл, 11,71 ммоль) и перемешиванием в течение ночи при к. т. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**267b**) (413 мг, выход 90%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,35 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,06 – 7,88 (m, 2H), 7,33 (dd, J = 7,6, 0,9 Гц, 1H), 4,21 – 4,08 (m, 1H), 3,39 – 3,27 (m, 1H), 2,62 (dd, J = 12,8, 7,7 Гц, 1H), 2,15 – 2,02 (m, 1H), 1,89 – 1,76 (m, 1H), 0,90 – 0,76 (m, 2H); МС (ЭР+): 238,1 (M+1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**267c**)

Соединение **267c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**267b**) (47,4 мг, 0,173 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли HCl 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**11e**) (60 мг, 0,173 ммоль), HATU (99 мг, 0,260 ммоль), DIPEA (0,151 мл, 0,865 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**267c**) (67 мг, выход 73%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,75 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,98 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,58 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 7,98 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,89 – 7,76 (m, 3H), 7,19 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,82 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,47 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,42 (dd, J = 9,1, 5,5 Гц, 1H), 3,92 (td, J = 6,2, 5,4, 2,3 Гц, 1H), 2,40 – 2,15 (m, 2H), 2,00 – 1,83 (m, 1H), 1,15 – 0,98 (m, 1H), 0,86 – 0,74 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,53. МС (ЭР+): 530,2 (M+1); (ES-): 528,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{19}ClF_3N_7O_2.2H_2O.0.85HCl$: C, 48,29; H, 4,03; Cl, 10,99; N, 16,43; найдено: C, 48,33; H, 3,79; Cl, 10,82; N, 16,28

Схема 268

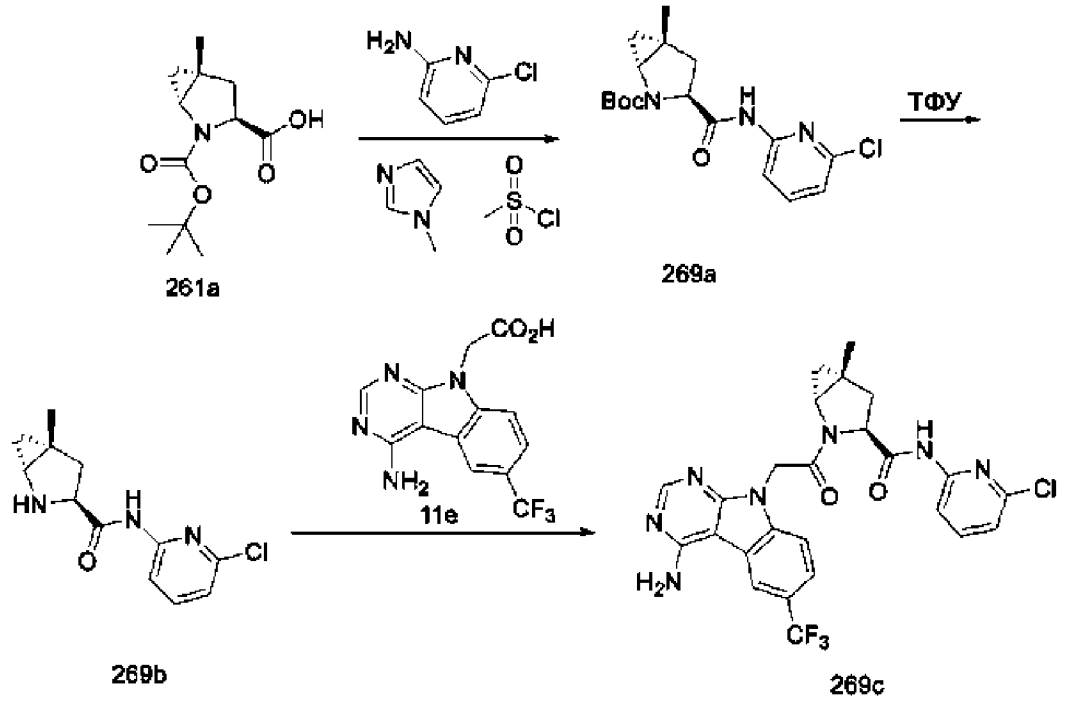


Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(3-бром-2-фторфенил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**268b**)

Соединение **268b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли HCl 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**11e**) (60 мг, 0,173 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(3-бром-2-фторфенил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**268a**) [(58,1 мг, 0,173 ммоль); получено согласно процедуре, указанной Lorthiois, E. et al. *J. Med. Chem.* (2017), 60(13), 5717-5735], HATU (99 мг, 0,260 ммоль) и DIPEA (0,151 мл, 0,865 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием

с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(3-бром-2-фторфенил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**268b**) (98 мг, выход 96%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,85 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,96 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,36 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 7,90 – 7,78 (m, 2H), 7,78 – 7,67 (m, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 1H), 7,11 (td, *J* = 8,1, 1,4 Гц, 1H), 5,77 (d, *J* = 17,5 Гц, 1H), 5,49 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 4,46 (dd, *J* = 8,8, 5,5 Гц, 1H), 3,94 – 3,84 (m, 1H), 2,38 – 2,22 (m, 2H), 2,00 – 1,84 (m, 1H), 1,10 (m, 1H), 0,86 – 0,71 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,45, -117,67; МС (ЭР+): 591,1/593,1 (M+1); (ЭС-): 589,1/591,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{19}BrF_4N_6O_2.1.5H_2O.0.95HCl$:C, 45,98; H, 3,54; Cl, 5,16; N, 12,87; найдено: C, 45,92; H, 3,41; Cl, 4,94; N, 12,73.

Схема 269



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**269c**)

Стадия 1: Получение (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-хлорпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**269a**)

Соединение **269a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 53, из (1R,3S,5R)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (**261a**) (0,531 г, 2,200 ммоль) в ДХМ (15 мл) с применением 1-метил-1H-имидазола (0,438 мл, 5,50 ммоль), метансульфонилхлорида (0,204 мл, 2,64 ммоль), 6-хлорпиридин-2-амина (0,283 г, 2,200 ммоль; № CAS 45644-21-1) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0 - 50%] (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-хлорпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**269a**) (0,667 г, выход 86%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,80 (s, 1H), 8,16 – 7,96 (m, 1H), 7,86 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,19 – 4,01 (m, 1H), 3,23 – 3,06 (m, 1H), 2,39 (dd, *J* = 12,8,

8,7 Гц, 1H), 1,95 – 1,81 (m, 1H), 1,51 – 1,08 (m, 12H), 0,71 – 0,62 (m, 1H), 0,62 – 0,52 (m, 1H); МС (ЭР+): 352,1 (M+1).

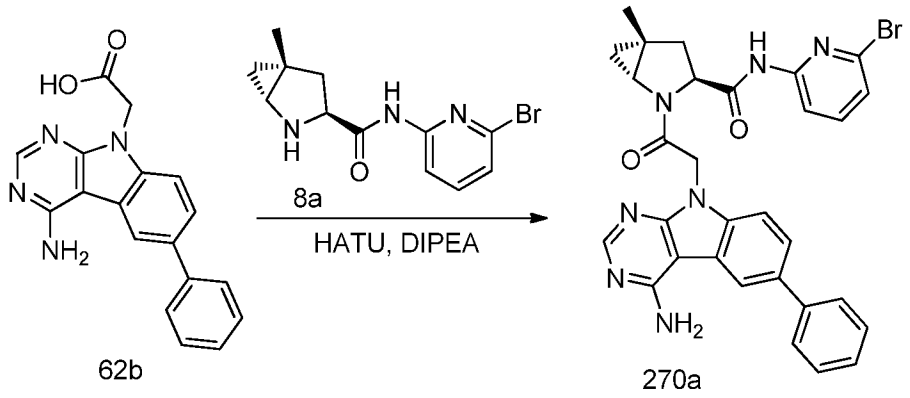
Стадия 2: Получение (1R,3S,5R)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**269b**)

Соединение **269b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-хлорпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**269a**) (0,652 г, 1,853 ммоль) в ДХМ (10 мл) с применением TFA (0,999 мл, 12,97 ммоль) и перемешиванием в течение ночи при к. т. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**269b**) (532 мг, выход 100%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,34 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,08 – 7,85 (m, 2H), 7,40 – 7,21 (m, 1H), 4,27 – 4,08 (m, 1H), 3,09 (dd, *J* = 7,0, 2,4 Гц, 1H), 2,65 (dd, *J* = 12,6, 7,6 Гц, 1H), 1,97 (t, *J* = 11,9 Гц, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,05 – 0,94 (m, 1H), 0,82 – 0,72 (m, 1H); МС (ЭР+): 252,1 (M+1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**269c**)

Соединение **269c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**269b**) (60 мг, 0,173 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли HCl 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**11e**) [(58,1 мг, 0,173 ммоль), HATU (99 мг, 0,260 ммоль), DIPEA (0,151 мл, 0,865 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (**269c**) (53 мг, выход 56%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,75 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,98 (s, 1H), 8,70 – 8,47 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 7,99 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,90 – 7,75 (m, 3H), 7,19 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,78 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 5,43 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 4,37 (dd, *J* = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 3,70 (m, 1H), 2,49 – 2,42 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,07 – 0,98 (m, 1H), 0,98 – 0,90 (m, 1H). МС (ЭР+): 544,2 (M+1); (ES-): 542,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{21}ClF_3N7O_2.2H_2O.0.75HCl$: C, 49,44; H, 4,27; Cl, 10,22; N, 16,14; найдено: C, 49,65; H, 4,00; Cl, 9,94; N, 16,05.

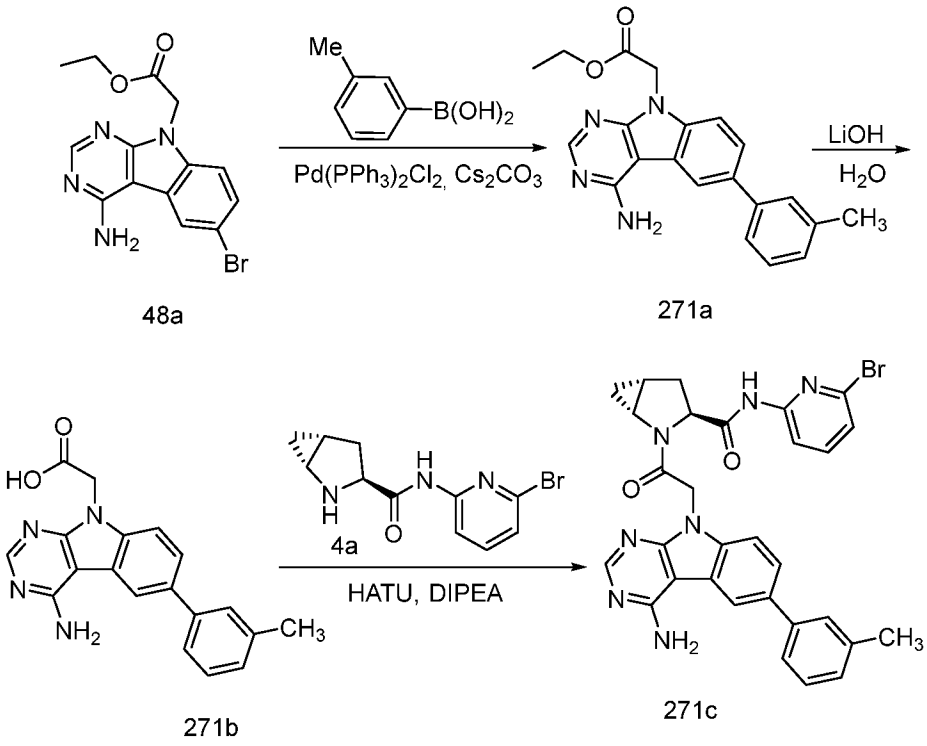
Схема 270



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**270a**)

Соединение **270a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-6-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**62b**) (90 мг, 0,283 ммоль) в DMF (10 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (113 мг, 0,339 ммоль), HATU (161 мг, 0,424 ммоль), DIPEA (0,197 мл, 1,131 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 5%], с последующей очисткой с применением обращенно-фазовой хроматографии с колонкой C18 с водой (содержащей 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1) соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-фенил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**270a**) (58 мг, выход 34%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 8,80 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,76 (s, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,92 – 7,75 (m, 4H), 7,69 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,56 – 7,47 (m, 2H), 7,43 – 7,35 (m, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,76 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,40 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,38 (dd, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 3,71 (dd, J = 5,5, 2,4 Гц, 1H), 2,58 – 2,41 (m, 1H), 1,99 (dd, J = 13,2, 5,9 Гц, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,06 – 0,98 (m, 1H), 0,94 (m, 1H); МС (ЭР+): 596,15 и 598,15 (M+1), МС (ЭР-): 594,10 и 596,10 (M-1); анализ рассчитан для $C_{30}H_{26}BrN_7O_2$.1.1HCl.2H_2O: C, 53,57; H, 4,66; N, 14,58; Cl, 5,80. найдено: C, 53,76; H, 4,48; N, 14,50,; Cl, 5,76

Схема 271



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(м-толил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**271c**)

Стадия 1: Получение этил-2-(4-амино-6-(м-толил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**271a**)

Соединение **271a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 62, из этил-2-(4-амино-6-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**48a**) (200 мг, 0,573 ммоль) в диоксане (18 мл) с применением м-толилбороновой кислоты (117 мг, 0,859 ммоль), раствора карбоната цезия (280 мг, 0,859 ммоль) в воде (2,2 мл), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (80 мг, 0,115 ммоль) и нагреванием при 100°C в течение 19 ч. в атмосфере азота. Это обеспечило получение после обработки смеси этил-2-(4-амино-6-(м-толил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**271a**) и 2-(4-амино-6-м-толил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**271b**), которую использовали как таковую для следующей стадии; МС (ЭР+): 361,10 и 333,15 (M+1).

Стадия 2: Получение 2-(4-амино-6-(м-толил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**271b**)

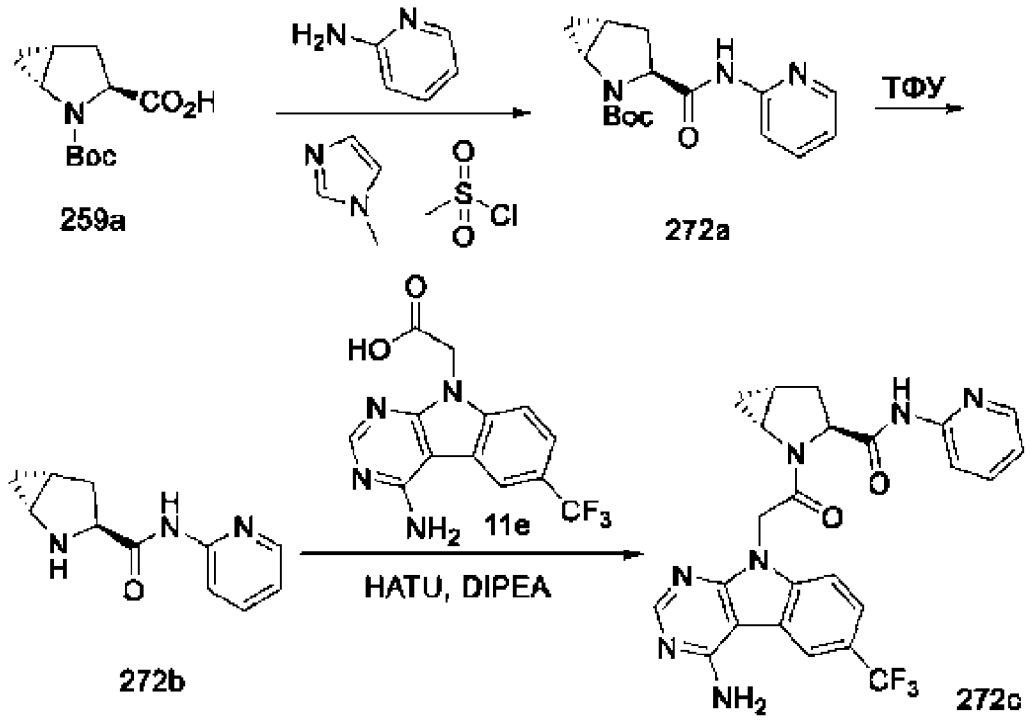
Соединение **271b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из смеси, содержащей этил-2-(4-амино-6-(м-толил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**271a**) и 2-(4-амино-6-(м-толил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**271b**) (207 мг, 0,573 ммоль) в ТГФ (5 мл) и метаноле (5 мл) с применением раствора гидрата гидроксида лития (147 мг, 3,44 ммоль) в воде (5 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 21 ч. Полученный остаток после обработки использовали как таковой для следующей стадии; МС (ЭР+): 333,10 (M+1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(м-толил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**271c**)

Соединение **271c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-6-(m-толил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**271b**) (0,090 мг, 0,271 ммоль) в DMF (10 мл) с

применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (0,104 г, 0,325 ммоль), HATU (0,154 г, 0,406 ммоль), DIPEA (140 мг, 1,083 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 19 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 5%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18, с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(m-толил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**271c**) (58 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 8,84 – 8,70 (m, 3H), 8,64 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 7,81 – 7,59 (m, 4H), 7,39 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 5,80 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 5,45 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 4,42 (dd, *J* = 9,0, 5,6 Гц, 1H), 3,98 – 3,89 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,41 – 2,14 (m, 2H), 2,02 – 1,82 (m, 1H), 1,16 – 0,99 (m, 1H), 0,86 – 0,72 (m, 1H); МС (ЭР+): 596,20 и 598,10 (M+1), (ES-): 594,10 и 596,20 (M-1); анализ рассчитан для $C_{30}H_{26}BrN_7O_2$.HCl.2.25H_2O: C, 53,50; H, 4,71; N, 14,56; Cl, 5,26; найдено: C, 53,79; H, 4,62; N, 14,71; Cl, 5,19.

Схема 272



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**272c**)

Стадия 1: Получение (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-(пиридин-2-илкарбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**272a**)

Соединение **272a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 53, из (1R,3S,5R)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (**259a**) (2,415 г, 10,63 ммоль) в ДХМ (10 мл) с применением 1-метил-1H-имидазола (2,181 г, 26,6 ммоль), метансульфонилхлорида (1,461 г, 12,75

ммоль) в ДХМ (2 мл), пиридин-2-амина (1,00 г, 10,63 ммоль; № CAS 504-29-0) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0 - 30%] (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-(пиридин-2-илкарбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**272a**) (2,54 г, выход 79%) в виде клейкого белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,39 (s, 1H), 8,35 – 8,22 (m, 1H), 8,08 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,87 – 7,73 (m, 1H), 7,16 – 7,03 (m, 1H), 4,24 – 4,07 (m, 1H), 3,52 – 3,35 (m, 1H), 2,29 (dd, J = 13,2, 8,8 Гц, 1H), 2,18 – 2,04 (m, 1H), 1,64 – 1,51 (m, 1H), 1,32 (2bs, 9H), 0,82 – 0,70 (m, 1H), 0,43 – 0,36 (m, 1H); МС (ЭР+): 304,20 (M+1).

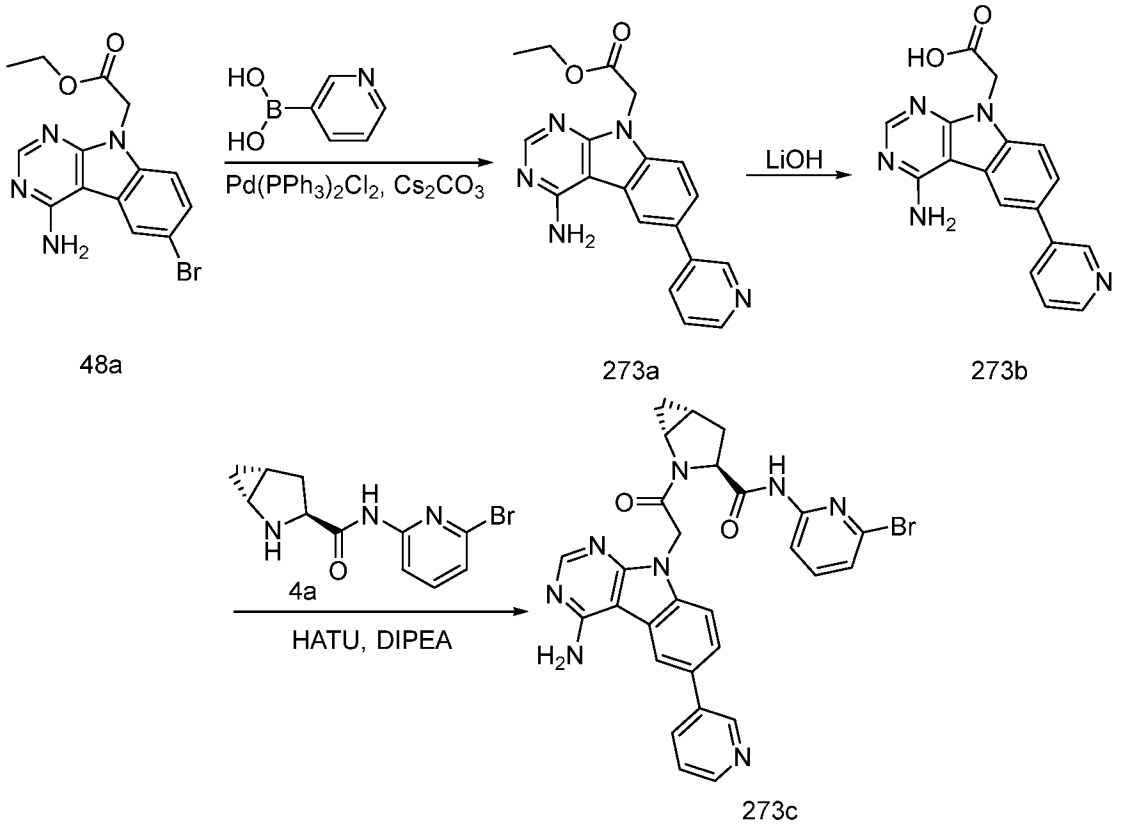
Стадия 2: Получение (1R,3S,5R)-N-(пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**272b**)

Соединение **272b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-(пиридин-2-илкарбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**272a**) (2,5 г, 8,24 ммоль) в ДХМ (30 мл) с применением TFA (3,15 мл, 41,2 ммоль) и перемешиванием в течение 16 ч. при к. т. Это обеспечило получение после обработки соли TFA (1R,3S,5R)-N-(пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**272b**) (6,0 г); МС (ЭР+): 204,10 (M+1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**272c**)

Соединение **272c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA (1R,3S,5R)-N-(пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**272b**) (0,127 мг, 0,4 ммоль) в DMF (10 мл) с применением соли HCl 2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**11e**) (69,3 мг, 0,2 ммоль), HATU (152 мг, 0,400 ммоль), DIPEA (0,174 мл, 1,0 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 19 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 8%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18, с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-50%] HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**272c**) (56 мг, выход 57%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,46 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,28 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,93 – 7,83 (m, 2H), 7,77 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 7,15 – 7,05 (m, 1H), 5,85 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,48 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,51 – 4,41 (m, 1H), 3,95 – 3,87 (m, 1H), 2,39 – 2,19 (m, 2H), 2,00 – 1,84 (m, 1H), 1,16 – 1,04 (m, 1H), 0,87 – 0,73 (m, 1H); МС (ЭР+): 496,15 (M+1); (ЭС-): 494,10 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{20}F_3N_7O_2.1.8HCl.3H_2O$: C, 46,86; H, 4,56; Cl, 10,37; N, 15,94; найдено: C, 46,80; H, 4,06; Cl, 10,11; N, 15,62.

Схема 273



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**273c**)

Стадия 1: Получение этил-2-(4-амино-6-(пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**273a**)

Соединение **273a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 62, из этил-2-(4-амино-6-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**48a**) (200 мг, 0,573 ммоль) в диоксане (18 мл) с применением пиридин-3-илбороновой кислоты (106 мг, 0,859 ммоль; № CAS 1692-25-7), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорида (80 мг, 0,115 ммоль), раствора карбоната цезия (280 мг, 0,859 ммоль) в воде (2,2 мл) и нагреванием при 100°C в течение 13 ч. Это обеспечило получение после обработки смеси этил-2-(4-амино-6-(пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**273a**) МС (ЭР+): 348,15 (M+1) и 2-(4-амино-6-(пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**273b**) МС (ЭР+): 320,10 (M+1), которую использовали как таковую для следующей стадии.

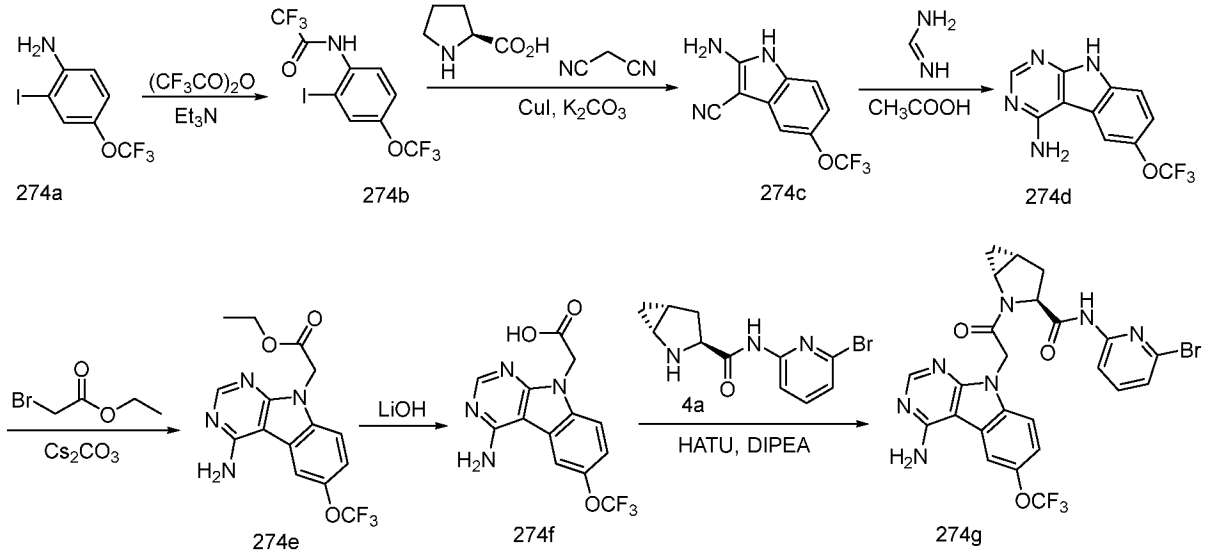
Стадия 2: Получение 2-(4-амино-6-(пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**273b**)

Соединение **273b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из указанной выше смеси этил-2-(4-амино-6-(пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**273a**) и 2-(4-амино-6-(пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**273b**) (0,573 ммоль) в ТГФ (5 мл) и метаноле (5 мл) с применением раствора гидрата гидроксида лития (147 мг, 3,44 ммоль) в воде (5 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-амино-6-(пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**273b**), которую использовали как таковую для следующей стадии; МС (ЭР+): 320,10 (M+1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**273c**)

Соединение **273c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-6-(пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**273b**) (65 мг, 0,204 ммоль) в DMF (10 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (84 мг, 0,265 ммоль), HATU (155 мг, 0,407 ммоль), DIPEA (0,142 мл, 0,814 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 21 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 8%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**273c**) (48 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 9,45 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 9,18 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 9,14 (bs, 3H), 9,03 – 8,96 (m, 1H), 8,86 (dd, J = 5,5, 1,3 Гц, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,16 – 8,06 (m, 2H), 8,00 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,85 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,48 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,43 (dd, J = 9,0, 5,5 Гц, 1H), 4,01 – 3,87 (m, 1H), 2,43 – 2,14 (m, 2H), 2,01 – 1,83 (m, 1H), 1,18 – 1,01 (m, 1H), 0,90 – 0,71 (m, 1H); МС (ЭР+): 583,10 и 585,10 (M+1), МС (ЭР-): 581,10 и 583,10 (M-1); анализ рассчитан для $C_{28}H_{23}BrN_8O_2$.2.25HCl.4.65 H_2O: C, 44,89; H, 4,65; N, 14,96; Cl, 10,65; найдено: C, 45,29; H, 4,52; N, 14,35; Cl, 10,37.

Схема 274



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметокси)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**274g**)

Стадия 1: Получение 2,2,2-трифтор-N-(2-йод-4-(трифторметокси)фенил)ацетамида (**274b**)

Соединение **274b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 46, из 2-йод-4-(трифторметокси)анилина (**274a**) (10 г, 33,0 ммоль; № CAS 845866-79-7) в ДХМ (50 мл) с применением триэтиламина (11,50 мл, 83 ммоль), ангидрида трифторуксусной кислоты (6,88 мл, 49,5 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 15 ч. Это обеспечило получение после обработки 2,2,2-трифтор-N-(2-йод-

4-(трифторметокси)фенил)ацетамида (**274b**) (15,94 г), который использовали как таковой для следующей стадии; МС (ЭР-): 397,90 (M-1).

Стадия 2: Получение 2-амино-5-(трифторметокси)-1H-индол-3-карбонитрила (**274c**)

Соединение **274c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из 2,2,2-трифтор-N-(2-йод-4-(трифторметокси)фенил)ацетамида (**274b**) (13,17 г, 33 ммоль) в ДМСО (40 мл) с применением малононитрила (2,62 г, 39,6 ммоль), L-пролина (0,760 г, 6,60 ммоль), CuI (0,628 г, 3,30 ммоль), раствора K_2CO_3 (9,12 г, 66,0 ммоль) в воде (40 мл) и нагреванием при 60°C в течение 19 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [гель SiO_2 (120 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-66%] 2-амино-5-(трифторметокси)-1H-индол-3-карбонитрила (**274c**) (4,7 г, выход 59%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,93 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,03 - 6,98 (m, 3H), 6,88 - 6,82 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -56,92; МС (ЭР+): 242,00 (M+1); МС (ЭР-): 240,00 (M-1).

Стадия 3: Получение 6-(трифторметокси)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**274d**)

Соединение **274d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 29, из 2-амино-5-(трифторметокси)-1H-индол-3-карбонитрила (**274c**) (4,5 г, 18,66 ммоль) в этаноле (85 мл) с применением формамидина ацетата (15,70 г, 149 ммоль) и нагреванием с обратным холодильником в течение 19 ч. Это обеспечило получение после обработки 6-(трифторметокси)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**274d**) (2,873 г) в виде серого твердого вещества, которое использовали как таковое для следующей стадии; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,06 (s, 1H), 8,42 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -56,94; МС (ЭР+): 269,10 (M+1); МС (ЭР-): 267,00 (M-1).

Стадия 4: Получение этил-2-(4-амино-6-(трифторметокси)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**274e**)

Соединение **274e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 6-(трифторметокси)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**274d**) (1,2 г, 4,47 ммоль) в DMF (25 мл) с применением этил-2-бромацетата (0,546 мл, 4,92 ммоль), Cs_2CO_3 (3,64 г, 11,19 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 20 ч. Это обеспечило получение после обработки этил-2-(4-амино-6-(трифторметокси)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**274e**) (495 мг, выход 31%) в виде грязно-белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,14 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 1,20 (t, J = 7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -56,97; МС (ЭР+): 355,10 (M+1).

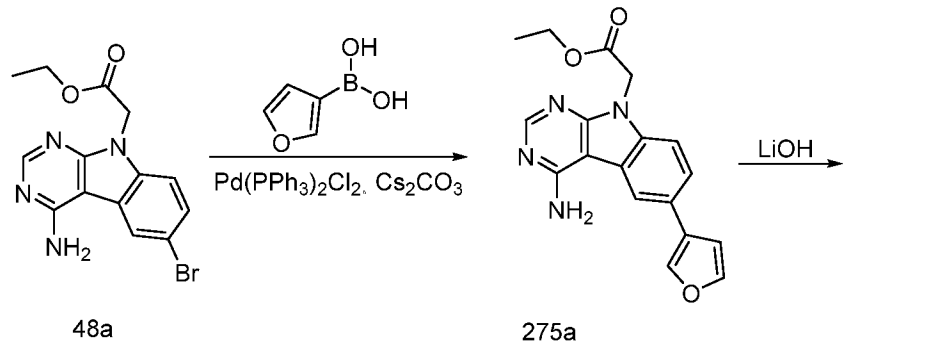
Стадия 5: Получение 2-(4-амино-6-(трифторметокси)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**274f**)

Соединение **274f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из этил-2-(4-амино-6-(трифторметокси)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**274e**) (400 мг, 1,129 ммоль) в ТГФ (6 мл) и MeOH (6 мл) с применением раствора гидрата гидроксида лития (290 мг, 6,77 ммоль) в воде (6 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 17 ч. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-амино-6-(трифторметокси)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**274f**) (356 мг, выход 97%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,09 (s, 1H), 8,49 - 8,46 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 5,17 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -56,96; МС (ЭР+): 327,10 (M+1); МС (ЭР-): 325,10 (M-1).

Стадия 6: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметокси)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**274g**)

Соединение **274g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-6-(трифторметокси)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**274f**) (75 мг, 0,230 ммоль) в DMF (10 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (88 мг, 0,276 ммоль), HATU (175 мг, 0,460 ммоль), DIPEA (0,160 мл, 0,92 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 23 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (25 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 5%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметокси)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**274g**) (87 мг, выход 64%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 8,83 (s, 2H), 8,71 - 8,64 (m, 2H), 8,00 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,81 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,45 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,41 (dd, J = 9,1, 5,5 Гц, 1H), 3,99 - 3,84 (m, 1H), 2,41 - 2,14 (m, 2H), 2,03 - 1,77 (m, 1H), 1,16 - 0,99 (m, 1H), 0,85 - 0,71 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -57,02; МС (ЭР+): 590,10 и 592,10 (M+1); МС (ЭР-): 588,00 и 590,00 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{19}BrF_3N_7O_3.HCl.H_2O$: C, 44,70; H, 3,44; N, 15,21; Cl, 5,50; найдено: C, 44,48; H, 3,23; N, 15,18; Cl, 5,42.

Схема 275



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(фуран-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**275c**)

Стадия 1: Получение этил-2-(4-амино-6-(фуран-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**275a**)

Соединение **275a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 62, из этил-2-(4-амино-6-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**48a**) (200 мг, 0,573 ммоль) в диоксане (18 мл) с применением фуран-3-илбороновой кислоты (96 мг, 0,859 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорида (80 мг, 0,115 ммоль), раствора карбоната цезия (280 мг, 0,859 ммоль) в воде (2,2 мл) и нагреванием при 100°C в течение 19 ч. Это обеспечило получение после обработки смеси этил-2-(4-амино-6-(фуран-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**275a**) и 2-(4-амино-6-(фуран-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**275b**), которую использовали как таковую для следующей стадии; МС (ЭР+): 337,10 (M+1) и МС (ЭР+): 309,10 (M+1).

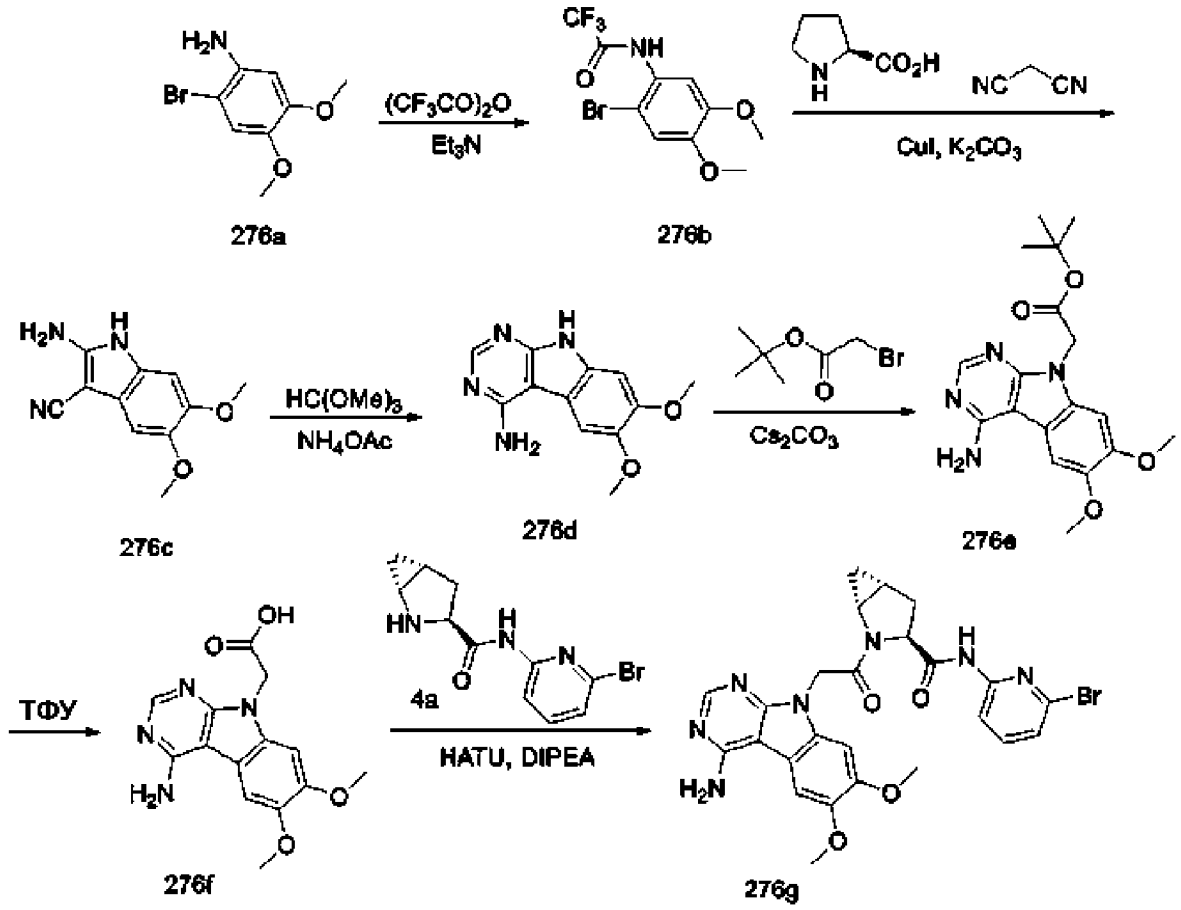
Стадия 2: Получение 2-(4-амино-6-(фуран-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**275b**)

Соединение **275b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из указанной выше смеси этил-2-(4-амино-6-(фуран-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**275a**) и 2-(4-амино-6-(фуран-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**275b**) (0,573 ммоль) в ТГФ (5 мл) и метаноле (5 мл) с применением раствора гидрата гидроксида лития (147 мг, 3,44 ммоль) в воде (5 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-амино-6-(фуран-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**275b**) (166 мг, выход 94%), которую использовали как таковую для следующей стадии; МС (ЭР+): 309,10 (M+1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(фуран-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**275c**)

Соединение **275c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-6-(фуран-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**275b**) (78 мг, 0,253 ммоль) в DMF (10 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (97 мг, 0,304 ммоль), HATU (192 мг, 0,506 ммоль), DIPEA (0,176 мл, 1,012 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 13 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 5%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(фуран-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**275c**) (10 мг, выход 7%) в виде светло-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,64 - 8,48 (m, 3H), 8,26 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,86 - 7,81 (m, 1H), 7,79 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 2H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,18 - 7,16 (m, 1H), 5,75 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,42 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,42 (dd, J = 9,0, 5,6 Гц, 1H), 3,98 - 3,81 (m, 1H), 2,42 - 2,13 (m, 2H), 2,00 - 1,83 (m, 1H), 1,14 - 1,01 (m, 1H), 0,83 - 0,69 (m, 1H); МС (ЭР+): 572,10 и 574,10 (M+1); МС (ЭР-): 570,10 и 572,10 (M-1).

Схема 276



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6,7-диметокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**276g**)

Стадия 1: Получение N-(2-бром-4,5-диметоксифенил)-2,2,2-трифторацетамида (**276b**)

Соединение **276b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 46, из 2-бром-4,5-диметоксианилина (**276a**) (5 г, 21,54 ммоль; № CAS 16791-41-6) в ДХМ (75 мл) с применением триэтиламина (5,10 мл, 36,6 ммоль), ангидрида трифторуксусной кислоты (4,49 мл, 32,3 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-50%] N-(2-бром-4,5-диметоксифенил)-2,2,2-трифторацетамида (**276b**) (1,49 г, выход 21%), в виде бледно-желтого твердого вещества, которое использовали как таковое для следующей стадии; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (s, 3H); МС (ЭР+): 327,90 (M+1).

Стадия 2: Получение 2-амино-5,6-диметокси-1H-индол-3-карбонитрила (**276c**)

Соединение **276c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из N-(2-бром-4,5-диметоксифенил)-2,2,2-трифторацетамида (**276b**) (1,45 г, 4,42 ммоль) в ДМСО (5 мл) с применением малононитрила (0,334 мл, 5,30 ммоль), L-пролина (0,102 г, 0,884 ммоль), CuI (84 мг, 0,442 ммоль), раствора K_2CO_3 (1,222 г, 8,84 ммоль) в воде (5 мл) и нагреванием при 60°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки [силикагель (40 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-50%] 2-амино-5,6-диметокси-1H-индол-3-карбонитрила (**276c**) (457 мг, выход 48%) в виде

желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,38 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,48 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 3H); МС (ЭР+): 218,10 (M+1).

Стадия 3: Получение 6,7-диметокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**276d**)

Соединение **276d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 29, из 2-амино-5,6-диметокси-1H-индол-3-карбонитрила (**276c**) (0,45 г, 2,072 ммоль) в этаноле (5 мл) с применением триметилортоформиата (2,266 мл, 20,72 ммоль), NH_4OAC (0,479 г, 6,21 ммоль) и нагреванием при 90°C в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl 6,7-диметокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**276d**) (282 мг, выход 49%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,87 (s, 1H), 8,70 – 8,55 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,88 (s, 3H); МС (ЭР+): 245,10 (M+1).

Стадия 4: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-6,7-диметокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**276e**)

Соединение **276e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из соли HCl 6,7-диметокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**276d**) (275 мг, 0,980 ммоль) в DMF (7 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,159 мл, 1,078 ммоль), Cs_2CO_3 (702 мг, 2,155 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] *трет*-бутил-2-(4-амино-6,7-диметокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**276e**) (283 мг, выход 81%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,63 (s, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 1,42 (s, 9H); МС (ЭР+): 359,2 (M+1).

Стадия 5: Получение 2-(4-амино-6,7-диметокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**276f**)

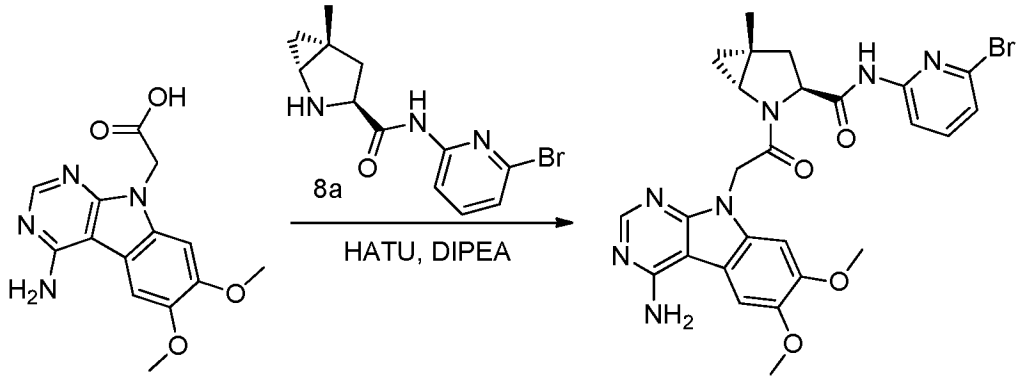
Соединение **276f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6,7-диметокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**276e**) (270 мг, 0,753 ммоль) с применением 20% TFA в ДХМ (4324 мкл, 11,30 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-6,7-диметокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**276f**) (311 мг, выход 99%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,50 (s, 1H), 8,47 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,89 (s, 3H); МС (ЭР+): 303,1 (M+1).

Стадия 6: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6,7-диметокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**276g**)

Соединение **276g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6,7-диметокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**276f**) (65,3 мг, 0,157 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (50 мг, 0,157 ммоль), HATU (90 мг, 0,235 ммоль), DIPEA (0,137 мл, 0,785 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки посредством колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6,7-диметокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**276g**) (68 мг, выход 76%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,73 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,69 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,55 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H),

7,72 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,36 – 7,29 (m, 2H), 5,72 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 5,46 (d, *J* = 17,2 Гц, 1H), 4,42 (dd, *J* = 9,1, 5,7 Гц, 1H), 3,93 – 3,89 (m, 7H), 2,35 (dd, *J* = 13,4, 9,2 Гц, 1H), 2,29 – 2,14 (m, 1H), 1,98 – 1,85 (m, 1H), 1,08 (dt, *J* = 8,3, 5,4 Гц, 1H), 0,75 (td, *J* = 5,2, 2,4 Гц, 1H). МС (ЭР+): 566,1/568,1 (M+1); (ES-): 564,1/566,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{24}BrN_7O_4.2.5H_2O.1.25HCl$.:C, 45,70; H, 4,64; Cl, 6,75; N, 14,92; найдено: C, 45,82; H, 4,63; Cl, 6,58; N, 14,82.

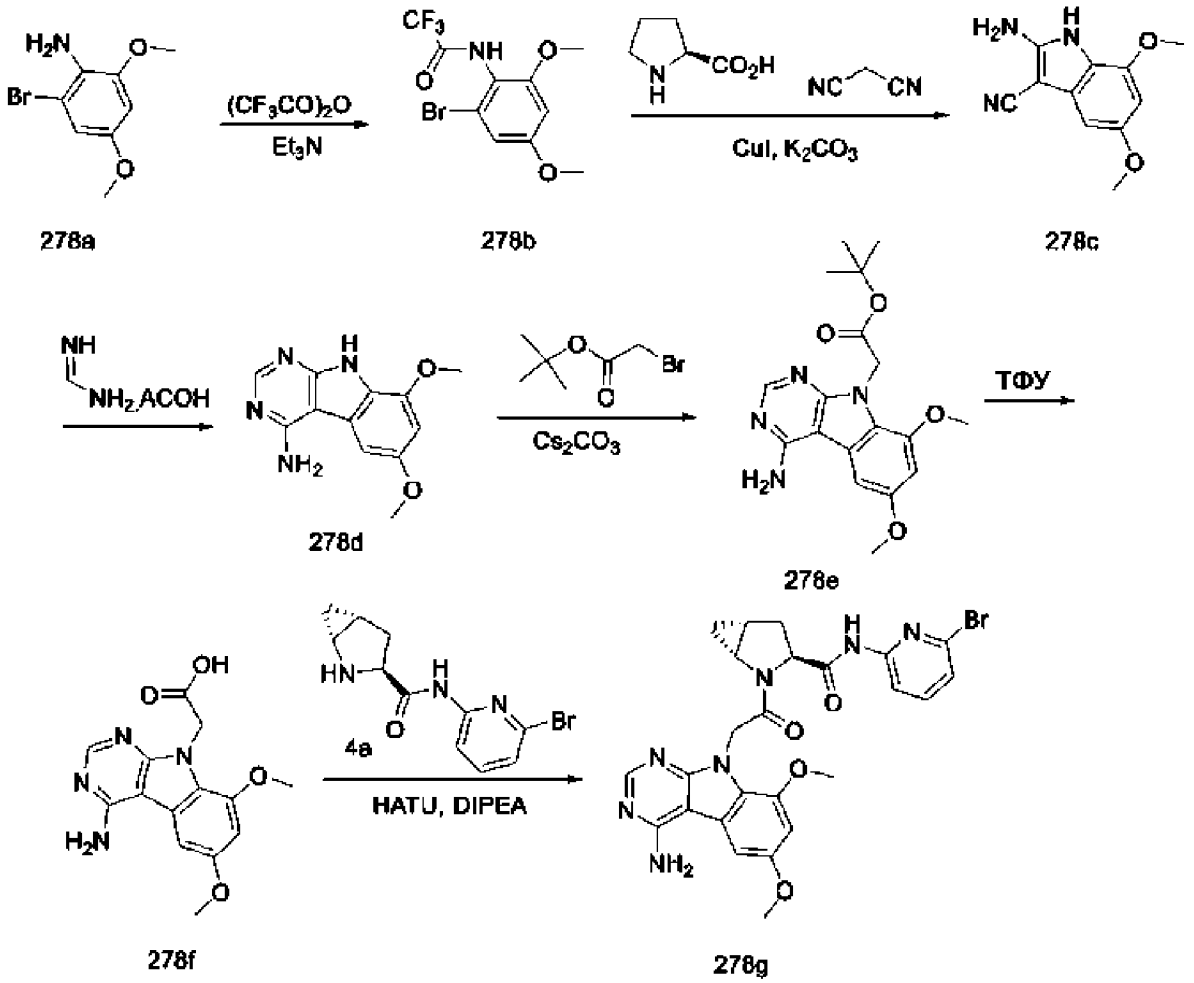
Схема 277



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6,7-диметокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**277a**)

Соединение **277a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6,7-диметокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**276f**) (65,1 мг, 0,156 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (52 мг, 0,156 ммоль), HATU (89 мг, 0,234 ммоль), DIPEA (0,136 мл, 0,782 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6,7-диметокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (**277a**) (51 мг, выход 56%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,72 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,70 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,55 (s, 1H), 8,10 – 7,91 (m, 2H), 7,71 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,38 – 7,29 (m, 2H), 5,68 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 5,40 (d, *J* = 17,2 Гц, 1H), 4,37 (dd, *J* = 9,1, 6,1 Гц, 1H), 3,89 (s, 6H), 3,69 (dd, *J* = 5,6, 2,4 Гц, 1H), 2,59 – 2,54 (m, 1H), 2,00 (dd, *J* = 13,3, 6,0 Гц, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,08 – 0,96 (m, 1H), 0,96 – 0,82 (m, 1H). МС (ЭС+): 580,1/582,1 (M+1); (ЭС-): 578,1/580,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{26}H_{26}BrN_7O_4$ 2.75H_2O. HCl.: C, 46,86; H, 4,92; Cl, 5,32; N, 14,71; найдено: C, 46,80; H, 4,88; Cl, 5,17; N, 14,55.

Схема 278



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6,8-диметокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**278g**)

Стадия 1: Получение N-(2-бром-4,6-диметоксифенил)-2,2,2-трифторацетамида (**278b**)

Соединение **278b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 46, из 2-бром-4,6-диметоксианилина (**278a**) (1 г, 4,31 ммоль; № CAS 197803-53-5) в ДХМ (15 мл) с применением триэтиламина (1,021 мл, 7,33 ммоль), ангидрида трифторуксусной кислоты (0,898 мл, 6,46 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-50%] N-(2-бром-4,6-диметоксифенил)-2,2,2-трифторацетамида (**278b**) (0,89 г, выход 63%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,81 (s, 1H), 6,89 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,79 (s, 3H); МС (ЭР+): 327,91 (M+1).

Стадия 2: Получение 2-амино-5,7-диметокси-1H-индол-3-карбонитрила (**278c**)

Соединение **278c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из N-(2-бром-4,6-диметоксифенил)-2,2,2-трифторацетамида (**278b**) (0,87 г, 2,65 ммоль) в ДМСО (3 мл) и с применением малононитрила (0,200 мл, 3,18 ммоль), L-пролина (0,061 г, 0,530 ммоль), CuI (51 мг, 0,265 ммоль), раствора K_2CO_3 (0,733 г, 5,30 ммоль) в воде (3 мл) и нагреванием при 60°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки [силикагель (40 г), с элюированием с помощью EtOAc в

гексане из 0-50%] 2-амино-5,7-диметокси-1H-индол-3-карбонитрила (**278c**) (279 мг, выход 48%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,63 (s, 1H), 6,31 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 6,29 (s, 2H), 6,21 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,73 (s, 3H); МС (ЭР+): 218,1 (M+1); (ЭС-): 216,0 (M-1).

Стадия 3: Получение 6,8-диметокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**278d**)

Соединение **278d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 29, из 2-амино-5,7-диметокси-1H-индол-3-карбонитрила (**278c**) (0,270 г, 1,243 ммоль) в этаноле (20 мл) с применением формамидина ацетата (1046 мг, 9,94 ммоль) и нагреванием с обратным холодильником в течение 22 ч. Это обеспечило получение после обработки 6,8-диметокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**278d**) (206 мг, выход 68%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,72 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,43 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,60 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,85 (s, 3H); МС (ЭР+): 245,1 (M+1).

Стадия 4: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-6,8-диметокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**278e**)

Соединение **278e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 6,8-диметокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**278d**) (200 мг, 0,819 ммоль) в DMF (6 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,133 мл, 0,901 ммоль), Cs_2CO_3 (400 мг, 1,228 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] *трет*-бутил-2-(4-амино-6,8-диметокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**278e**) (198 мг, выход 68%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,32 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,51 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,87 (s, 6H), 1,42 (s, 9H); МС (ЭР+): 359,1 (M+1).

Стадия 5: Получение 2-(4-амино-6,8-диметокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**278f**)

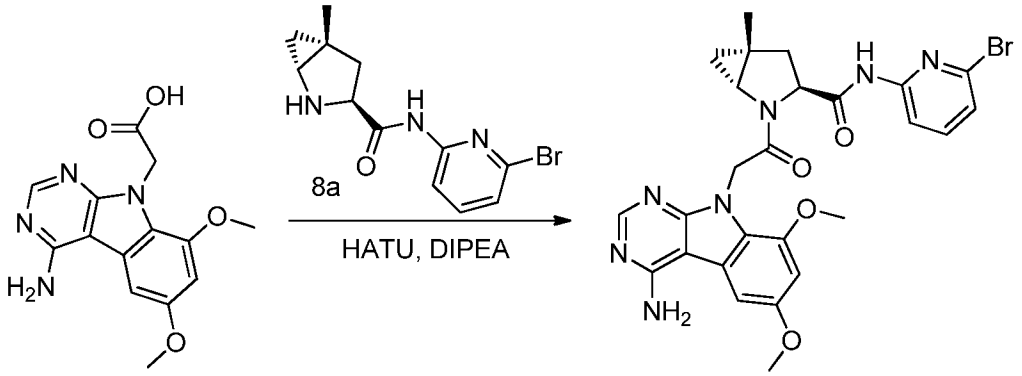
Соединение **278f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6,8-диметокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**278e**) (175 мг, 0,488 ммоль) с применением 20% TFA в ДХМ (2803 мкл, 7,32 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки соли TFA 2-(4-амино-6,8-диметокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**278f**) (225 мг, выход 97%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (s, 1H), 8,44 (s, 2H), 7,59 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,89 (s, 3H); МС (ЭР+): 303,1 (M+1).

Стадия 6: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6,8-диметокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**278g**)

Соединение **278g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6,8-диметокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**278f**) (74,3 мг, 0,157 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (50 мг, 0,157 ммоль), HATU (90 мг, 0,235 ммоль), DIPEA (0,137 мл, 0,785 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6,8-диметокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**278g**) (63 мг, выход 71%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,74 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,68 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,57 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,71 (t, J =

8,0 Гц, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,75 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,75 (d, *J* = 17,0 Гц, 1H), 5,53 (d, *J* = 16,9 Гц, 1H), 4,43 (dd, *J* = 8,9, 5,6 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,86 – 3,78 (m, 1H), 2,39 – 2,14 (m, 2H), 2,00 – 1,85 (m, 1H), 1,15 – 1,05 (m, 1H), 0,71 – 0,60 (m, 1H). МС (ЭС+): 566,1/568,1 (M+1); (ЭС-): 564,1/566,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{24}BrN_7O_4.1.5H_2O.1.15HCl$: C, 47,26; H, 4,47; Cl, 6,42; N, 15,43; найдено: C, 47,47; H, 4,81; Cl, 6,46; N, 15,10.

Схема 279

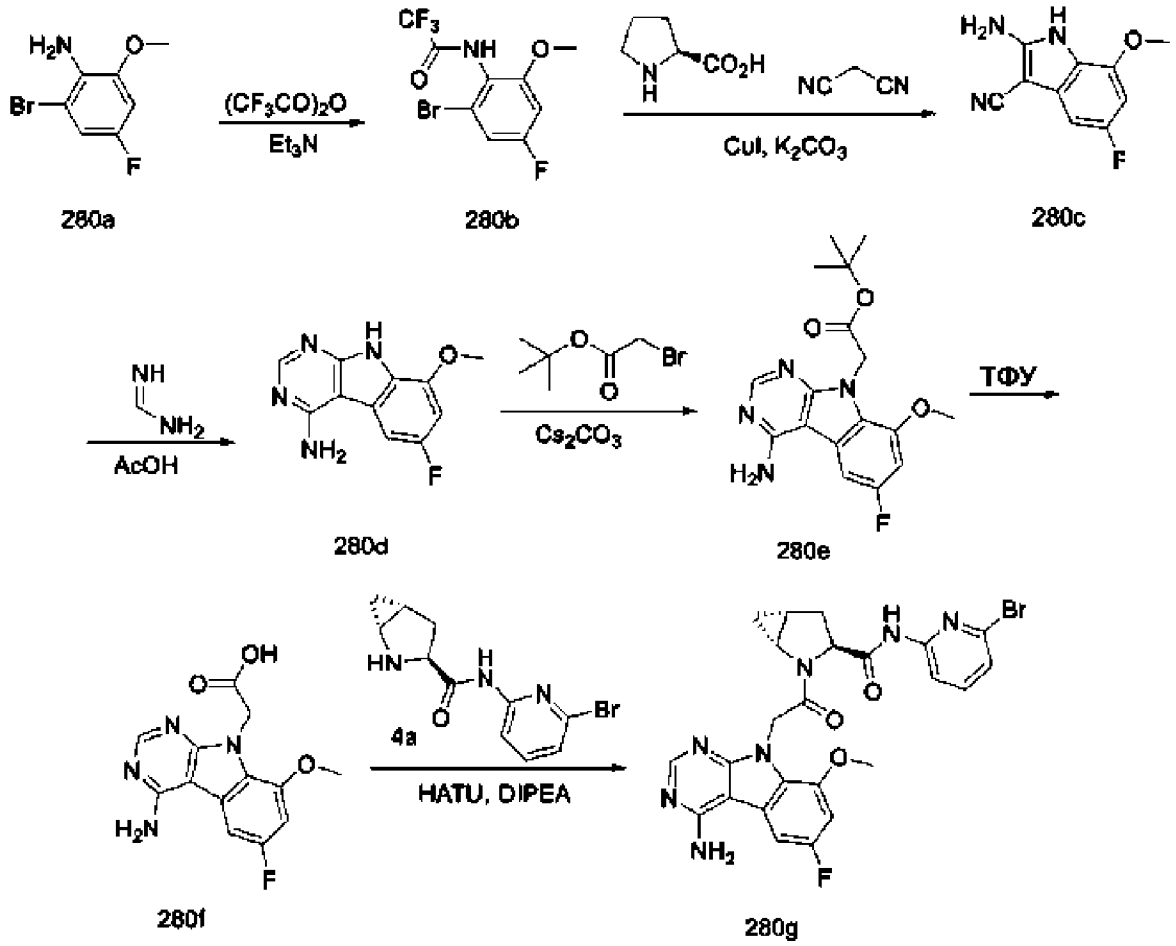


278f 279a

Стадия 6: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6,8-диметокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**279a**)

Соединение **279a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6,8-диметокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**278f**) (74,3 мг, 0,157 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (52,2 мг, 0,157 ммоль), HATU (90 мг, 0,236 ммоль), DIPEA (0,137 мл, 0,785 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6,8-диметокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**279a**) (53 мг, выход 58%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,74 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,68 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,56 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,71 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,70 (d, *J* = 17,0 Гц, 1H), 5,48 (d, *J* = 17,0 Гц, 1H), 4,38 (dd, *J* = 8,9, 5,9 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,63 – 3,58 (m, 1H), 2,48 – 2,36 (m, 1H), 1,99 (dd, *J* = 13,4, 5,8 Гц, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,08 – 1,01 (m, 1H), 0,88 – 0,78 (m, 1H). МС (ЭС+): 580,2/582,1 (M+1); (ЭС-): 578,1/580,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{26}H_{26}BrN_7O_4.2H_2O.1.1HCl$: C, 47,56; H, 4,77; Cl, 5,94; N, 14,93; найдено: C, 47,47; H, 4,81; Cl, 5,88; N, 14,86.

Схема 280



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-фтор-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**280g**)

Стадия 1: Получение N-(2-бром-4-фтор-6-метоксифенил)-2,2,2-трифторацетамида (**280b**)

Соединение **280b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 46, из 2-бром-4-фтор-6-метоксианилина (**280a**) (1 г, 4,54 ммоль; № CAS 354574-32-6) в ДХМ (15 мл) с применением триэтиламина (1,077 мл, 7,73 ммоль), ангидрида трифторуксусной кислоты (0,948 мл, 6,82 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-50%] N-(2-бром-4-фтор-6-метоксифенил)-2,2,2-трифторацетамида (**280b**) (1,25 г, выход 87%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,01 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 8,2, 2,7 Гц, 1H), 7,18 (dd, J = 10,8, 2,7 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H); МС (ЭР+): 315,90 (M+1).

Стадия 2: Получение 2-амино-5-фтор-7-метокси-1H-индол-3-карбонитрила (**280c**)

Соединение **280c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из N-(2-бром-4-фтор-6-метоксифенил)-2,2,2-трифторацетамида (**280b**) (1,22 г, 3,86 ммоль) в ДМСО (5 мл) с применением малононитрила (0,292 мл, 4,63 ммоль), L-пролина (0,089 г, 0,772 ммоль), CuI (74 мг, 0,386 ммоль), раствора K_2CO_3 (1,067 г, 7,72 ммоль) в воде (5 мл) и нагреванием при 60°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки [силикагель (40 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-50%] 2-амино-5-фтор-7-метокси-1H-индол-3-карбонитрила (**280c**) (538 мг, выход 68%) в виде

желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,90 (s, 1H), 6,60 – 6,40 (m, 4H), 3,87 (s, 3H); МС (ЭР+): 206,10 (M+1); (ЭС-): 204,10 (M-1).

Стадия 3: Получение 6-фтор-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**280d**)

Соединение **280d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 29, из 2-амино-5-фтор-7-метокси-1H-индол-3-карбонитрила (**280c**) (0,520 г, 2,53 ммоль) в этаноле (30 мл) с применением формамидина ацетата (2132 мг, 20,27 ммоль) и нагреванием с обратным холодильником в течение 22 ч. Это обеспечило получение после обработки соли AcOH 6-фтор-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**280d**) (665 мг, выход 90%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,00 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 9,7, 2,2 Гц, 1H), 7,18 (s, 2H), 6,92 (dd, J = 11,5, 2,2 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H); МС (ЭР+): 233,1 (M+1).

Стадия 4: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-6-фтор-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**280e**)

Соединение **280e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из соли AcOH 6-фтор-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**280d**) (650 мг, 1,576 ммоль) в DMF (15 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,256 мл, 0,1,734 ммоль), Cs_2CO_3 (1284 мг, 3,94 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] *трет*-бутил-2-(4-амино-6-фтор-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**280e**) (546 мг, выход 25%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 8,02 (dd, J = 9,4, 2,2 Гц, 1H), 7,11 (dd, J = 11,4, 2,2 Гц, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,43 (s, 9H); МС (ЭР+): 347,1 (M+1).

Стадия 5: Получение 2-(4-амино-6-фтор-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**280f**)

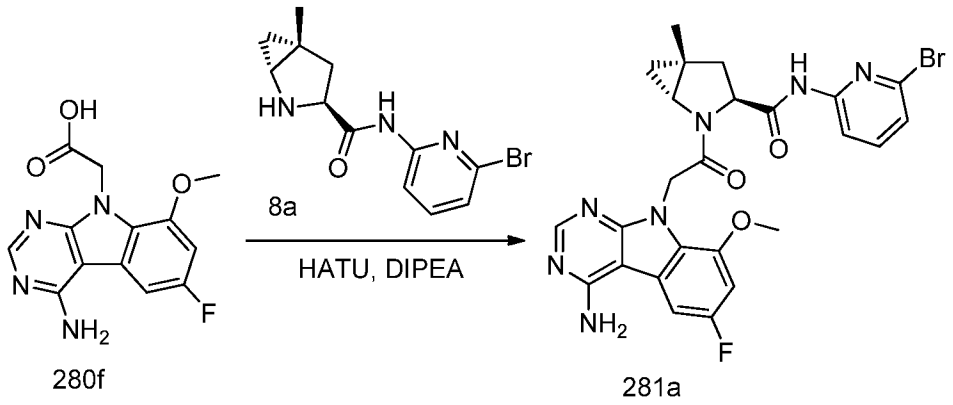
Соединение **280f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-фтор-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**280e**) (125 мг, 0,361 ммоль) с применением 20% TFA в ДХМ (2071 мкл, 5,41 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-6-фтор-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**280f**) (171 мг, выход 97%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,55 (s, 1H), 8,46 (s, 2H), 8,02 (dd, J = 9,4, 2,2 Гц, 1H), 7,13 (dd, J = 11,5, 2,2 Гц, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,94 (s, 3H); МС (ЭР+): 291,10 (M+1).

Стадия 6: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-фтор-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**280g**)

Соединение **280g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-фтор-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**280f**) (77 мг, 0,157 ммоль) в DMF (7 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (50 мг, 0,157 ммоль), HATU (90 мг, 0,235 ммоль), DIPEA (0,137 мл, 0,785 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), DMA80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-фтор-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**280g**) (58 мг, выход 67%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,75 (s, 1H, D_2O способный к

обмену), 8,71 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,62 (s, 1H), 8,08 – 7,91 (m, 2H), 7,71 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,11 (dd, *J* = 11,5, 2,2 Гц, 1H), 5,78 (d, *J* = 17,1 Гц, 1H), 5,54 (d, *J* = 16,9 Гц, 1H), 4,43 (dd, *J* = 8,9, 5,6 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,84 (ddd, *J* = 7,6, 5,3, 2,3 Гц, 1H), 2,41 – 2,14 (m, 2H), 2,00 – 1,86 (m, 1H), 1,11 (dt, *J* = 9,8, 5,4 Гц, 1H), 0,66 (td, *J* = 5,1, 2,4 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -117,06. МС (ЭС+): 554,1/556,1 (M+1); (ЭС-): 552,1/554,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{21}BrFN_7O_3$ 1.75H_2O. HCl.: C, 46,32; H, 4,13; Cl, 5,70; N, 15,75; найдено: C, 46,24; H, 3,99; Cl, 5,70; N, 15,66.

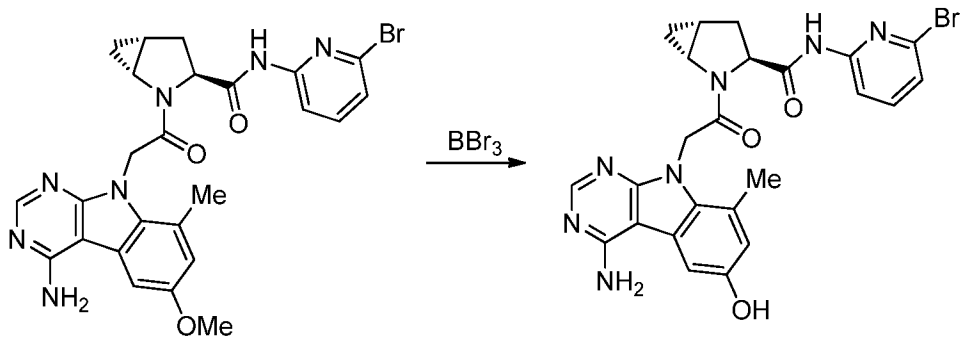
Схема 281



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-фтор-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**281a**)

Соединение **281a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-фтор-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**280f**) (77 мг, 0,157 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (52,2 мг, 0,157 ммоль), HATU (90 мг, 0,236 ммоль), DIPEA (0,137 мл, 0,785 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-фтор-8-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**281a**) (65 мг, выход 73%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,74 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,65 – 8,48 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,06 – 7,95 (m, 2H), 7,71 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,10 (dd, *J* = 11,5, 2,2 Гц, 1H), 5,73 (d, *J* = 17,0 Гц, 1H), 5,50 (d, *J* = 16,9 Гц, 1H), 4,38 (dd, *J* = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,62 (dd, *J* = 5,5, 2,3 Гц, 1H), 2,49 – 2,41 (m, 1H), 2,00 (dd, *J* = 13,2, 5,9 Гц, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,08 – 1,00 (m, 1H), 0,89 – 0,77 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -117,27. МС (ЭС+): 568,1/570,1 (M+1); (ЭС-): 566,1/568,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{23}BrFN_7O_3$.1.75H_2O.HCl.: C, 47,18; H, 4,36; Cl, 5,57; N, 15,41; найдено: C, 47,11; H, 4,33; Cl, 5,23; N, 15,33

Схема 282

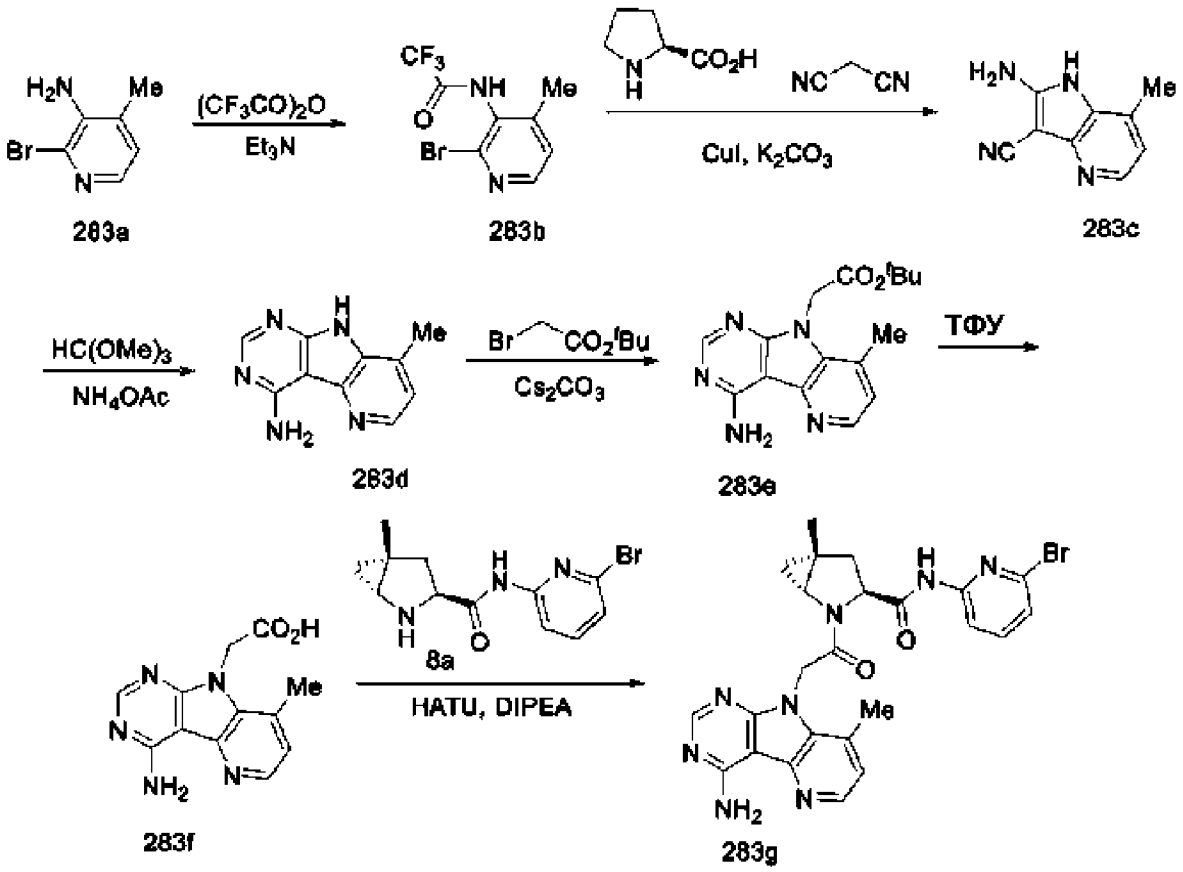


257g 282a

Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-гидрокси-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**282a**)

Соединение **282a** получали согласно процедуре, указанной на схеме 164, из (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-метокси-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**257g**) (64 мг, 0,116 ммоль) в ДХМ (5 мл) с применением раствора 1,0 М BBr_3 в ДХМ (0,581 мл, 0,581 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-гидрокси-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**282a**) (29 мг, выход 47%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 10,89 и 10,82 (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,39 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,55 (s, 1H), 8,47 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,00 и 7,95 (2d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,71 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,65 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,36 – 7,26 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,84 (d, *J* = 17,9 Гц, 1H), 5,57 (d, *J* = 17,9 Гц, 1H), 4,41 (dd, *J* = 9,0, 5,7 Гц, 1H), 3,95 – 3,82 (m, 1H), 2,65 и 2,61 (2s, 3H), 2,40 – 2,27 (m, 1H), 2,26 – 2,11 (m, 1H), 1,98 – 1,85 (m, 1H), 1,14 – 0,99 (m, 1H), 0,73 – 0,55 (m, 1H); МС (ЭР+): 536/538 (M+1); (ЭС-): 534/536 (M-1).

Схема 283



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**283g**)

Стадия 1: Получение N-(2-бром-4-метилпиридин-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (**283b**)

Соединение **283b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 46, из 2-бром-4-метилпиридин-3-амина (**283a**) (5 г, 26,7 ммоль; № CAS 126325-50-6) в ДХМ (30 мл) с применением триэтиламина (4,60 г, 45,4 ммоль), ангидрида трифторуксусной кислоты (8,42 г, 40,1 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 1 ч. Это обеспечило получение после обработки N-(2-бром-4-метилпиридин-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (**283b**) (6,85 г, выход 91%) в виде фиолетового твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,51 (s, 1H), 8,30 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 2,25 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -74,21; МС (ЭР+): 283/285, (ES-): 281/283 (M-1).

Стадия 2: Получение 2-амино-7-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбонитрила (**283c**)

Соединение **283c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из N-(2-бром-4-метилпиридин-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (**283b**) (6,85 г, 24,20 ммоль) в ДМСО (30 мл) и с применением малононитрила (1,919 г, 29,0 ммоль), L-пролина (0,557 г, 4,84 ммоль), CuI (0,461 г, 2,420 ммоль), раствора K_2CO_3 (6,69 г, 48,4 ммоль) в воде (30 мл) и нагреванием при 60°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-6%] 2-амино-7-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбонитрила (**283c**) (0,39 г, выход 9%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц,

ДМСО-d_6) δ 11,66 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,48 (s, 2H), 6,93 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 2,43 (s, 3H); МС (ЭР+): 173 (M+1), (ЭР-): 171 (M-1).

Стадия 3: Получение 8-метил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**283d**)

Соединение **283d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 29, из 2-амино-7-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбонитрила (**283c**) (0,39 г, 2,265 ммоль) в этаноле (5 мл) с применением NH_4OAc (0,524 г, 6,79 ммоль), $HC(OMe)_3$ (2,404 г, 22,65 ммоль) и нагреванием при 90°C в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки 8-метил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**283d**) (196 мг, выход 43%) в виде коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,11 (s, 1H), 8,47 – 8,22 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 2,56 (s, 3H); МС (ЭР+): 200 (M+1), (ES-): 198 (M-1).

Стадия 4: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**283e**)

Соединение **283e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 8-метил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**283d**) (190 мг, 0,954 ммоль) в DMF (15 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (205 мг, 1,049 ммоль), Cs_2CO_3 (622 мг, 1,908 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**283e**) (236 мг, выход 79%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,50 – 8,31 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,43 (s, 9H); МС (ЭР+): 314 (M+1), (ЭР-): 312 (M-1).

Стадия 5: Получение 2-(4-амино-8-метил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**283f**)

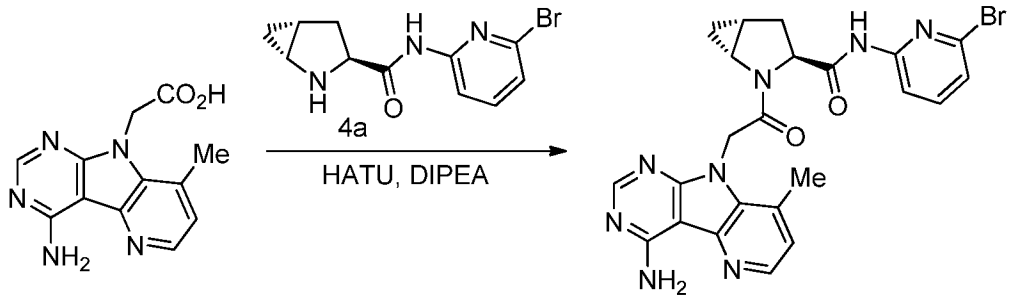
Соединение **283f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**283e**) (236 мг, 0,753 ммоль) в ДХМ (5 мл) с применением TFA (859 мг, 7,53 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-8-метил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**283f**) (356 мг) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,75 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 5,43 (s, 2H), 2,72 (s, 3H); МС (ЭР+): 258 (M+1), (ЭР-): 256 (M-1).

Стадия 6: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**283g**)

Соединение **283g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**283f**) (75 мг, 0,202 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (67,2 мг, 0,202 ммоль), HATU (92 мг, 0,242 ммоль), DIPEA (131 мг, 1,010 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 5%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**283g**) (71 мг, выход 66%) в виде белого твердого

вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,84 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,79 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,61 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,34 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,72 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,88 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,62 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,39 (dd, J = 9,1, 6,1 Гц, 1H), 3,77 – 3,68 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,49 – 2,40 (m, 1H), 1,98 (dd, J = 13,3, 6,0 Гц, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,03 (t, J = 5,5 Гц, 1H), 0,87 (dd, J = 5,5, 2,3 Гц, 1H); МС (ЭР+): 535/537 (M+1); (ЭС-): 533/535 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{23}BrN_8O_2.1.45HCl.2.25H_2O$: C, 45,84; H, 4,64; Cl, 8,18; N, 17,82; найдено: C, 45,82; H, 4,56; Cl, 8,20; N, 17,70.

Схема 284

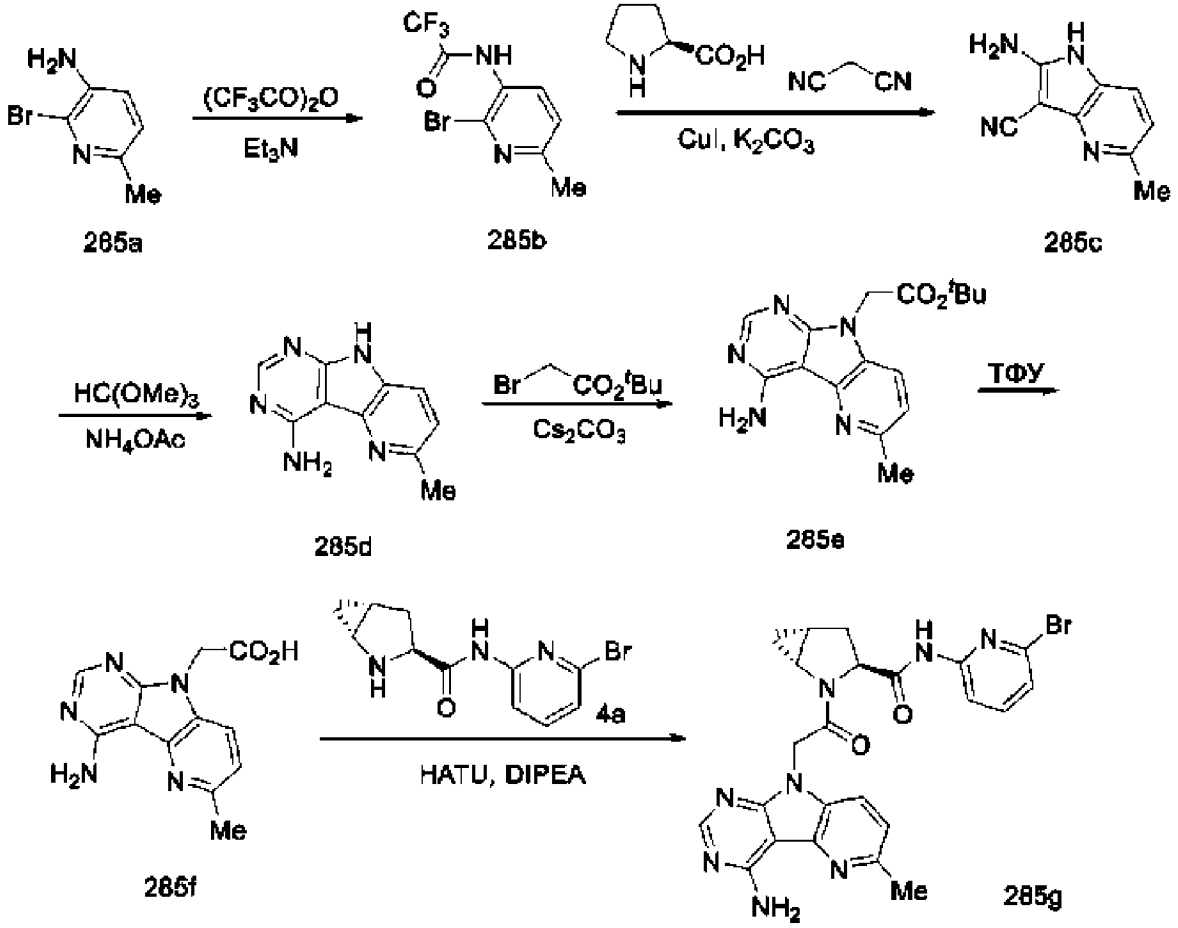


283f 284a

Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**284a**)

Соединение **284a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**283f**) (75 мг, 0,202 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (64,4 мг, 0,202 ммоль), HATU (92 мг, 0,242 ммоль), DIPEA (131 мг, 1,010 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**284a**) (86 мг, выход 82%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,84 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,91 (bs, 1H, D_2O способный к обмену), 8,65 (s, 1H), 8,60 (bs, 1H, D_2O способный к обмену), 8,55 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,95 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,68 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,47 - 4,39 (m, 1H), 3,97 - 3,90 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,43 - 2,29 (m, 1H), 2,29 - 2,15 (m, 1H), 2,02 - 1,81 (m, 1H), 1,19 - 1,01 (m, 1H), 0,79 - 0,66 (m, 1H); МС (ЭР+): 521/523 (M+1); (ЭС-): 519/521 (M-1).

Схема 285



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-метил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**285g**)

Стадия 1: Получение N-(2-бром-6-метилпиридин-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (**285b**)

Соединение **285b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 46, из 2-бром-6-метилпиридин-3-амина (**285a**) (5 г, 26,7 ммоль; № CAS 126325-53-9) в ДХМ (30 мл) с применением триэтиламина (4,60 г, 45,4 ммоль), ангидрида трифторуксусной кислоты (8,42 г, 40,1 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 1 ч. Это обеспечило получение после обработки N-(2-бром-6-метилпиридин-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (**285b**) (7,33 г, выход 97%) в виде бледно-желтого твердого вещества, которое использовали как таковое для следующей стадии; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,42 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 2,50 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -74,21; МС (ЭР+): 283/285, (ES-): 281/283 (M-1).

Стадия 2: Получение 2-амино-5-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбонитрила (**285c**)

Соединение **285c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из N-(2-бром-6-метилпиридин-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (**285b**) (7,33 г, 25,90 ммоль) в ДМСО (30 мл) с применением малононитрила (2,053 г, 31,1 ммоль), L-пролина (0,596 г, 5,18 ммоль), CuI (0,493 г, 2,59 ммоль), раствора K_2CO_3 (7,16 г, 51,8 ммоль) в воде (30 мл) и нагреванием при 60°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки 2-амино-5-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбонитрила (**285c**) (2,27 г, выход 51%) в виде бледно-розового твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,71 (s, 1H),

7,25 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,72 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 2,41 (s, 3H); МС (ЭР+): 173 (M+1), (ES-): 171 (M-1).

Стадия 3: Получение 6-метил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**285d**)

Соединение **285d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 29, из 2-амино-5-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбонитрила (**285c**) (1,79 г, 10,40 ммоль) в этаноле (10 мл) с применением NH_4OAc (2,404 г, 31,2 ммоль), $HC(OMe)_3$ (11,03 г, 104 ммоль) и нагреванием при 90 °C в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки 6-метил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**285d**) (1,04 г, выход 50%) в виде бежевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,88 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,53 (s, 1H), 2,63 (s, 3H); МС (ЭР+): 200 (M+1), (ЭР-): 198 (M-1).

Стадия 4: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-6-метил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**285e**)

Соединение **285e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 6-метил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**285d**) (1,02 г, 0,5,12 ммоль) в DMF (15 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (1,099 г, 5,63 ммоль), Cs_2CO_3 (3,34 г, 10,24 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки *трет*-бутил-2-(4-амино-6-метил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**285e**) (1,24 г, выход 77%) в виде бежевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,36 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,39 (s, 9H); МС (ЭР+): 314 (M+1).

Стадия 5: Получение 2-(4-амино-6-метил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**285f**)

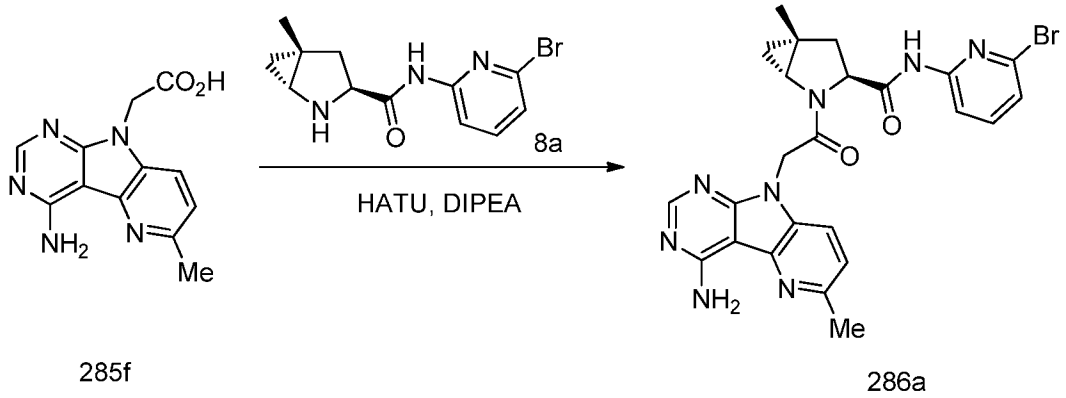
Соединение **285f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-метил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**285e**) (1,23 г, 3,93 ммоль) с применением TFA (4,48 г, 39,3 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-6-метил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**285f**) (2,28 г) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,87 (bs,1H), 8,59 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,90 (bs, 1 H), 7,51 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,73 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -74,81; МС (ЭР+): 258 (M+1); (ЭС-): 256 (M-1).

Стадия 6: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-метил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**285g**)

Соединение **285g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-метил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**285f**) (75 мг, 0,202 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (64,4 мг, 0,202 ммоль), HATU (92 мг, 0,242 ммоль), DIPEA (131 мг, 1,010 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-метил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**285g**) (69 мг, выход 66%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,76 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,86 (bs, 2H, D_2O способный к обмену),

8,61 (s, 1H), 8,33 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,81 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,45 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,45 - 4,36 (m, 1H), 3,90 - 3,83 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,39 - 2,26 (m, 1H), 2,26 - 2,11 (m, 1H), 1,98 - 1,84 (m, 1H), 1,13 - 1,01 (m, 1H), 0,85 - 0,72 (m, 1H); МС (ЭР+): 521/523 (M+1); (ЭС-): 519/521 (M-1).

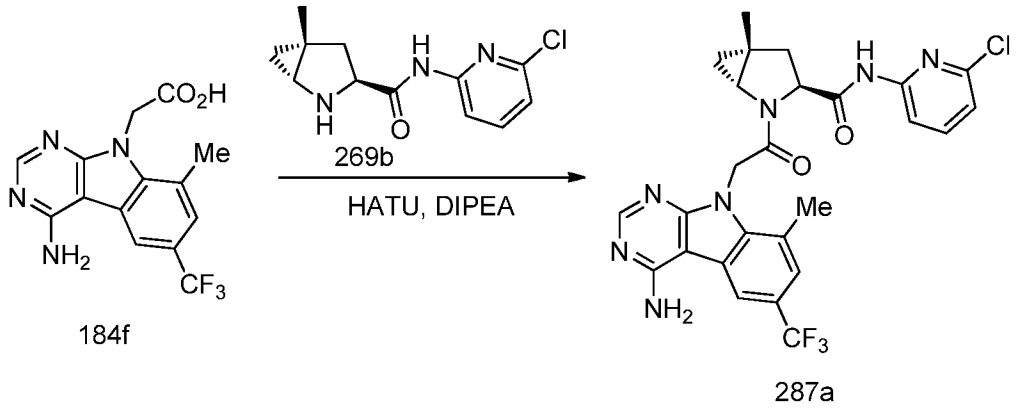
Схема 286



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-метил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**286a**)

Соединение **286a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-метил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**285f**) (75 мг, 0,202 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (67,2 мг, 0,202 ммоль), HATU (92 мг, 0,242 ммоль), DIPEA (131 мг, 1,010 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-метил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**286a**) (65 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,88 (bs, 2H, D_2O способный к обмену), 8,61 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,77 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,41 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,43 - 4,30 (m, 1H), 3,67 - 3,64 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,49 - 2,42 (m, 1H), 1,98 (dd, J = 13,3, 5,8 Гц, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,06 - 0,98 (m, 1H), 0,98 - 0,89 (m, 1H); МС (ЭР+): 535/537 (M+1), (ЭР-): 533/535 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{23}BrN_8O_2.1.95HCl.4.25H_2O$: C, 42,20; H, 4,94; Cl, 10,12; N, 16,40; найдено: C, 42,44; H, 4,61; Cl, 9,93; N, 16,00.

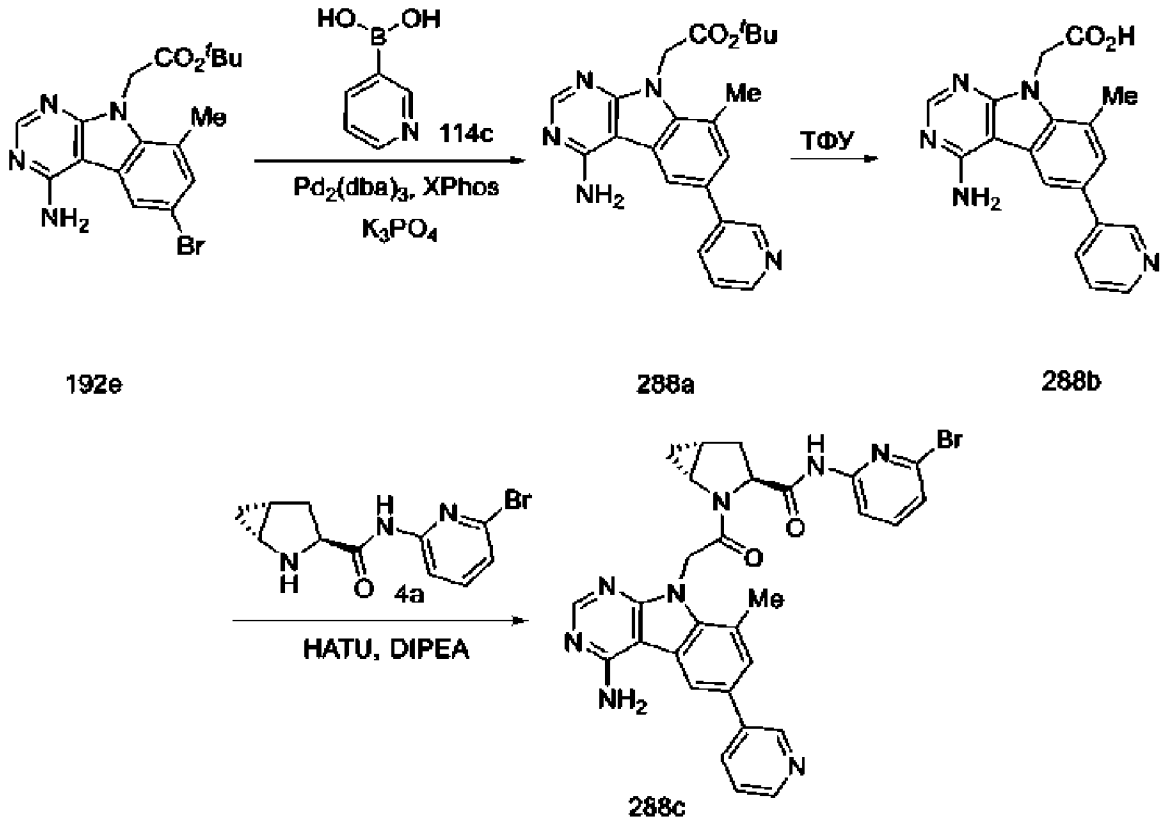
Схема 287



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**287a**)

Соединение **287a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**184f**) (100 мг, 0,228 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**269b**) (65,8 мг, 0,228 ммоль), HATU (130 мг, 0,342 ммоль), DIPEA (147 мг, 1,141 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 5%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**287a**) (58 мг, выход 46%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,81 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,79 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,64 (bs, 2H, D_2O способный к обмену), 7,98 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,81 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,18 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,92 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,65 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,38 (dd, J = 9,1, 6,1 Гц, 1H), 3,74 - 3,69 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,49 - 2,36 (m, 1H), 1,98 (dd, J = 13,3, 6,1 Гц, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,03 (t, J = 5,5 Гц, 1H), 0,89 - 0,82 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,77; МС (ЭР+): 558/560 (M+1); (ЭС-): 556/558 (M-1); анализ рассчитан для $C_{26}H_{23}ClF_3N_7O_2.0.75HCl.2.25H_2O$: C, 49,90; H, 4,55; Cl, 9,91; N, 15,67; найдено: C, 50,06; H, 4,28; Cl, 9,86; N, 15,34.

Схема 288



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**288c**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-6-(пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**288a**)

Соединение **288a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 263, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-бром-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетат (**192e**) (300 мг, 0,767 ммоль) в *n*-BuOH (4 мл) с применением пиридин-3-илбороновой кислоты (**114c**) (141 мг, 1,150 ммоль), 1,27 M водного раствора K_3PO_4 (1,207 мл, 1,533 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (70,2 мг, 0,077 ммоль), XPhos (73,1 мг, 0,153 ммоль) и нагреванием при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере азота. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 7%] *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-6-(пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**288a**) (260 мг, выход 87%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,11 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,66 - 8,49 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,25 (dt, J = 8,1, 2,0 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56 - 7,35 (m, 3H), 5,37 (s, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,44 (s, 9H); МС (ЭР+): 390 (M+1); (ЭС-): 388 (M-1).

Стадия 2: Получение 2-(4-амино-8-метил-6-(пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**288b**)

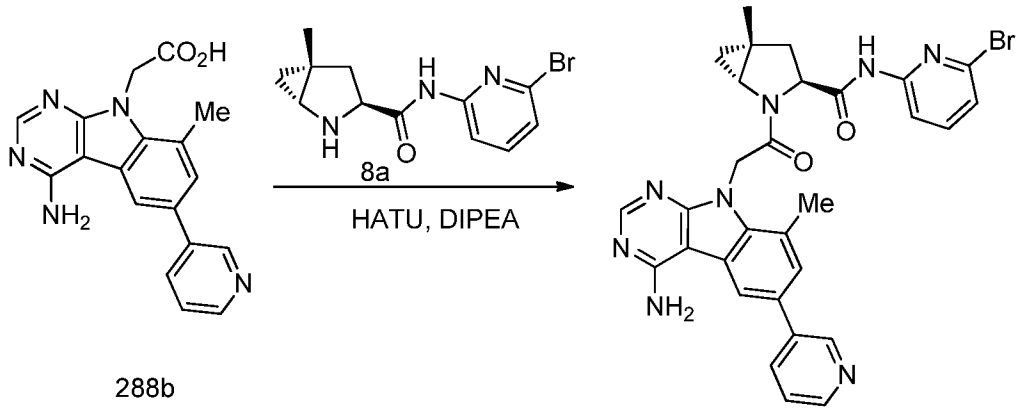
Соединение **288b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-6-(пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**288a**) (260 мг, 0,668 ммоль) в ДХМ (5 мл) с применением TFA (761 мг, 6,68 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-

ил)уксусной кислоты (**288b**) (436 мг), которую использовали как таковую для следующей стадии; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,26 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,87 - 8,71 (m, 2H), 8,68 (dd, J = 8,1, 2,2 Гц, 1H), 8,64 - 8,42 (m, 3H), 7,88 (dd, J = 8,2, 5,2 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 2,78 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -74,60; МС (ЭР+): 334 (M+1); (ЭС-): 332 (M-1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**288c**)

Соединение **288c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**288b**) (75 мг, 0,168 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (53,4 мг, 0,168 ммоль), HATU (76 мг, 0,201 ммоль), DIPEA (108 мг, 0,838 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**288c**) (50 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,84 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,45 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 9,12 (bs, 2H, D_2O способный к обмену), 8,98 (dd, J = 8,4, 1,7 Гц, 1H), 8,94 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 8,3, 5,5 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,99 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,67 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,43 (dd, J = 9,1, 5,8 Гц, 1H), 4,01 - 3,94 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,37 (dd, J = 13,5, 9,1 Гц, 1H), 2,29 - 2,08 (m, 1H), 2,01 - 1,87 (m, 1H), 1,16 - 1,05 (m, 1H), 0,78 - 0,59 (m, 1H); МС (ЭР+): 597/599 (M+1); (ЭС-): 595/597 (M-1); анализ рассчитан для $C_{29}H_{25}BrN_8O_2.2.15HCl.4.25H_2O$: C, 46,29; H, 4,78; Cl, 10,13; N, 14,89; найдено: C, 46,42; H, 4,44; Cl, 10,13; N, 14,82.

Схема 289

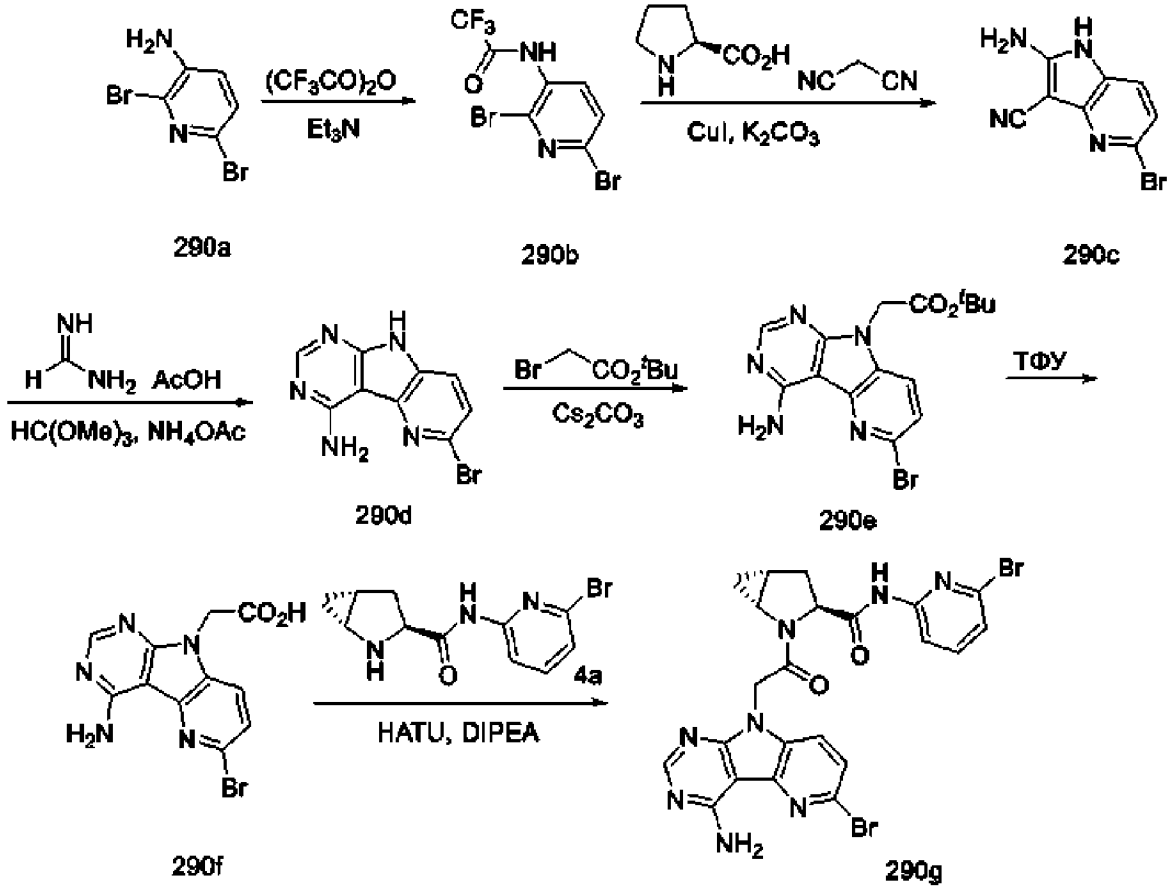


Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**289a**)

Соединение **289a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**288b**) (75 мг, 0,168 ммоль) в DMF

(5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (55,8 мг, 0,168 ммоль), HATU (76 мг, 0,201 ммоль), DIPEA (108 мг, 0,838 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 5%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**289a**) (36 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,84 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,40 (s, 1H), 9,14 - 8,84 (m, 4H, где 2H были D_2O, способными к обмену), 8,84 - 8,78 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,10 - 7,95 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,93 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,64 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,39 (dd, J = 9,0, 6,2 Гц, 1H), 3,73 (dd, J = 5,4, 2,4 Гц, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,49 - 2,44 (m, 1H), 1,99 (dd, J = 13,4, 6,1 Гц, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,04 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 0,92 - 0,82 (m, 1H); МС (ЭР+): 611/613 (M+1), (ЭР-): 609/611 (M-1).

Схема 290



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-бром-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**290g**)

Стадия 1: Получение N-(2,6-дибромпиридин-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (**290b**)

Соединение **290b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 46, из 2,6-дибромпиридин-3-амина (**290a**) (10 г, 39,7 ммоль; № CAS 39856-57-0) в ДХМ (30 мл) с применением триэтиламина (6,83 г, 67,5 ммоль), ангидрида трифторуксусной кислоты (12,51 г, 59,5 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 1 ч. Это обеспечило получение после обработки N-(2,6-дибромпиридин-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (**290b**) (13,78 г, выход 100%) в виде бледно-желтого твердого вещества, которое использовали как таковое для следующей стадии; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,68 (s, 1H), 8,61 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,35 (d, J = 2,3 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -74,16; МС (ЭР-): 345/347 (M-1).

Стадия 2: Получение 2-амино-5-бром-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбонитрила (**290c**)

Соединение **290c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из N-(2,6-дибромпиридин-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (**290b**) (13,78 г, 39,6 ммоль) в ДМСО (30 мл) с применением малононитрила (3,14 г, 47,5 ммоль), L-пролина (0,912 г, 7,92 ммоль), CuI (0,754 г, 3,96 ммоль), раствора K_2CO_3 (10,95 г, 79 ммоль) в воде (30 мл) и нагреванием при 60°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки 2-амино-5-бром-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбонитрила (**290c**) (7,03 г, выход 75%) в виде бежевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 8,36 - 7,90 (m, 1H), 7,55 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,39 (s, 2H); МС (ЭР+): 237/239 (M+1); (ES-): 235/237 (M-1).

Стадия 3: Получение 6-бром-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**290d**)

Соединение **290d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 29, из 2-амино-5-бром-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбонитрила (**290c**) (7,02 г, 29,6 ммоль) в этаноле (20 мл) с применением NH_4OAc (11,41 г, 148 ммоль), формамидина ацетата (9,25 г, 89 ммоль), $HC(OMe)_3$ (31,4 г, 296 ммоль) и нагреванием при 90°C в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки 6-бром-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**290d**) (7,68 г, выход 98%) в виде бежевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,20 (s, 1H), 8,56 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 6,75 (s, 1H); МС (ЭР+): 264/266 (M+1), (ЭР-): 262/264 (M-1).

Стадия 4: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-6-бром-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**290e**)

Соединение **290e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 6-бром-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**290d**) (3,00 г, 11,36 ммоль) в DMF (15 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (2,437 г, 12,50 ммоль), Cs_2CO_3 (7,40 г, 22,72 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки *трет*-бутил-2-(4-амино-6-бром-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**290e**) (3,20 г, выход 75%) в виде бежевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,61 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,47 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,97 (bs, 1H), 6,86 (bs, 1H), 5,16 (s, 2H), 1,41 (s, 9H); МС (ЭР+): 378/380 (M+1).

Стадия 5: Получение 2-(4-амино-6-бром-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**290f**)

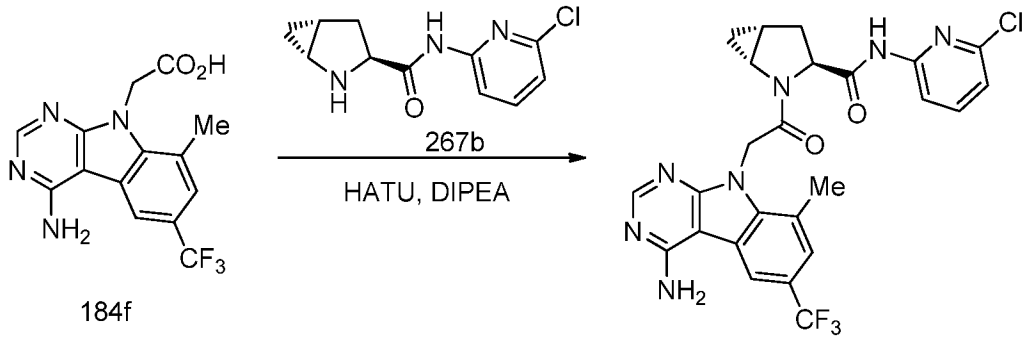
Соединение **290f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из трет-бутил-2-(4-амино-6-бром-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**290e**) (300 мг, 0,793 ммоль) с применением TFA (904 мг, 7,93 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-6-бром-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной

кислоты (**290f**) (346 мг) в виде бежевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,66 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,58 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,56 - 8,29 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 5,22 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -74,62; МС (ЭР+): 322/324 (M+1); (ЭС-): 320/322 (M-1).

Стадия 6: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-бром-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**290g**)

Соединение **290g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-6-бром-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**290f**) (75 мг, 0,172 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (54,8 мг, 0,172 ммоль), HATU (78 мг, 0,206 ммоль), DIPEA (111 мг, 0,860 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-бром-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**290g**) (73 мг, выход 72%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,80 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,07 (bs, 2H, D_2O способный к обмену), 8,78 - 8,70 (m, 2H), 8,61 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,83 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,43 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,47 - 4,41 (m, 1H), 3,93 - 3,84 (m, 1H), 2,40 - 2,28 (m, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 1,99 - 1,84 (m, 1H), 1,14 - 0,96 (m, 1H), 0,96 - 0,74 (m, 1H); МС (ЭР+): 585/587 (M+1), (ЭР-): 583/585 (M-1); анализ рассчитан для $C_{22}H_{18}Br_2N_8O_2.1.1HCl.2H_2O$: C, 39,89; H, 3,52; Cl, 5,89; N, 16,92; найдено: C, 39,97; H, 3,29; Cl, 5,89; N, 16,88.

Схема 291

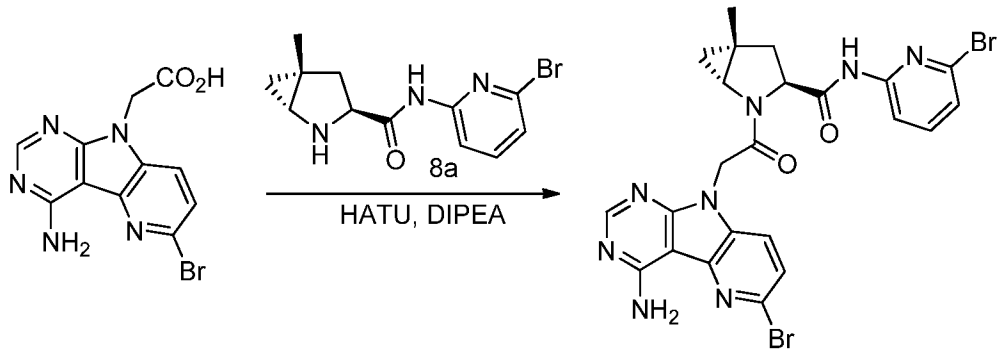


Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**291a**)

Соединение **291a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**184f**) (100 мг, 0,228 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**267b**) (62,6 мг, 0,228 ммоль), HATU (130 мг, 0,342 ммоль), DIPEA (147 мг, 1,141 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ

из 0 - 2%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**291a**) (30 мг, выход 24%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,82 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,81 (s, 1H), 8,78 (bs, 2H, D_2O способный к обмену), 8,66 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,82 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,19 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,98 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,70 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 4,43 (dd, J = 9,1, 5,7 Гц, 1H), 3,98 - 3,93 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,42 - 2,30 (m, 1H), 2,30 - 2,10 (m, 1H), 2,01 - 1,84 (m, 1H), 1,20 - 1,02 (m, 1H), 0,78 - 0,58 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,79; МС (ЭР+): 544/546 (M+1); (ЭС-): 542/544 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{21}ClF_3N_7O_2.HCl.3H_2O$: C, 47,33; H, 4,45; N, 15,45; найдено: C, 47,40; H, 4,05; N, 15,36.

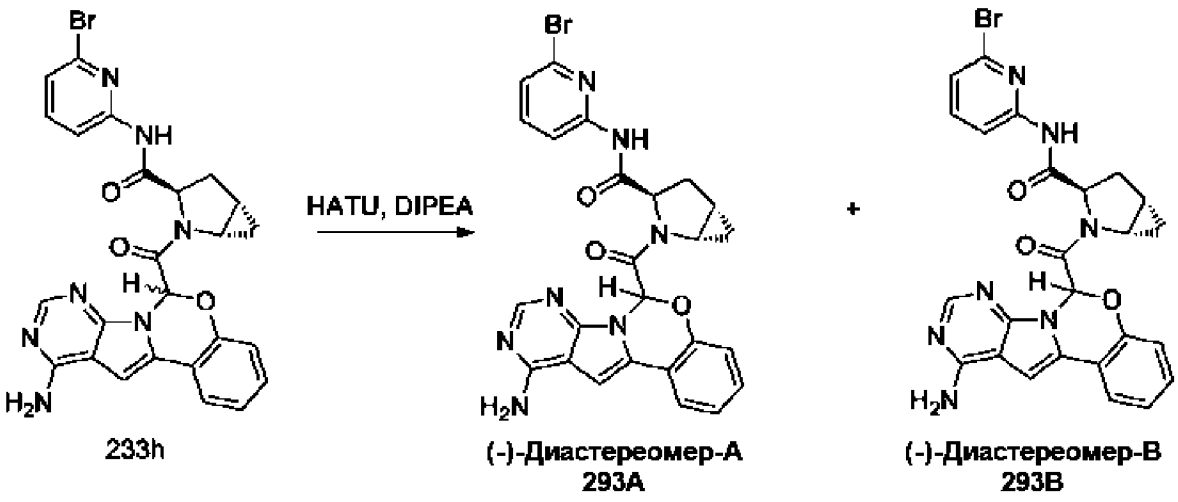
Схема 292



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-бром-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**292a**)

Соединение **292a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-бром-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**290f**) (75 мг, 0,172 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (57,2 мг, 0,172 ммоль), HATU (78 мг, 0,206 ммоль), DIPEA (111 мг, 0,860 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 5%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-бром-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**292a**) (89 мг, выход 86%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,72 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,70 (bs, 1H, D_2O способный к обмену), 8,63 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,46 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,14 (bs, 1H, D_2O способный к обмену), 7,95 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,63 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,67 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,29 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,32 (dd, J = 9,1, 5,8 Гц, 1H), 3,58 - 3,55 (m, 1H), 2,42 - 2,32 (m, 1H), 1,91 (dd, J = 13,3, 5,8 Гц, 1H), 1,24 (s, 3H), 1,00 - 0,83 (m, 2H); МС (ЭР+): 599/601 (M+1), (ЭР-): 597/599 (M-1); анализ рассчитан для $C_{23}H_{20}Br_2N_8O_2.HCl.2H_2O$: C, 41,06; H, 3,75; Cl, 5,27; N, 16,66; найдено: C, 41,06; H, 3,51; Cl, 5,21; N, 16,52.

Схема 293



Получение (1S,3R,5S)-2-(11-амино-6H-бензо[e]пиримидо[5',4':4,5]пирроло[1,2-c][1,3]оксазин-6-карбонил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**293A; (-)-диастереоизомер-А**), (1S,3R,5S)-2-(11-амино-6H-бензо[e]пиримидо[5',4':4,5]пирроло[1,2-c][1,3]оксазин-6-карбонил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**293B; (-)-диастереоизомер-В**)

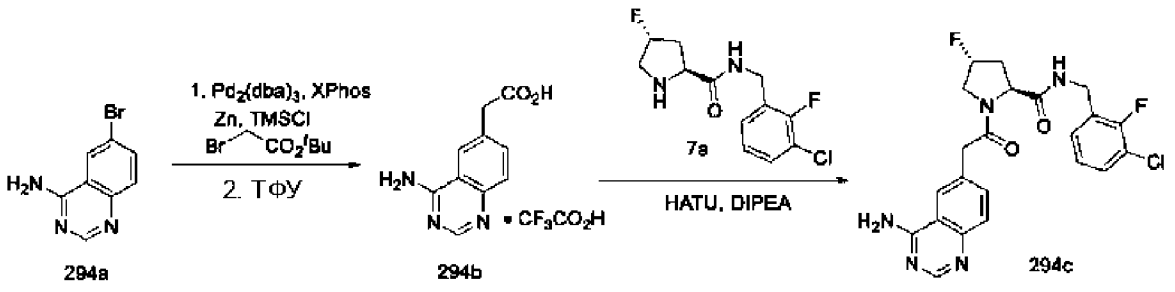
Соединение (**233h**) получали согласно процедуре, указанной на схеме 233, из 11-амино-6H-бензо[e]пиримидо[5',4':4,5]пирроло[1,2-c][1,3]оксазин-6-карбоновой кислоты (**233g**) (171 мг, 0,606 ммоль) и (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида, HCl (**4a**) (212 мг, 0,666 ммоль) в DMF (5 мл) с применением HATU (346 мг, 0,909 ммоль), DIPEA (0,528 мл, 3,03 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 48 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью этил-ацетата/MeOH 9:1 в гексанах из 0-100%] с получением соединения (**233h**) в виде смеси диастереомеров. Смесь очищали посредством хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью этил-ацетата/MeOH 9:1 в ДХМ из 0-100%] с получением чистого отдельного диастереоизомера **293A** и **293B.** Далее идет порядок и данные для элюируемого соединения

1. (1S,3R,5S)-2-(11-амино-6H-бензо[e]пиримидо[5',4':4,5]пирроло[1,2-c][1,3]оксазин-6-карбонил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**293A; (-)-диастереоизомер-А**) в виде свободного основания; ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD-d_4) δ 8,11 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,52 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,21 – 7,03 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 4,33 – 4,11 (m, 2H), 2,47 – 2,19 (m, 2H), 2,05 – 1,99 (m, 1H), 1,27 – 1,23 (m, 1H), 0,79 – 0,59 (m, 1H); МС (ЭР+): 546,10, 548,10 (M+1); (ES-): 543,00, 544,00 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_D$ = -11,43 (c = 0,14, MeOH); соединение (**293A; (-)-диастереоизомер-А**) дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [EZ-PREP, колонка C-18, 50 г, с элюированием с помощью 0,1% водного раствора HCl в воде и ацетонитриле из 0-100%] с получением соли HCl (1S,3R,5S)-2-(11-амино-6H-бензо[e]пиримидо[5',4':4,5]пирроло[1,2-c][1,3]оксазин-6-карбонил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**293A; (-)-диастереоизомер-А**) (42 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 9,58 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,76 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,45 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,2

Гц, 1H), 7,82 – 7,56 (m, 3H), 7,39 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 7,33 – 7,04 (m, 3H), 4,46 – 4,26 (m, 1H), 4,26 – 4,06 (m, 1H), 2,34 – 2,18 (m, 1H), 2,18 – 2,01 (m, 1H), 2,01 – 1,81 (m, 1H), 1,36 – 1,08 (m, 1H), 0,63 – 0,32 (m, 1H); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6/D_2O) δ 10,71 (d, *J* = 4,3 Гц, 1H), 8,41 (d, *J* = 3,9 Гц, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,74 (q, *J* = 6,1, 4,5 Гц, 2H), 7,65 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,48 – 7,31 (m, 2H), 7,31 – 7,07 (m, 3H), 4,41 – 4,22 (m, 1H), 4,22 – 4,05 (m, 1H), 2,35 – 2,17 (m, 1H), 2,17 – 2,00 (m, 1H), 2,00 – 1,82 (m, 1H), 1,21 (q, *J* = 6,3 Гц, 1H), 0,62 – 0,39 (m, 1H); МС (ЭР+): 546,1, 548,1 (M+1); (ЭР-): 544,1, 546,1 (M-1); ЖХМС, Rt = 1,96 мин., (длина волны = 254 нМ), 98,06%; оптическое вращение $[\alpha]_D$ = +5,88 (c = 0,17, MeOH);

2. (1S,3R,5S)-2-(11-амино-6H-бензо[e]пиримидо[5',4':4,5]пирроло[1,2-c][1,3]оксазин-6-карбонил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**293B; (-)-диастереоизомер-B**); ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD-d_4) δ 8,08 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,51 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,25 – 7,14 (m, 4H), 7,12 – 7,04 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,53 – 4,38 (m, 1H), 4,23 – 4,13 (m, 1H), 2,43 – 2,25 (m, 2H), 2,03 – 1,97 (m, 1H), 1,30 – 1,22 (m, 1H), 1,02 – 0,91 (m, 1H); МС (ЭР+): 546,10, 548,10 (M+1); оптическое вращение $[\alpha]_D$ = -223,88 (c = 0,135, MeOH), соединение (**293B; (-)-диастереоизомер-B**) дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [EZ-PREP, колонка C-18, 50 г, с элюированием с помощью 0,1% водного раствора HCl в воде и ацетонитриле из 0-100%] с получением соли HCl (1S,3R,5S)-2-(11-амино-6H-бензо[e]пиримидо[5',4':4,5]пирроло[1,2-c][1,3]оксазин-6-карбонил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**293B; (-)-диастереоизомер-B**) с получением (64 мг, выход 19%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,79 (s, 1H), 9,60 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,84 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,49 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,84 – 7,62 (m, 2H), 7,57 – 7,38 (m, 3H), 7,38 – 7,16 (m, 3H), 5,21 – 4,35 (m, 1H), 4,35 – 4,10 (m, 1H), 2,44 – 2,14 (m, 2H), 2,02 (p, *J* = 6,8 Гц, 1H), 1,34 – 1,05 (m, 1H), 0,90 – 0,67 (m, 1H); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6/D_2O) δ 11,66 – 10,37 (m, 1H), 8,58 – 8,15 (m, 1H), 8,03 – 7,74 (m, 2H), 7,69 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,56 – 7,14 (m, 6H), 5,14 – 4,34 (m, 1H), 4,15 (d, *J* = 6,5 Гц, 1H), 2,44 – 2,28 (m, 1H), 2,28 – 2,13 (m, 1H), 2,13 – 1,88 (m, 1H), 1,37 – 1,08 (m, 1H), 0,93 – 0,65 (m, 1H); МС (ЭР+): 546,1, 548,1 (M+1); (ES-): 544,1, 546,1 (M-1); ЖХМС, Rt = 1,98 мин., (длина волны = 254 нм), 98,60%; оптическое вращение $[\alpha]_D$ = -256,15 (c = 0,26, MeOH);

Схема 294



Получение (2S,4R)-1-(2-(4-аминохиназолин-6-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**294c**)

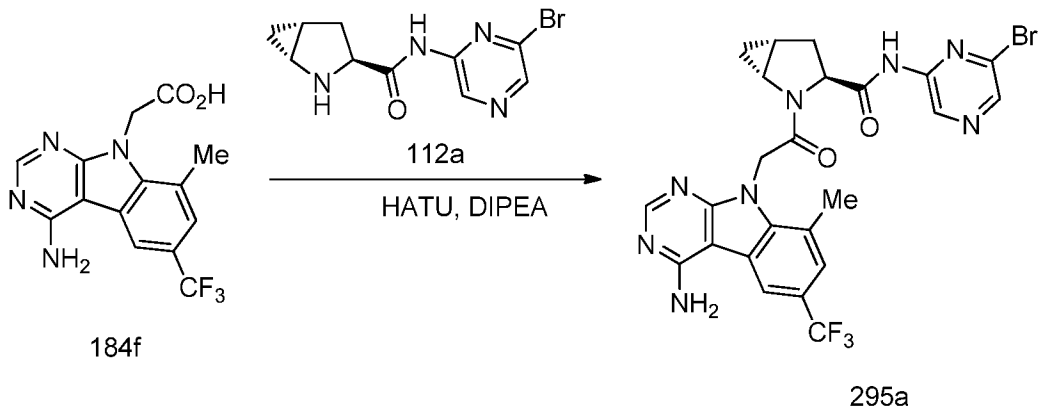
Стадия 1. Получение 2-(4-аминохиназолин-6-ил)уксусной кислоты (**294b**)

Соединение **294b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 2, из 6-бромхиназолин-4-амина (**294a**) (1,00 г, 4,46 ммоль; № CAS 21419-48-7) с применением цинка (1,752 г, 26,8 ммоль), TMSCl (0,170 мл, 1,339 ммоль) в ТГФ (5 мл) и $Pd_2(dba)_3$ (0,204 г, 0,223 ммоль) и XPhos (0,213 г, 0,446 ммоль) в ТГФ (10 мл) и нагреванием при 60°C в атмосфере аргона в течение 16 ч. Охлажденную реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O (30 мл) и EtOAc (30 мл), затем добавляли твердый NH_4Cl (2 г). После 15 мин. перемешивания при к. т. TFA (10 мл) добавляли и перемешивание продолжали в течение 30 мин. Затем смесь фильтровали. Отфильтрованный осадок тщательно промывали с помощью H_2O и EtOAc и фильтрат концентрировали в вакууме с получением продукта соли TFA 2-(4-аминохиназолин-6-ил)уксусной кислоты (**294b**) (475 мг, выход 33,5%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,70 (s, 2H), 8,75 (s, 1H), 8,24 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 8,5, 1,7 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 3,72 (s, 2H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -74,74; МС (ЭР+): 204 (M+1); (ES-): 202 (M-1).

Стадия 2: Получение (2S,4R)-1-(2-(4-аминохиназолин-6-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**294c**)

Соединение **294c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-аминохиназолин-6-ил)уксусной кислоты (**294b**) (163 мг, 0,515 ммоль) в DMF (5 мл) с применением (2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**7a**) (200 мг, 0,515 ммоль), HATU (235 мг, 0,617 ммоль), DIPEA (0,449 мл, 2,57 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO_2, 12 г, с элюированием с помощью 0-5% MeOH в ДХМ) затем посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C-18, 100 г, с элюированием с помощью 0,1% водного раствора HCl в H_2O и MeCN из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-аминохиназолин-6-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**294c**) (21 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 9,70 (bs, 2H, D2O способный к обмену), 8,82 (s, 1H), 9,18 и 8,74 (2t, *J* = 5,9 Гц, 1H), 8,36 и 8,30 (2s, 1H), 8,02 – 7,84 (m, 1H), 7,84 – 7,72 (m, 1H), 7,53 – 7,39 (m, 1H), 7,40 – 7,25 (m, 1H), 7,23 – 7,04 (m, 1H), 5,60 – 5,21 (m, 1H), 4,51 – 3,72 (m, 6H), 3,60 – 3,46 (m, 1H), 2,76 – 2,40 (m, 1H), 2,23 – 1,86 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -121,25, -121,65, -176,17, -176,38; МС (ЭР+) 460/462 (M+1).

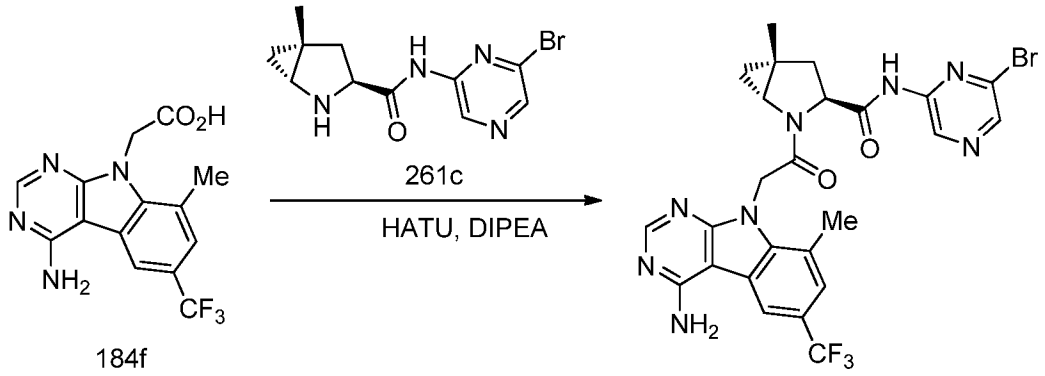
Схема 295



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**295a**)

Соединение **295a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**184f**) (75 мг, 0,171 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**112a**) (54,7 мг, 0,171 ммоль), HATU (98 мг, 0,257 ммоль), DIPEA (111 мг, 0,856 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 3%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**295a**) (66 мг, выход 65%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,22 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,23 (s, 1H), 8,92 (bs, 2H, D_2O способный к обмену), 8,82 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,00 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,71 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,47 (dd, J = 9,0, 5,7 Гц, 1H), 4,00 - 3,92 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,44 - 2,31 (m, 1H), 2,31 - 2,17 (m, 1H), 2,02 - 1,88 (m, 1H), 1,19 - 1,02 (m, 1H), 0,80 - 0,64 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,83; МС (ЭР+): 589/591 (M+1), (ЭР-): 587/589 (M-1).

Схема 296

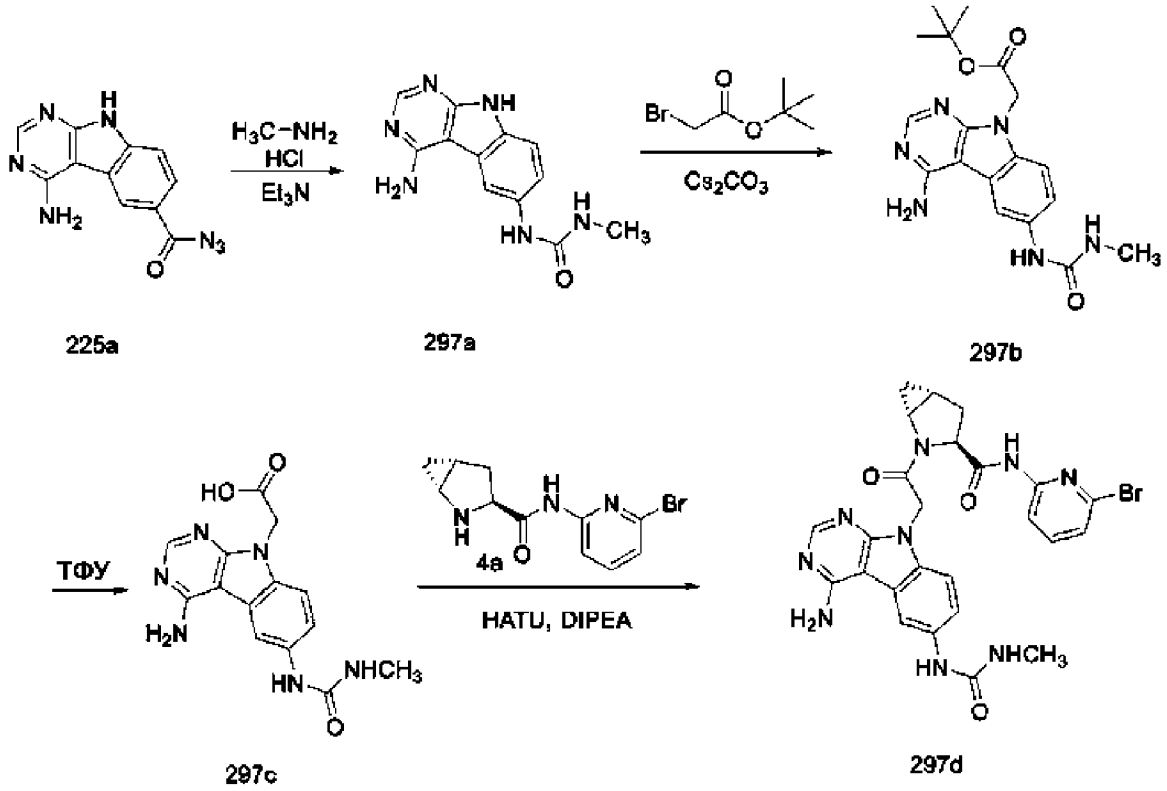


Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**296a**)

Соединение **296a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**184f**) (75 мг, 0,171 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**261c**) (57,1 мг, 0,171 ммоль), HATU (98 мг, 0,257 ммоль), DIPEA (111 мг, 0,856 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 2%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**296a**) (63 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,21 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,24 (s, 1H), 8,91 (bs, 2H, D_2O способный к обмену), 8,85 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 5,94 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,66 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 4,42 (dd, J = 9,1, 6,1 Гц, 1H), 3,76 - 3,71 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,57 - 2,51 (m, 1H), 2,10 - 1,94 (m,

1H), 1,31 (s, 3H), 1,08 - 0,98 (m, 1H), 0,94 - 0,82 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,84; МС (ЭР+): 603/605 (М+1), (ЭР-): 601/603 (М-1).

Схема 297



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(3-метилуреидо)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**297d**)

Стадия 1: Получение 1-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-ил)-3-метилмочевины (**297a**)

Суспензию 4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-карбонилазида (**225a**) (111 мг, 0,438 ммоль) в толуоле (4 мл) добавляли метанамина гидрохлорид (177 мг, 2,63 ммоль), триэтиламин (0,916 мл, 6,57 ммоль) и нагревали при 115^{o}C в течение 2 ч. в микроволновой печи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растирали со смесью дихлорметан/метанол (9:1) (30 мл), фильтровали, промывали смесью дихлорметан/метанол (9:1). Фильтрат концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), с элюированием с помощью дихлорметана/метанола (от 1:0 до 9:1)] с получением 1-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-ил)-3-метилмочевины (**297a**) (44 мг, выход 39%) в виде светло-коричневой смолы; МС (ЭР+): 257,10 (М+Na).

Стадия 2: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-6-(3-метилуреидо)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**297b**)

Соединение **297b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 1-(4-амино-9H-пиримидо[4,5-b]индол-6-ил)-3-метилмочевины (**297a**) (42 мг, 0,164 ммоль) в DMF (10 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,027 мл, 0,180 ммоль) и Cs_2CO_3 (133 мг, 0,410 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 17 ч. Это обеспечило получение после обработки *трет*-бутил-2-(4-амино-6-(3-метилуреидо)-9H-

пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**297b)** (32 мг), который использовали как таковой для следующей стадии; МС (ЭР+): 371,20 (M+1).

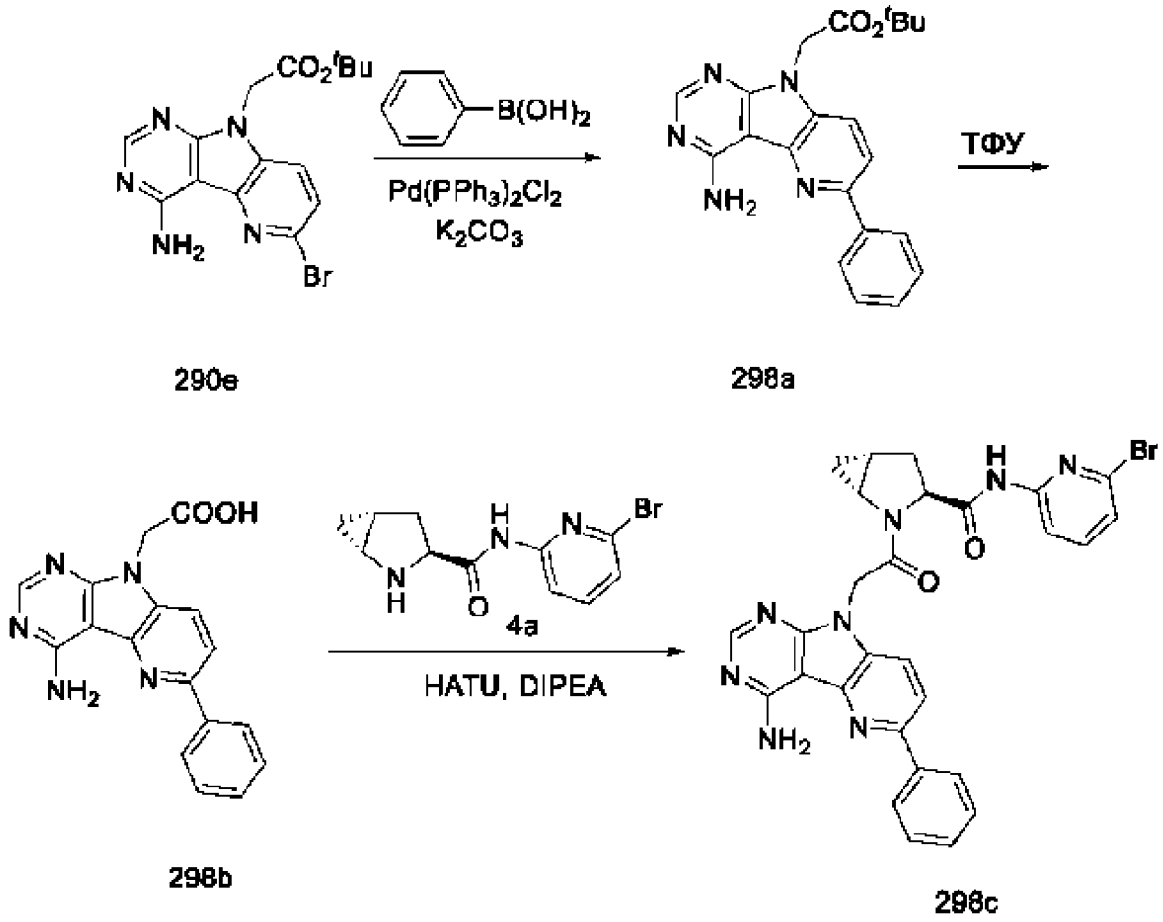
Стадия 3: Получение 2-(4-амино-6-(3-метилуреидо)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**297c**)

Соединение **297c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-(3-метилуреидо)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**297b)** (30 мг, 0,081 ммоль) в ДХМ (10 мл) с применением TFA и перемешиванием при к. т. Это обеспечило получение после обработки, использовали как таковое для следующей стадии; МС (ЭР+): 315,10 (M+1).

Стадия 4: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(3-метилуреидо)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**297d**)

Соединение **297d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-(3-метилуреидо)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**297c**) (25,5 мг, 0,081 ммоль) в DMF (10 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (51,6 мг, 0,162 ммоль), HATU (61,6 мг, 0,0,162 ммоль), DIPEA (0,071 мл, 0,405 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 21 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-10%], затем обработки ацетонитрилом (2 мл) и 0,1% водн. раствором HCl (10 мл) с получением соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(3-метилуреидо)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**297d**) (4 мг, выход 9%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,71 (d, J = 17,5 Гц, 1H), 5,37 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,51 – 4,33 (m, 1H), 3,98 – 3,85 (m, 1H), 2,70 – 2,63 (m, 3H), 2,40 – 2,14 (m, 2H), 1,97 – 1,83 (m, 1H), 1,14 – 0,98 (m, 1H), 0,81 – 0,71 (m, 1H); МС (ЭР+): 578,20 (M+1); (ЭС-): 576,10 (M-1).

Схема 298



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-фенил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**298c**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-6-фенил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**298a**)

Соединение **298a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 59, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-бром-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**290e**) (300 мг, 0,793 ммоль) в диоксане (4 мл) с применением фенилбороновой кислоты (145 мг, 1,190 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорида (55,7 мг, 0,079 ммоль), 3,3 М раствора карбоната калия (0,721 мл, 2,380 ммоль) и нагреванием при 100°C в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-3%] *трет*-бутил-2-(4-амино-6-фенил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**298a**) (281 мг, выход 94%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,85 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,42 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,15 – 7,66 (m, 3H), 7,61 – 7,50 (m, 2H), 7,49 – 7,40 (m, 1H), 6,85 (bs, 1H), 5,24 (s, 2H), 1,41 (s, 9H); МС (ЭР+): 376 (M+1).

Стадия 2: Получение 2-(4-амино-6-фенил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**298b**)

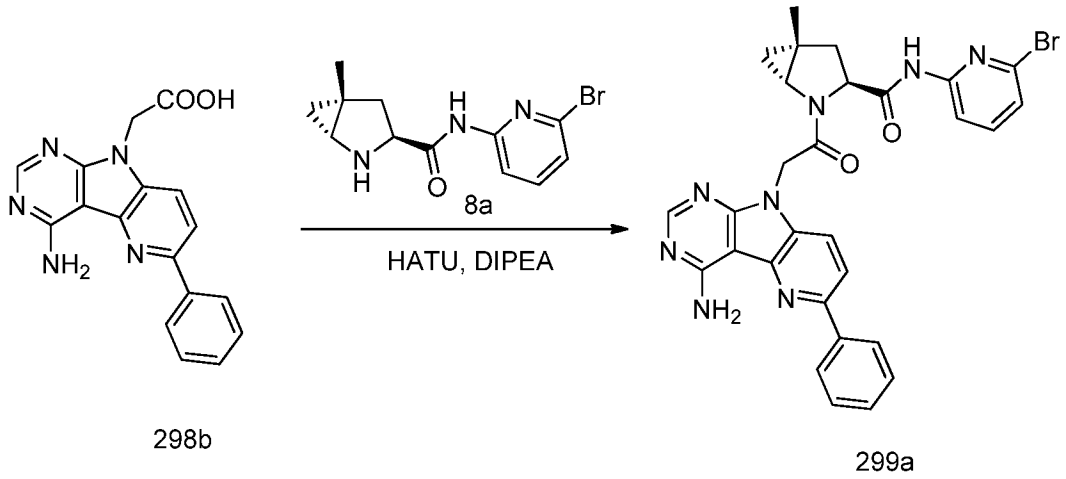
Соединение **298b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-фенил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**298a**) (280 мг, 0,746 ммоль) в ДХМ (5

мл) с применением TFA (850 мг, 7,46 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-6-фенил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**298b**) (386 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,98 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,80 (bs, 1H), 8,65 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,10 (bs, 1H), 7,92 – 7,86 (m, 2H), 7,65 – 7,52 (m, 2H), 7,53 – 7,42 (m, 1H), 5,36 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -74,76; МС (ЭР+): 320 (M+1); (ЭС-): 318 (M-1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-фенил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**298c**)

Соединение **298c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-фенил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**298b**) (75 мг, 0,173 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (55,1 мг, 0,173 ммоль), HATU (79 мг, 0,208 ммоль), DIPEA (112 мг, 0,865 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 5%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-фенил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**298c**) (72 мг, выход 71%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,79 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,15 - 8,85 (bs, 1H, D_2O способный к обмену), 8,98 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,85 - 8,56 (bs, 1H, D_2O способный к обмену), 8,70 (s, 1H,), 8,53 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,90 – 7,83 (m, 2H), , 7,67 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 2H), 7,54 - 7,45 (m, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,89 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,54 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,45 (dd, J = 9,1, 5,5 Гц, 1H), 3,98 - 3,87 (m, 1H), 2,42 - 2,28 (m, 1H), 2,28 - 2,12 (m, 1H), 2,00 - 1,86 (m, 1H), 1,19 - 0,99 (m, 1H), 0,87 - 0,72 (m, 1H); МС (ЭР+): 583/585 (M+1), (ЭР-): 581/583 (M-1).

Схема 299

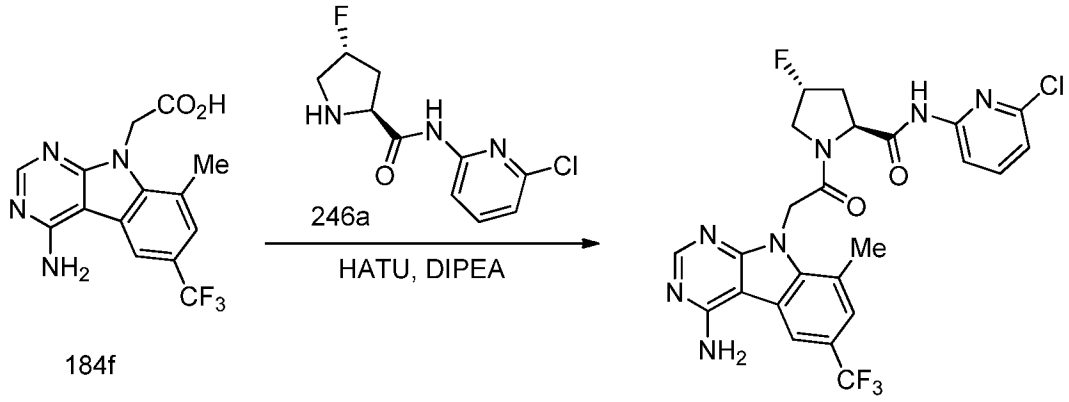


Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-фенил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**299a**)

Соединение **299a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-фенил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**298b**) (75 мг, 0,173 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-

3-карбоксамида (**8a**) (57,6 мг, 0,173 ммоль), HATU (79 мг, 0,208 ммоль), DIPEA (112 мг, 0,865 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 5%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-фенил-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**299a**) (67 мг, выход 65%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,79 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,19 - 8,84 (bs, 1H, D_2O способный к обмену), 8,98 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,84 - 8,58 (bs, 1H, D_2O способный к обмену), 8,70 (s, 1H), 8,53 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,90 – 7,81 (m, 2H), 7,67 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 2H), 7,54 - 7,46 (m, 1H), 7,30 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,85 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,48 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,40 (dd, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 3,76 - 3,61 (m, 1H), 2,48 - 2,38 (m, 1H), 1,99 (dd, J = 13,3, 5,8 Гц, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,08 - 1,00 (m, 1H), 1,00 - 0,88 (m, 1H); МС (ЭР+): 597/599 (M+1); (ЭС-): 595/597 (M-1).

Схема 300

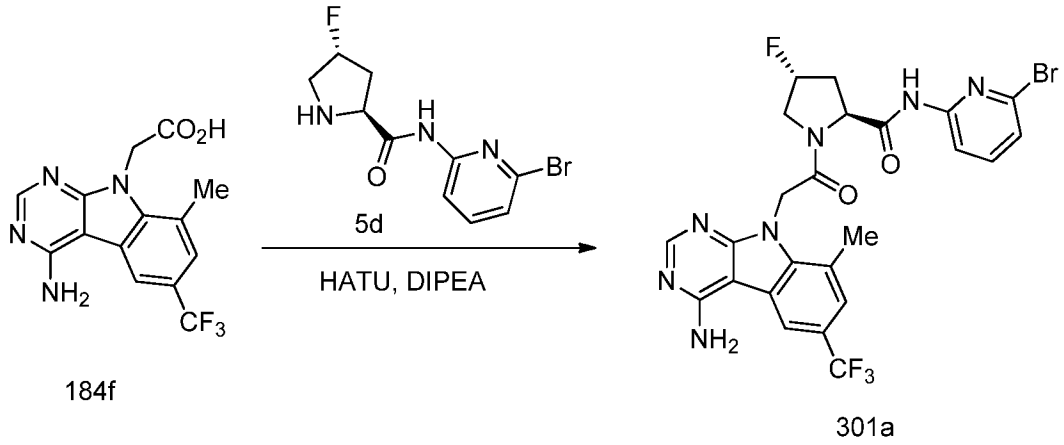


Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**300a**)

Соединение **300a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**184f**) (61,3 мг, 0,140 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли TFA (2S,4R)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**246a**) (50 мг, 0,140 ммоль), HATU (80 мг, 0,210 ммоль), DIPEA (0,122 мл, 0,699 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**300a**) (48 мг, выход 62%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 11,37 и 11,03 (2s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,57 – 8,46 (m, 2H), 8,15 и 7,97 (2d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,82 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,31 и 7,19 (2d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,89 – 5,42 (m, 3H), 4,68 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 4,32 (dd, J = 21,3, 12,6 Гц, 1H), 4,10 – 3,84 (m, 1H), 2,76 и 2,66 (2s, 3H), 2,61 –

2,53 (m, 1H), 2,28 – 2,02 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,73, -176,50; МС (ЭР+): 550,1 (М+1); (ЭС-): 548,1 (М-1).

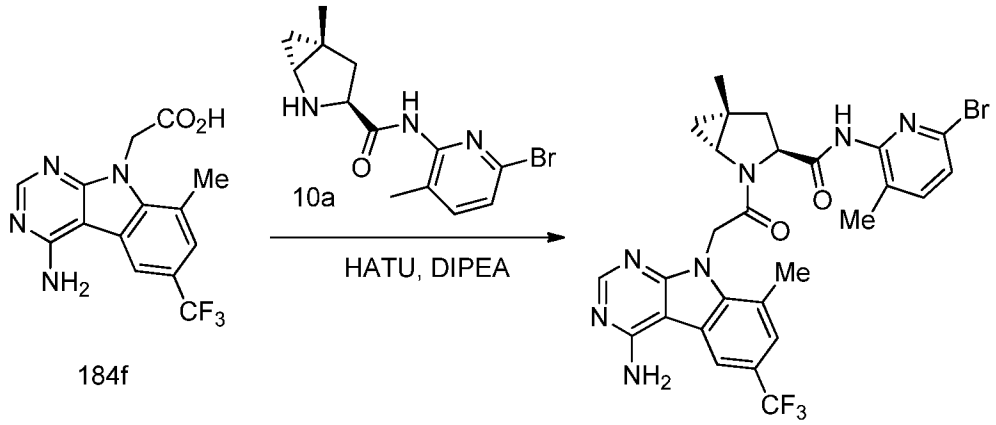
Схема 301



Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**301a**)

Соединение **301a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**184f**) (54,5 мг, 0,124 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли TFA (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**5d**) (50 мг, 0,124 ммоль), HATU (70,9 мг, 0,187 ммоль), DIPEA (0,108 мл, 0,622 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**301a**) (53 мг, выход 72%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 11,38 и 11,04 (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,76 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,45 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,18 и 7,99 (2d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,84 и 7,71 (2t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,44 и 7,32 (2d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,86 – 5,43 (m, 3H), 4,68 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 4,31 (dd, J = 21,4, 12,6 Гц, 1H), 3,98 (dd, J = 38,1, 12,5 Гц, 1H), 2,75 и 2,65 (2s, 3H), 2,61 – 2,54 (m, 1H), 2,30 – 2,02 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,70, -176,49; МС (ЭР+): 594,1/596,1 (М+1); (ЭС-): 592,1/594,1 (М-1).

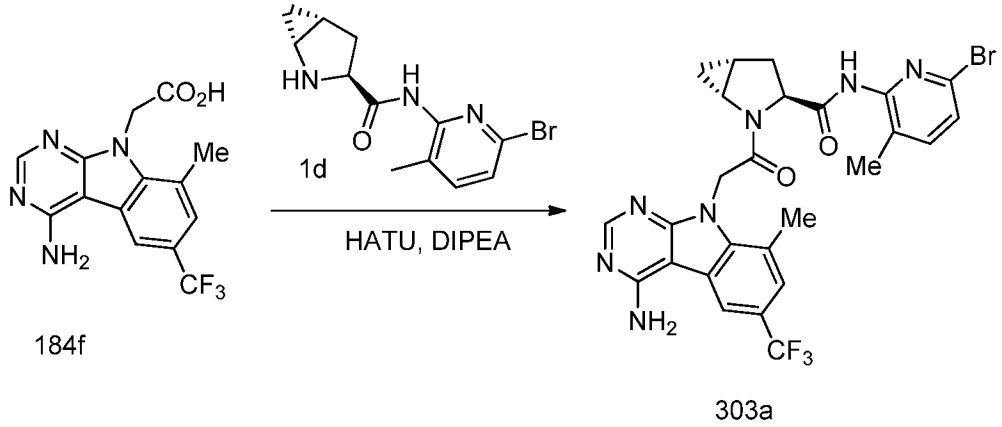
Схема 302



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**302a**)

Соединение **302a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**184f**) (63,2 мг, 0,144 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**10a**) (50 мг, 0,144 ммоль), HATU (82 мг, 0,216 ммоль), DIPEA (0,126 мл, 0,721 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**302a**) (64 мг, выход 72%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,33 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,73 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,13 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 7,61 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 5,86 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,65 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,37 (dd, J = 9,1, 5,6 Гц, 1H), 3,70 – 3,65 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,60 – 2,57 (m, 1H), 2,08 – 2,02 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,07 – 1,00 (m, 1H), 0,94 – 0,85 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,58; МС (ЭР+): 616,2/618,1 (M+1); (ЭС-): 614,1/616,1 (M-1).

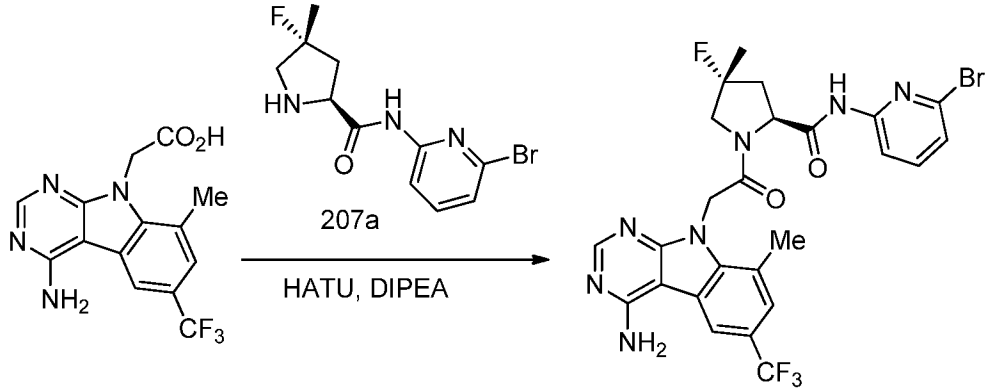
Схема 303



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**303a**)

Соединение **303a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**184f**) (65,9 мг, 0,150 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**1d**) (50 мг, 0,150 ммоль), HATU (86 мг, 0,225 ммоль), DIPEA (0,131 мл, 0,752 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0 - 100%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**303a**) (45 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,32 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,78 (s, 1H), 8,63 – 8,41 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 7,63 – 7,50 (m, 2H), 7,42 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 5,93 (d, J = 18,3 Гц, 1H), 5,70 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,38 (dd, J = 9,2, 5,5 Гц, 1H), 3,93 – 3,84 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,47 – 2,34 (m, 1H), 2,30 – 2,16 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,98 – 1,88 (m, 1H), 1,16 – 0,99 (m, 1H), 0,82 – 0,64 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,69; МС (ЭР+): 602,1/604,1 (M+1); (ЭС-): 600,1/602,1 (M-1).

Схема 304

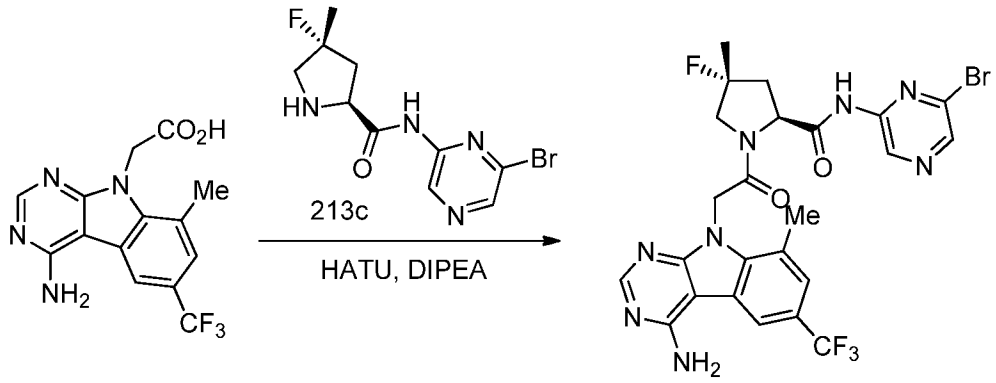


Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**304a**)

Соединение **304a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**184f**) (60 мг, 0,137 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли TFA (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**207a**) (57,0 мг, 0,137 ммоль), HATU (78 мг, 0,205 ммоль), DIPEA (0,119 мл, 0,684 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 303, соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамид (**304a**) (41 мг, выход 49%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 11,36 и 11,02 (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,76 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,42 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,18 и 7,99 (2d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,84 и 7,71 (2t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,43 и 7,32 (2d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,76 (d, J = 18,0 Гц, 1H),

5,54 (d, *J* = 17,9 Гц, 1H), 4,68 (t, *J* = 8,7 Гц, 1H), 4,41 – 4,20 (m, 1H), 3,96 – 3,81 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,62 – 2,56 (m, 1H), 2,23 – 1,95 (m, 1H), 1,62 (d, *J* = 21,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -58,70, -139,66; МС (ЭР+): 608,1/610,1 (M+1); (ES-): 606,1/608,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{22}BrF_4N_7O_2$ $2H_2O$. HCl : C, 44,10; H, 4,00; Cl, 5,21; N, 14,40; найдено: C, 43,75; H, 3,89; Cl,5,56; N, 14,11.

Схема 305

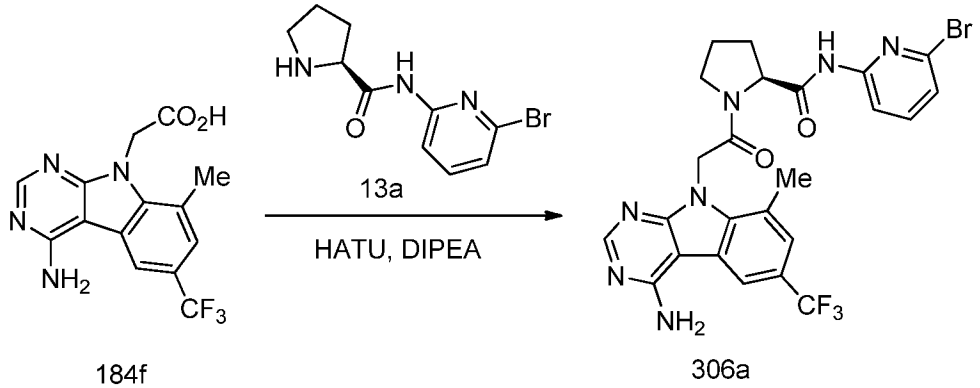


184f 305a

Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**305a**)

Соединение **305a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**184f**) (60 мг, 0,137 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли HCl (2S,4R)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**213c**) (46,5 мг, 0,137 ммоль), HATU (78 мг, 0,205 ммоль), DIPEA (0,119 мл, 0,684 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 303, соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**305a**) (64 мг, выход 77%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 11,68 и 11,38 (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,40 и 9,22 (2s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,70 – 8,57 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,54 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 5,79 (d, *J* = 18,0 Гц, 1H), 5,57 (d, *J* = 18,0 Гц, 1H), 4,71 (dd, *J* = 9,8, 7,5 Гц, 1H), 4,30 (dd, *J* = 18,1, 12,1 Гц, 1H), 3,91 (dd, *J* = 35,3, 12,1 Гц, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,65 – 2,55 (m, 1H), 2,25 – 1,99 (m, 1H), 1,63 (d, *J* = 21,0 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -58,76, -139,68; МС (ЭР+): 609,1/611,1 (M+1); (ЭС-): 607,1/609,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{21}BrF_4N_8O_2$ $2H_2O$. HCl : C, 42,27; H, 3,84; Cl, 5,20; N, 16,43; найдено: C, 42,34; H, 3,78; Cl, 4,91; N, 16,16.

Схема 306

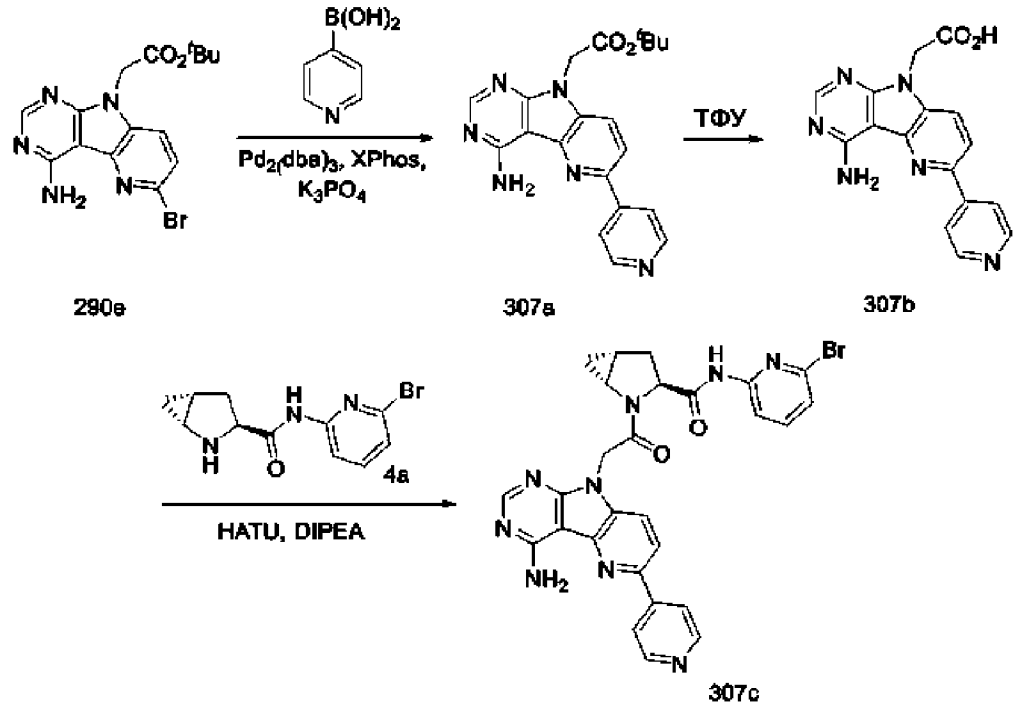


184f 306a

Получение (*S*)-1-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (**306a**)

Соединение **306a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**184f**) (60 мг, 0,137 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли TFA (S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (**13a**) (52,6 мг, 0,137 ммоль), HATU (78 мг, 0,205 ммоль), DIPEA (0,119 мл, 0,684 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 303, соли HCl (S)-1-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (**306a**) (76 мг, выход 96%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 11,28 и 10,94 (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,78 (s, 1H), 8,71 – 8,43 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,15 и 8,00 (2d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,82 и 7,71 (2t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,60 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,41 и 7,31 (2d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,56 (dd, *J* = 8,4, 4,5 Гц, 1H), 3,84 (t, *J* = 6,6 Гц, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,33 – 2,16 (m, 1H), 2,13 – 2,00 (m, 2H), 2,00 – 1,85 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -58,74; МС (ЭР+): 576,1/578,1 (M+1); (ЭС-): 574,1/576,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{21}BrF_3N_7O_2$ 1.5 H_2O. HCl: C, 45,05; H, 3,94; Cl, 5,54; N, 15,32; найдено: C, 45,19; H, 3,98; Cl, 5,28; N, 15,22.

Схема 307



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(пиридин-4-ил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**307c**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-6-(пиридин-4-ил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**307a**)

Соединение **307a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 263, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-бром-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**290e**) (300 мг, 0,793 ммоль) в *n*-BuOH (4 мл) с применением пиридин-4-илбороновой кислоты (146 мг, 1,190 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (72,6 мг, 0,079 ммоль), XPhos (76 мг, 0,159 ммоль), 1,27 M раствора фосфата калия (1,249 мл, 1,586 ммоль) и нагреванием при 100°C в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-

хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-7%] *трет*-бутил-2-(4-амино-6-(пиридин-4-ил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**307a**) (275 мг, выход 92%) в виде серого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,99 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,73 (d, 2H), 8,61 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 6,89 (bs, 1H), 5,25 (s, 2H), 1,41 (s, 9H); МС (ЭР+): 377 (M+1).

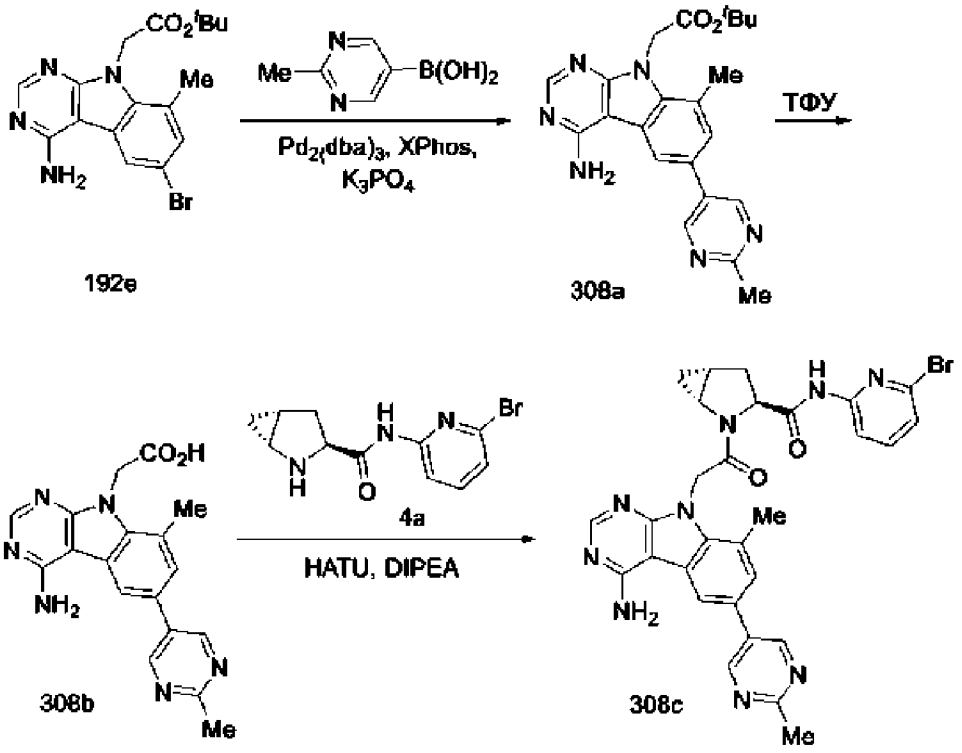
Стадия 2: Получение 2-(4-амино-6-(пиридин-4-ил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**307b**)

Соединение **307b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-(пиридин-4-ил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**307a**) (272 мг, 0,723 ммоль) в ДХМ (5 мл) с применением TFA (824 мг, 7,23 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-6-(пиридин-4-ил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**307b**) (358 мг) в виде бежевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,28 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 9,13 – 9,03 (m, 3H), 8,97 (bs, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,60 (d, 2H), 8,30 (bs, 1H), 5,39 (s, 2H); МС (ЭР+) 321 (M+1); (ES-): 319,10 (M-1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(пиридин-4-ил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**307c**)

Соединение **307c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-(пиридин-4-ил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**307b**) (75 мг, 0,173 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (55,0 мг, 0,173 ммоль), HATU (79 мг, 0,207 ммоль), DIPEA (112 мг, 0,863 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(пиридин-4-ил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**307c**) (52 мг, выход 52%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,78 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,20 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 9,02 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 8,86 - 8,68 (bs, 1H, D_2O способный к обмену), 8,77 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,46 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 8,13 - 7,78 (bs, 1H, D_2O способный к обмену), 7,97 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,68 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,85 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 5,53 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,49 - 4,41 (m, 1H), 3,95 - 3,87 (m, 1H), 2,39 - 2,29 (m, 1H), 2,29 - 2,17 (m, 1H), 2,01 - 1,81 (m, 1H), 1,20 - 1,04 (m, 1H), 0,90 - 0,74 (m, 1H); МС (ЭР+): 584/586 (M+1); (ES-): 582/584 (M-1); анализ рассчитан для $C_{27}H_{22}BrN_9O_2.2.2HCl.4.5H_2O$: C, 43,49; H, 4,49; Cl, 10,46; N, 16,90; найдено: C, 43,57; H, 4,29; Cl, 10,41; N, 16,69.

Схема 308



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**308c**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**308a**)

Соединение **308a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 263, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-бром-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**192e**) (500 мг, 1,278 ммоль) в *n*-BuOH (20 мл) с применением (2-метилпиримидин-5-ил)бороновой кислоты (264 мг, 1,917 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (117 мг, 0,128 ммоль), XPhos (122 мг, 0,256 ммоль), 1,27 М раствора фосфата калия (2,012 мл, 2,56 ммоль) и нагреванием при 100°C в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-7%] *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**308a**) (475 мг, выход 92%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,21 (s, 2H), 8,59 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,49 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,44 (s, 9H); МС (ЭР+): 405 (M+1); (ЭС-): 403 (M-1).

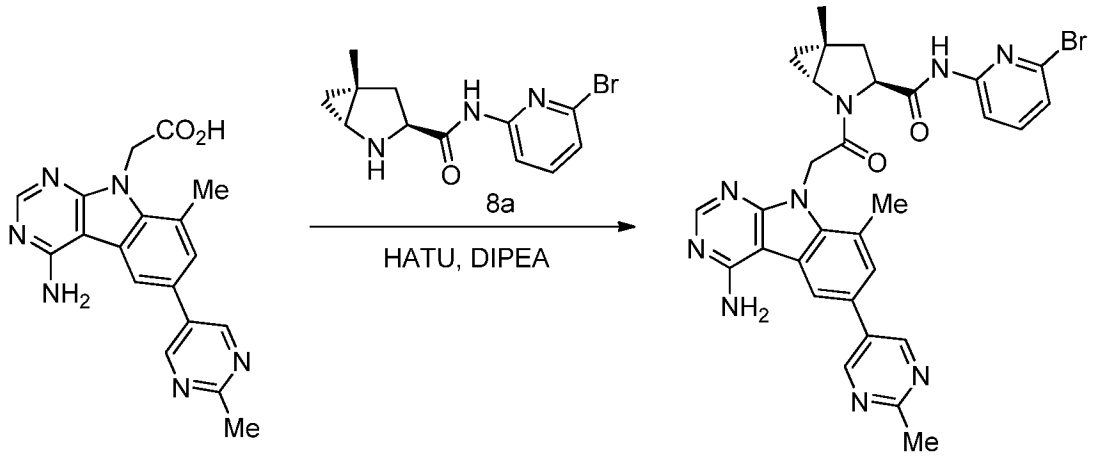
Стадия 2: Получение 2-(4-амино-8-метил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**308b**)

Соединение **308b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**308a**) (475 мг, 1,174 ммоль) в ДХМ (20 мл) с применением TFA (1339 мг, 11,74 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**308b**) (715 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,21 (s, 2H), 8,82 (bs, 2H), 8,73 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,70 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -74,78; МС (ЭР+): 349 (M+1); (ЭС-): 347 (M-1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**308c**)

Соединение **308c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**308b**) (75 мг, 0,162 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (51,7 мг, 0,162 ммоль), HATU (74,0 мг, 0,195 ммоль), DIPEA (105 мг, 0,81 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**308c**) (70 мг, выход 71%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,84 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,23 (s, 2H), 9,06 (bs, 2H, D_2O способный к обмену), 8,77 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,97 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,67 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,43 (dd, J = 9,1, 5,7 Гц, 1H), 3,98 - 3,91 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,42 - 2,29 (m, 1H), 2,29 - 2,10 (m, 1H), 2,02 - 1,87 (m, 1H), 1,17 - 1,02 (m, 1H), 0,79 - 0,62 (m, 1H); МС (ЭР+): 612/614 (M+1); (ЭС-): 610/612 (M-1); анализ рассчитан для $C_{29}H_{26}BrN_9O_2.1.5HCl.4H_2O$: C, 47,12; H, 4,84; Cl, 7,19; N, 17,05; найдено: C, 47,26; H, 4,67; Cl, 7,17; N, 17,07.

Схема 309

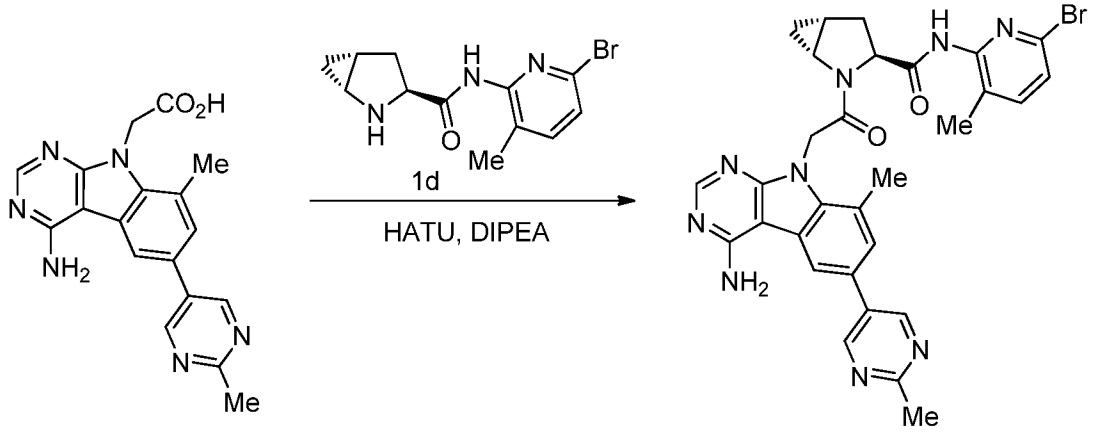


Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**309a**)

Соединение **309a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**308b**) (75 мг, 0,162 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (54 мг, 0,162 ммоль), HATU (74,0 мг, 0,195 ммоль), DIPEA (105 мг, 0,811 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**309a**) (64 мг, выход 63%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,84 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,23 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,01 (bs, 1H, D_2O способный к обмену), 8,89 (bs, 1H, D_2O способный к обмену), 8,76 (s, 1H), 8,71 - 8,64 (m, 1H), 8,02 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,92 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,63 (d, J = 17,8 Гц, 1H), 4,39 (dd, J = 9,0, 6,2 Гц, 1H), 3,75 - 3,70 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,49 - 2,44 (m, 1H), 1,99 (dd, J = 13,3, 6,1 Гц, 1H), 1,32 (s,

3H), 1,11 - 0,99 (m, 1H), 0,92 - 0,81 (m, 1H); МС (ЭР+) 626/628 (M+1); (ES-) 624/626 (M-1); анализ рассчитан для $C_{30}H_{28}BrN_9O_2.1.6HCl.4H_2O$: C, 47,60; H, 5,01; Cl, 7,49; N, 16,65; найдено: C, 47,59; H, 4,89; Cl, 7,36; N, 16,44.

Схема 310

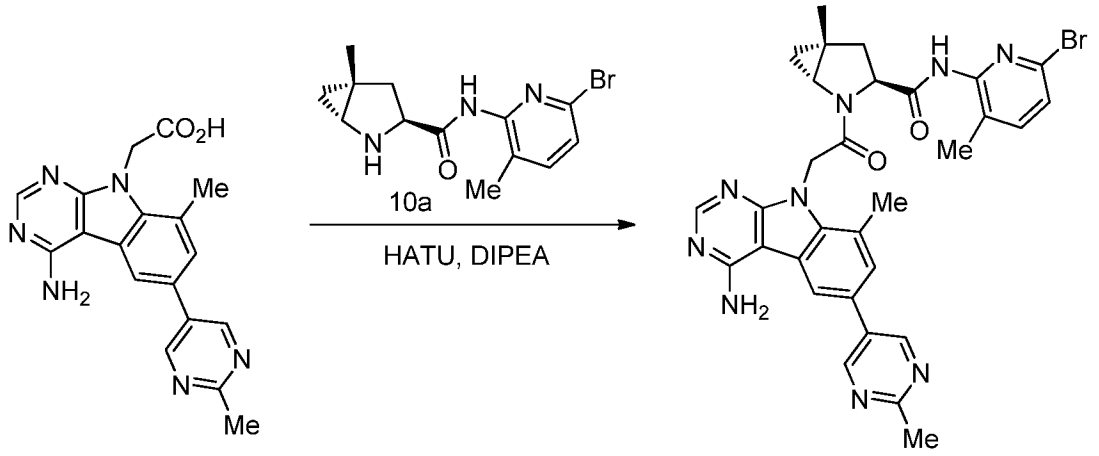


308b 310a

Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**310a**)

Соединение **310a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**308b**) (75 мг, 0,162 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**1d**) (54 мг, 0,162 ммоль), HATU (74 мг, 0,195 ммоль), DIPEA (105 мг, 0,811 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**310a**) (41 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,35 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,26 (s, 2H), 9,11 (bs, 2H, D_2O способный к обмену), 8,80 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 5,96 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,68 (d, J = 17,8 Гц, 1H), 4,41 (dd, J = 9,2, 5,6 Гц, 1H), 3,95 - 3,93 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,48 - 2,36 (m, 1H), 2,32 - 2,19 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,98 - 1,91 (m, 1H), 1,19 - 0,98 (m, 1H), 0,89 - 0,65 (m, 1H); МС (ЭР+) 626/628 (M+1); (ES-) 624/626 (M-1); анализ рассчитан для $C_{30}H_{28}BrN_9O_2.1.5HCl.5.25H_2O$: C, 46,45; H, 5,20; N, 16,25; найдено: C, 46,48; H, 4,98; N, 16,02.

Схема 311

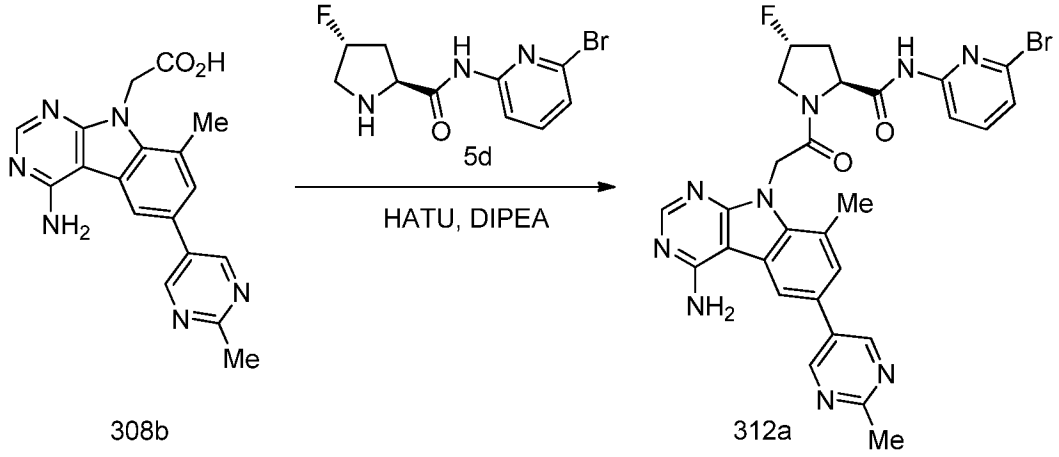


308b 311a

Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**311a**)

Соединение **311a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**308b**) (75 мг, 0,162 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**10a**) (56,2 мг, 0,162 ммоль), HATU (74,0 мг, 0,195 ммоль), DIPEA (105 мг, 0,811 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**311a**) (61 мг, выход 59%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,37 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,24 (s, 2H), 9,04 (bs, 2H, D_2O способный к обмену), 8,78 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 5,90 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,63 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,39 (dd, J = 9,1, 5,7 Гц, 1H), 3,71 - 3,68 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 2,13 - 2,04 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,10 - 0,97 (m, 1H), 0,98 - 0,85 (m, 1H); МС (ЭР+): 640/642 (M+1), (ЭР-): 638/640 (M-1); анализ рассчитан для $C_{31}H_{30}BrN_9O_2.1.5HCl.3.5H_2O$: C, 49,10; H, 5,12; Cl, 7,01; N, 16,62; найдено: C, 48,93; H, 4,95; Cl, 7,05; N, 16,39.

Схема 312

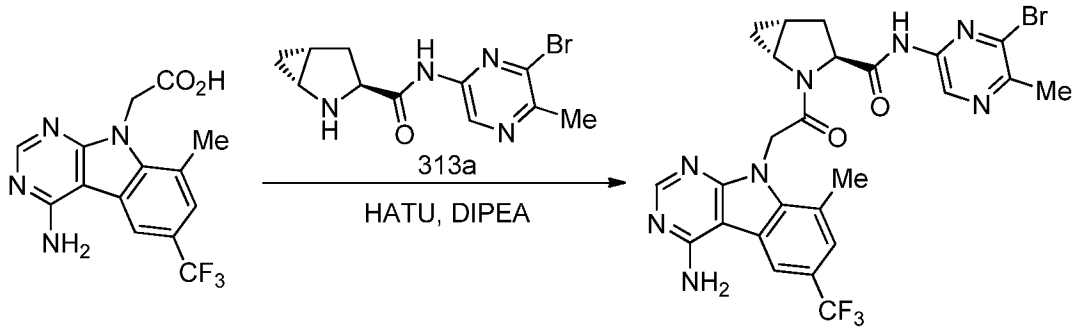


308b 312a

Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-8-метил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**312a**)

Соединение **312a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**308b**) (75 мг, 0,162 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**5d**) (52,6 мг, 0,162 ммоль), HATU (74,0 мг, 0,195 ммоль), DIPEA (105 мг, 0,811 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-8-метил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (**312a**) (26 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ (смесь двух ротамеров) 11,39 и 11,05 (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,23 и 9,21 (2s, 2H), 8,94 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,76 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,67 и 8,65 (2s, 1H), 8,18 и 7,99 (2d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,82 и 7,70 (2t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,44 и 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,91 – 5,09 (m, 3H), 4,69 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 4,42 – 4,22 (m, 1H), 4,10 – 3,93 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,32 – 2,16 (m, 1H), 2,16 – 2,01 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -176,18; МС (ЭР+): 618/620 (M+1); (ЭС-): 616/618 (M-1).

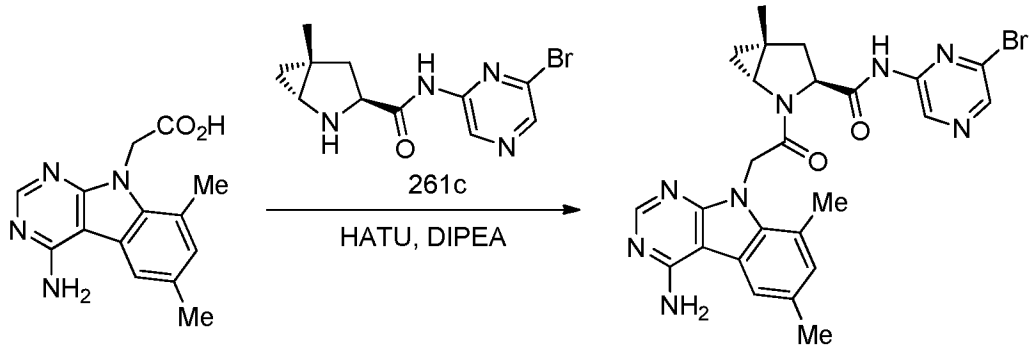
Схема 313



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-метилпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**313b**)

Соединение **313b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**184f**) (75 мг, 0,171 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бром-5-метилпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**313a**) (57,1 мг, 0,171 ммоль; № CAS 2086190-99-8), HATU (98 мг, 0,257 ммоль), DIPEA (111 мг, 0,856 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-метилпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**313b**) (52 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,10 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,71 (bs, 2H, D_2O способный к обмену), 8,65 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 5,98 (d, J = 18,1 Гц, 1H), 5,70 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,44 (dd, J = 9,1, 5,6 Гц, 1H), 3,98 - 3,90 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,43 - 2,29 (m, 1H), 2,29 - 2,14 (m, 1H), 2,01 - 1,87 (m, 1H), 1,17 - 0,99 (m, 1H), 0,82 - 0,62 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,78; МС (ЭР+): 603/605 (M+1), (ЭР-): 601/603 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{22}BrF_3N_8O_2.1.4HCl.1.5H_2O$: C, 44,06; H, 3,90; N, 16,44; найдено: C, 44,02; H, 3,55; N, 16,44.

Схема 314

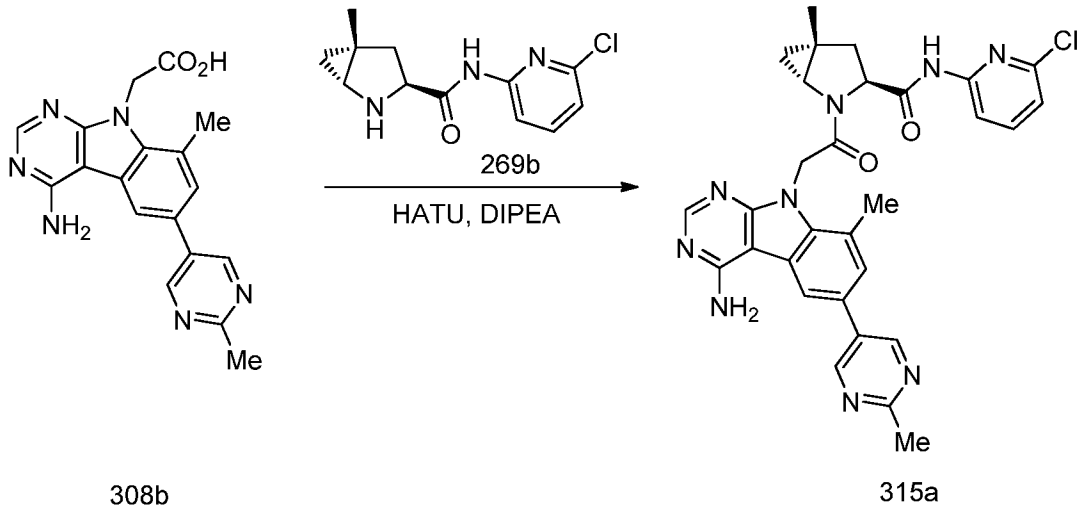


189f 314a

Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6,8-диметил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**314a**)

Соединение **314a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6,8-диметил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**189f**) (75 мг, 0,195 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**261c**) (65,1 мг, 0,195 ммоль), HATU (111 мг, 0,293 ммоль), DIPEA (126 мг, 0,976 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6,8-диметил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (**314a**) (66 мг, выход 62%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,20 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,24 (s, 1H), 8,64 (bs, 2H, D_2O способный к обмену), 8,61 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,86 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,58 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,41 (dd, J = 9,1, 6,1 Гц, 1H), 3,74 - 3,69 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,50 - 2,45 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,12 - 1,98 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,09 - 0,95 (m, 1H), 0,92 - 0,81 (m, 1H); МС (ЭР+): 549/551 (M+1); (ЭС-): 547/549 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{25}BrN_8O_2.1.1HCl.\ 2H_2O$: C, 48,00; H, 4,85; Cl, 6,23; N, 17,91; найдено: C, 47,84; H, 4,67; Cl, 6,10; N, 17,90.

Схема 315



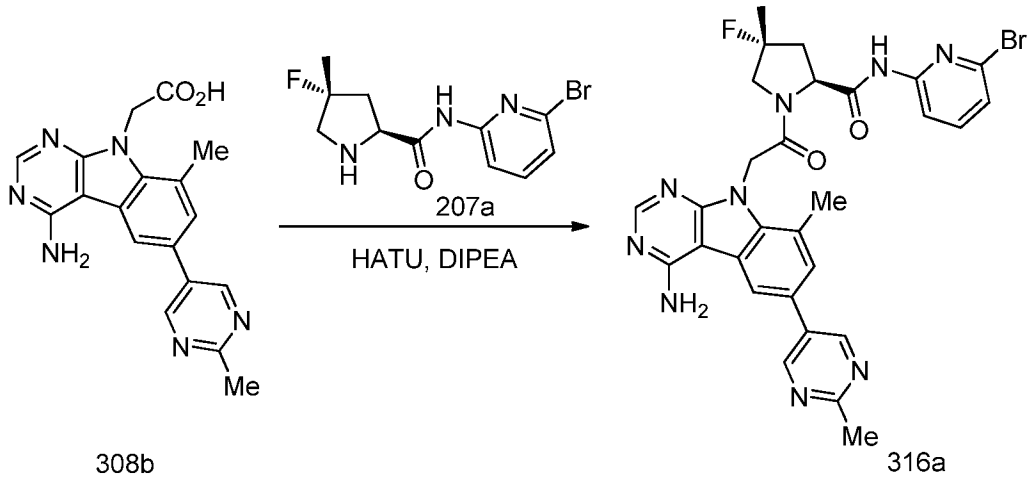
308b 315a

Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**315a**)

Соединение **315a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**308b**) (75 мг, 0,162 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-5-метил-2-

азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**269b**) (46,7 мг, 0,162 ммоль), HATU (74,0 мг, 0,195 ммоль), DIPEA (105 мг, 0,811 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**315a**) (47 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,83 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,24 (s, 2H), 9,06 (bs, 2H, D_2O способный к обмену), 8,77 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,87 - 7,74 (m, 2H), 7,18 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,92 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,62 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,40 (dd, J = 9,0, 6,2 Гц, 1H), 3,76 - 3,70 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,49 - 2,43 (m, 1H), 1,99 (dd, J = 13,3, 6,1 Гц, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,08 - 0,95 (m, 1H), 0,94 - 0,76 (m, 1H); МС (ЭР+): 582/584 (M+1); (ЭС-): 580/582 (M-1); анализ рассчитан для $C_{30}H_{28}ClN_9O_2.1.3HCl.3H_2O$: C, 52,72; H, 5,21; Cl, 11,93; N, 18,44; найдено: C, 52,74; H, 5,19; Cl, 11,84; N, 18,36.

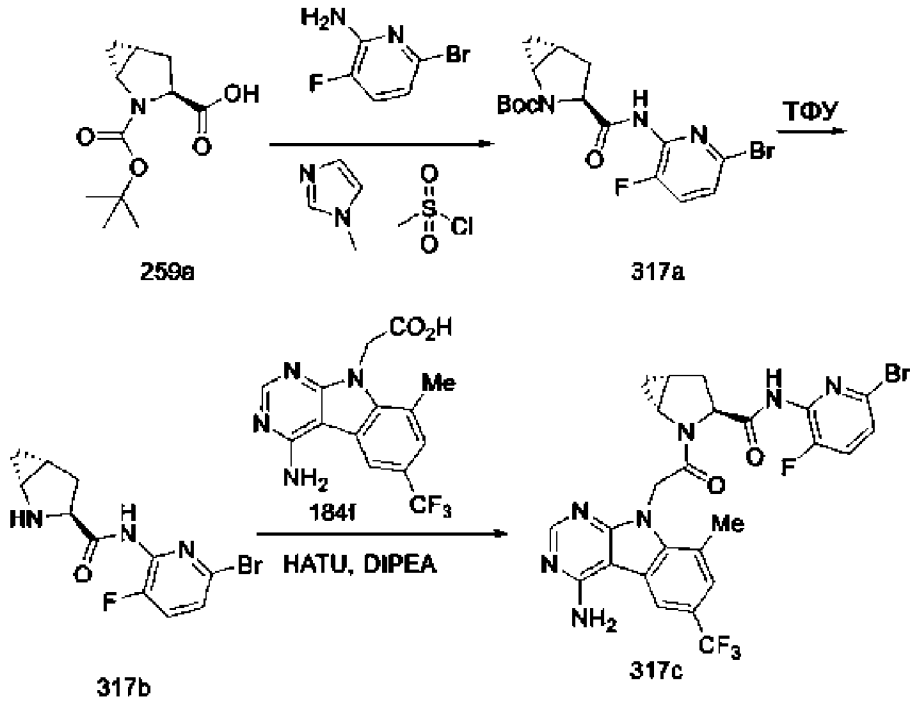
Схема 316



Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-8-метил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**316a**)

Соединение **316a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**308b**) (75 мг, 0,162 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли TFA (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**207a**) (67,5 мг, 0,162 ммоль), HATU (74,0 мг, 0,195 ммоль), DIPEA (105 мг, 0,811 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-8-метил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**316a**) (60 мг, выход 59%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ (смесь двух ротамеров) 11,37 и 11,03 (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,22 (s, 2H), 8,93 (bs, 2H, D_2O способный к обмену), 8,77 (s, 1H), 8,67 и 8,65 (2s, 1H), 8,19 и 7,99 (2d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,85 и 7,70 (2t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,44 и 7,32 (2d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,77 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,56 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,70 (dd, J = 9,7, 7,5 Гц, 1H), 4,29 (dd, J = 18,2, 12,3 Гц, 1H), 3,99 - 3,81 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,24 - 1,96 (m, 1H), 1,63 (d, J = 21,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -139,89; МС (ЭР+): 632/634 (M+1); (ЭС-): 630/632 (M-1); анализ рассчитан для $C_{29}H_{27}BrFN_9O_2.1.55HCl.2.5H_2O$: C, 47,45; H, 4,61; Cl, 7,49; N, 17,17; найдено: C, 47,48; H, 4,71; Cl, 7,45; N, 17,11.

Схема 317



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-фторпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**317c**)

Стадия 1: Получение (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-бром-3-фторпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**317a**)

Соединение **317a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 53, из (1R,3S,5R)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (**259a**) (0,5 г, 2,2 ммоль) и 6-бром-3-фторпиридин-2-амина (0,42 г, 2,2 ммоль; № CAS 1379457-78-9) с получением после очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), EtOAc в гексане из 0 - 50%] (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-бром-3-фторпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**317a**) (180 мг, выход 20%) в виде белого твердого вещества; МС (ЭР+): 400,1/402,1 (M+1).

Стадия 2: Получение (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-фторпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**317b**)

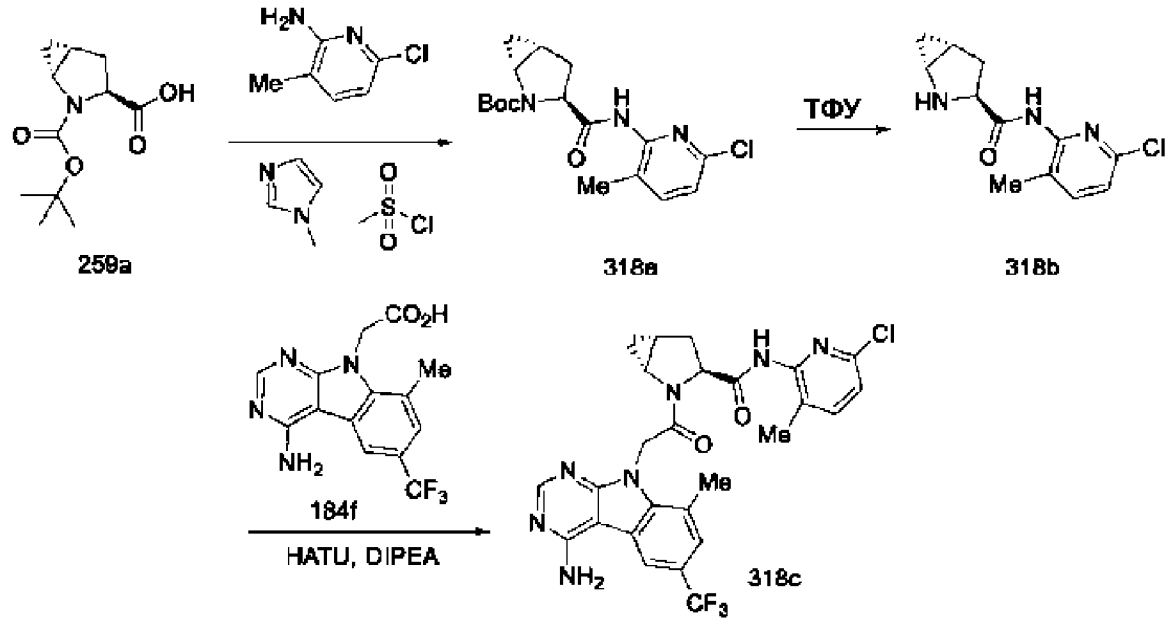
Соединение **317b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-бром-3-фторпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**317a**) (0,18 г, 0,450 ммоль) в ДХМ (2,5 мл) с применением TFA (0,243 мл, 3,15 ммоль). Это обеспечило получение после обработки соли TFA (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-фторпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**317b**) (180 мг, выход 97%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,95 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 8,50 (dd, J = 4,5, 2,5 Гц, 1H), 8,32 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 4,30 – 4,18 (m, 1H), 3,41 – 3,31 (m, 1H), 2,66 – 2,57 (m, 1H), 2,34 – 2,09 (m, 1H), 1,92 – 1,70 (m, 1H), 0,92 – 0,73 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -73,77, -142,14; МС (ЭР+): 300,0/302,0 (M+1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-фторпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**317c**)

Соединение **317c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-фторпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**317b**) (56,7 мг, 0,137 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**184f**) (60 мг, 0,137 ммоль), HATU (78 мг, 0,205 ммоль), DIPEA (0,119 мл, 0,684 ммоль)

и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 303, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-фторпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**317c**) (47 мг, выход 57%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,49 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,78 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,50 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,37 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,34 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 5,97 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,70 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 4,59 (dd, J = 8,9, 5,8 Гц, 1H), 4,01 – 3,89 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,42 – 2,20 (m, 2H), 2,02 – 1,86 (m, 1H), 1,15 – 1,05 (m, 1H), 0,77 – 0,68 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,71, -142,98; МС (ЭР+): 606,1/608,1 (M+1); (ЭС-): 604,1/606,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{20}BrF_4N_7O_2$ 2H_2O. HCl.: C, 44,23; H, 3,71; Cl, 5,22; N, 14,44; найдено: C, 44,06; H, 3,73; Cl,4,96; N, 14,31.

Схема 318



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**318c**)

Стадия 1: Получение (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**318a**)

Соединение **318a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 53, из (1R,3S,5R)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (**259a**) (0,5 г, 2,2 ммоль) в ДХМ (15 мл) и 6-хлор-3-метилпиридин-2-амина (0,314 г, 2,200 ммоль; № CAS 442128-86-1) с получением после очистки, как описано на стадии 1 схемы 317, (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**318a**) (0,46 г, выход 59%) в виде белого твердого вещества; МС (ЭР+): 352,1 (M+1).

Стадия 2: Получение (1R,3S,5R)-N-(6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**318b**)

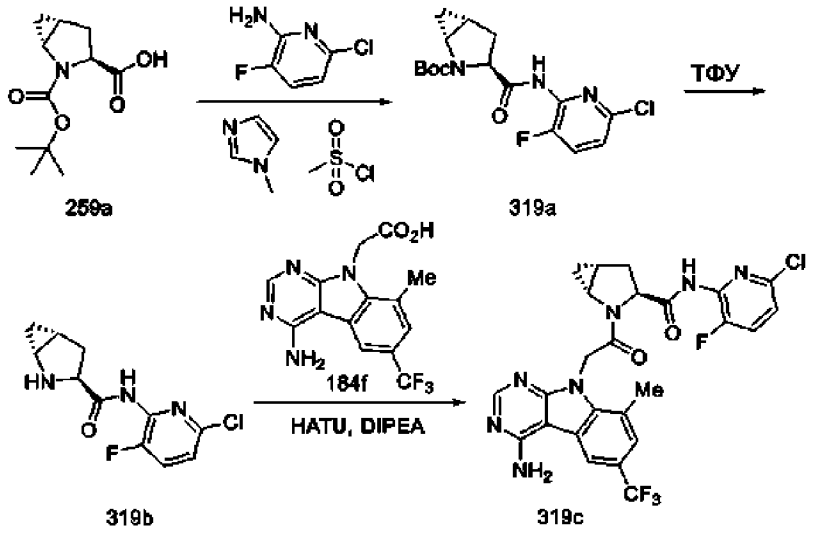
Соединение **318b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**318a**) (0,45 г, 1,279 ммоль) в ДХМ (7 мл) с применением TFA (0,690 мл, 8,95 ммоль). Это обеспечило получение после обработки соли TFA (1R,3S,5R)-N-(6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**318b**) (0,47 г); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,79 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,42 (d,

J = 8,0 Гц, 1H), 4,34 – 4,15 (m, 1H), 3,37 – 3,26 (m, 1H), 2,68 – 2,58 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 1,95 – 1,75 (m, 1H), 0,97 – 0,78 (m, 2H); МС (ЭР+): 252,0 (M+1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**318c**)

Соединение **318c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA (1R,3S,5R)-N-(6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**318b**) (50,1 мг, 0,137 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**184f**) (60 мг, 0,137 ммоль), HATU (78 мг, 0,205 ммоль), DIPEA (0,119 мл, 0,684 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 303, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**318c**) (19 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,30 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,82 (s, 1H), 8,73 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,65 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 5,96 (d, *J* = 18,0 Гц, 1H), 5,72 (d, *J* = 17,9 Гц, 1H), 4,40 (dd, *J* = 9,2, 5,5 Гц, 1H), 3,99 – 3,88 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,42 (dd, *J* = 13,4, 9,3 Гц, 1H), 2,33 – 2,19 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,01 – 1,90 (m, 1H), 1,17 – 1,03 (m, 1H), 0,82 – 0,66 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -58,69; МС (ЭР+): 558,2 (M+1); (ЭС-): 556,1 (M-1).

Схема 319



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**319c**)

Стадия 1: Получение (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-хлор-3-фторпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**319a**)

Соединение **319a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 53, из (1R,3S,5R)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (**259a**) (0,25 г, 1,1 ммоль) и 6-хлор-3-фторпиридин-2-амина (0,161 г, 1,1 ммоль; № CAS 1260672-14-7) с получением после очистки, как описано на стадии 1 схемы 317, (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-хлор-3-фторпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**319a**) (0,187 г, выход 48%) в виде белого твердого вещества; МС (ЭР+): 356,1 (M+1); 378,1 (M+Na).

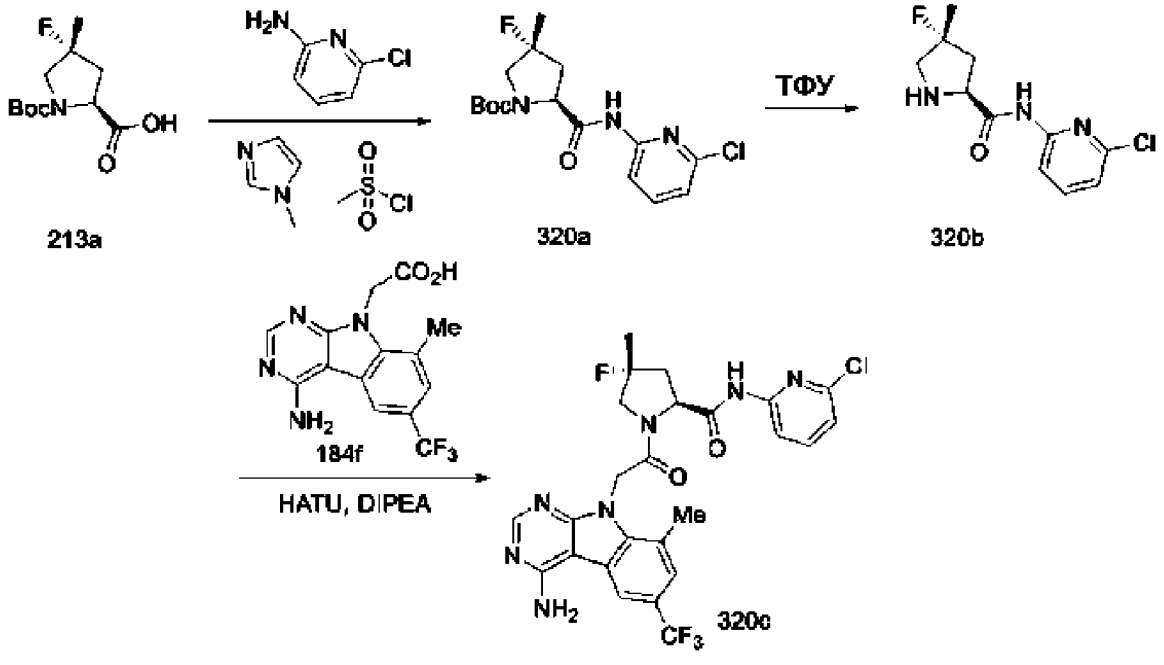
Стадия 2: Получение (1R,3S,5R)-N-(6-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**319b**)

Соединение **319b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-хлор-3-фторпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**319a**) (0,18 г, 0,506 ммоль) в ДХМ (2,7 мл) с применением TFA (0,273 мл, 3,54 ммоль). Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] соли TFA/HCl (1R,3S,5R)-N-(6-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**319b**) (0,19 г); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 7,99 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 7,56 (dd, J = 8,6, 3,0 Гц, 1H), 4,30 – 4,23 (m, 1H), 3,38 – 3,28 (m, 1H), 2,70 – 2,56 (m, 1H), 2,15 – 2,02 (m, 1H), 1,94 – 1,71 (m, 1H), 1,04 – 0,70 (m, 2H); МС (ЭР+): 256,1 (M+1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**319c**)

Соединение **319c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA (1R,3S,5R)-N-(6-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**319b**) (50,6 мг, 0,137 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**184f**) (60 мг, 0,137 ммоль), HATU (78 мг, 0,205 ммоль), DIPEA (0,119 мл, 0,684 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 303, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**319c**) (27 мг, выход 35,1%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,56 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,81 (s, 1H), 8,68 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,64 (s, 1H), 7,86 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 8,5, 2,9 Гц, 1H), 5,96 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,70 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,44 (dd, J = 9,3, 5,3 Гц, 1H), 3,95 – 3,90 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,42 (dd, J = 13,5, 9,4 Гц, 1H), 2,30 – 2,16 (m, 1H), 2,03 – 1,90 (m, 1H), 1,19 – 1,04 (m, 1H), 0,77 – 0,69 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -58,75, -125,59; МС (ЭР+): 562,2 (M+1); (ЭС-): 560,1 (M-1).

Схема 320



Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**320c**)

Стадия 1: Получение (2S,4R)-*трет*-бутил-2-((6-хлорпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фтор-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (**320a**)

Соединение **320a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 53, из (2S,4R)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты (**213a**) (0,35 г, 1,415 ммоль) и 6-хлорпиридин-2-амина (0,182 г, 1,415 ммоль; № CAS 45644-21-1) с получением после очистки, как описано на стадии 1 схемы 317, (2S,4R)-*трет*-бутил-2-((6-хлорпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фтор-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (**320a**) (0,362 г, выход 72%) в виде белого твердого вещества; МС (ЭР+): 358,2 (M+1); 380,1 (M+Na).

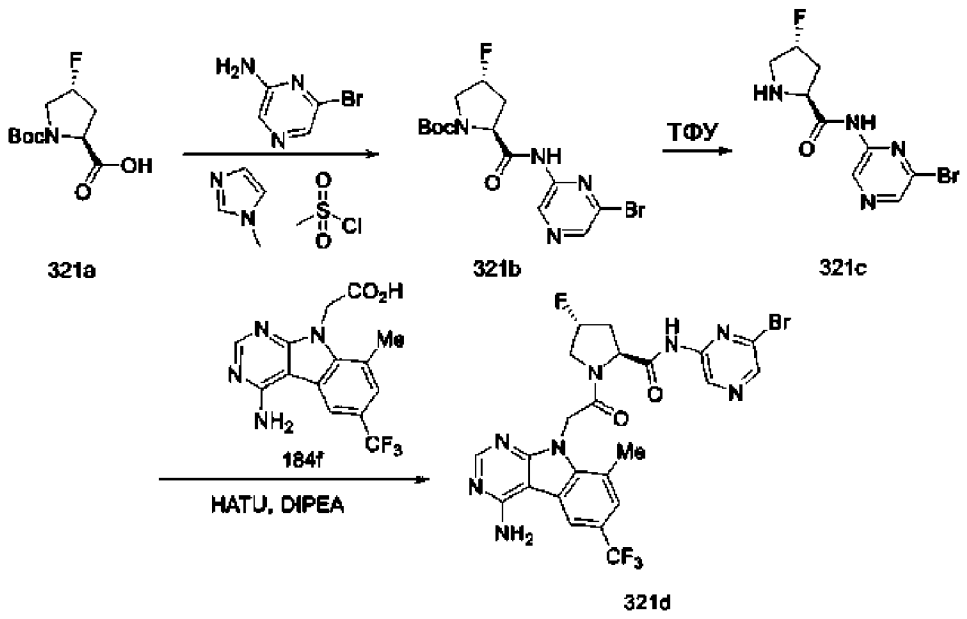
Стадия 2: Получение (2S,4R)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**320b**)

Соединение **320b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из (2S,4R)-*трет*-бутил-2-((6-хлорпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фтор-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (**320a**) (0,36 г, 1,006 ммоль) в ДХМ (5,5 мл) с применением TFA (0,543 мл, 7,04 ммоль) с получением после обработки соли TFA (2S,4R)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**320b**) (0,375 г); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,45 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,95 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 4,76 – 4,51 (m, 1H), 3,68 – 3,29 (m, 2H), 2,88 – 2,67 (m, 1H), 2,35 – 2,11 (m, 1H), 1,55 (dd, J = 21,3, 5,8 Гц, 3H); МС (ЭР+): 258,1 (M+1).

Стадия 3: Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**320c**)

Соединение **320c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA (2S,4R)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**320b**) (50,9 мг, 0,137 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**184f**) (60 мг, 0,137 ммоль), HATU (78 мг, 0,205 ммоль), DIPEA (0,119 мл, 0,684 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 303, соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**320c**) (46 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 11,34 и 11,00 (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,76 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,45 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,16 и 7,97 (2d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,82 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,30 и 7,19 (2d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,76 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,54 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,68 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 4,28 (dd, J = 18,0, 12,0 Гц, 1H), 3,88 (dd, J = 35,2, 12,0 Гц, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,23 - 1,94 (m, 1H), 1,63 (d, J = 21,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,71, -139,94; МС (ЭР+): 564,2 (M+1); (ЭС-): 562,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{22}ClF_4N_7O_2$ $2H_2O$. 0.9HCl.: C, 47,45; H, 4,28; Cl, 10,65; N, 15,49; найдено: C, 47,18; H, 3,93; Cl,10,40; N, 15,20.

Схема 321



Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**321d**)

Стадия 1: Получение (2S,4R)-*трет*-бутил-2-((6-бромпиразин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (**321b**)

Соединение **321b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 53, из (2S,4R)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (**321a**) (0,5 г, 2,144 ммоль; № CAS 203866-14-2) и 6-бромпиразин-2-амина (0,373 г, 2,144 ммоль; № CAS 54237-53-5) с получением после очистки, как описано на стадии 1 схемы 317, (2S,4R)-*трет*-бутил-2-((6-бромпиразин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (**321b**) (0,452 г, выход 54%) в виде белого твердого вещества; МС (ЭР+): 389,1/391,1 (M+1).

Стадия 2: Получение (2S,4R)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**321c**)

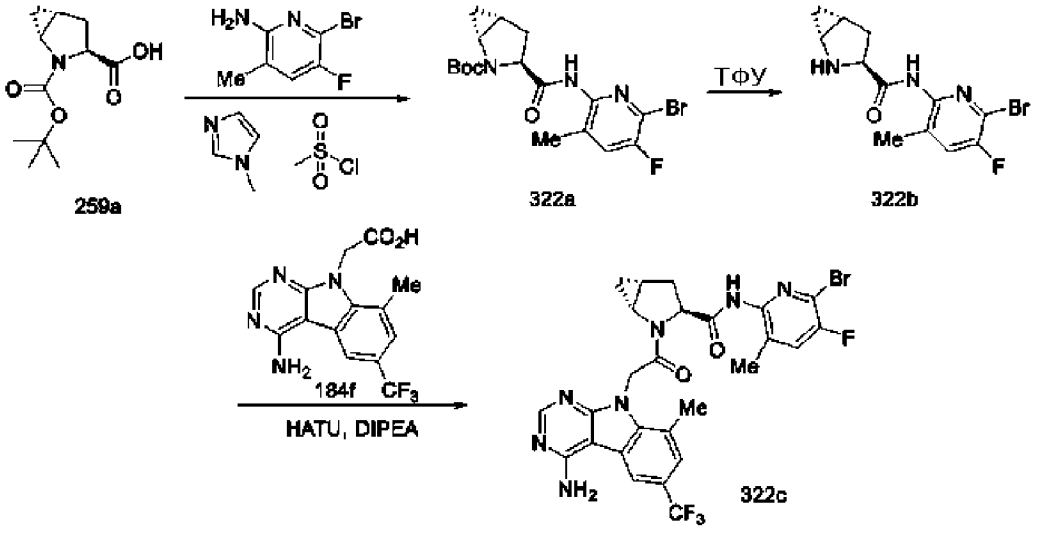
Соединение **321c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из (2S,4R)-*трет*-бутил-2-((6-бромпиразин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (**321b**) (0,45 г, 1,156 ммоль) в ДХМ (6 мл) с применением TFA (0,624 мл, 8,09 ммоль) с получением после обработки соли TFA (2S,4R)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**321c**) (0,569 г); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,80 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 5,65 – 5,37 (m, 1H), 4,66 (dd, J = 10,8, 7,4 Гц, 1H), 3,71 – 3,47 (m, 2H), 2,88 – 2,66 (m, 1H), 2,44 – 2,18 (m, 1H); МС (ЭР+): 289,0/290,9 (M+1).

Стадия 3: Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**321d**)

Соединение **321d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA (2S,4R)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**321c**) (70,8 мг, 0,137 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**184f**) (60 мг, 0,137 ммоль), HATU (78 мг, 0,205 ммоль), DIPEA (0,119 мл, 0,684 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 303, соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**321d**) (45 мг, выход 55%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 11,69 и 11,39 (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,40 и 9,22 (2s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,65 и 8,58 (2s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,48 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 7,59 (s, 1H), 6,00 – 5,45 (m, 3H), 4,70 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 4,33 (dd, J = 21,4, 12,6 Гц, 1H),

4,15 – 3,88 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,67 – 2,57 (m, 1H), 2,38 – 2,07 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,72, -176,42; МС (ЭР+): 595,1/597,1 (M+1); (ЭС-): 593,1/595,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{23}H_{19}BrF_4N_8O_2$ 1.75H_2O. HCl.: C, 41,65; H, 3,57; Cl, 5,34; N, 16,89; найдено: C, 41,92; H, 3,47; Cl, 5,35; N, 16,51.

Схема 322



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**322c**)

Стадия 1: Получение (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**322a**)

Соединение **322a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 53, из (1R,3S,5R)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (**259a**) (0,322 г, 1,415 ммоль) в ДХМ (12 мл) и 6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-амина (0,290 г, 1,415 ммоль; № CAS 2086189-45-7) с получением после очистки, как описано на стадии 1 схемы 317, (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**322a**) (0,463 г, выход 79%) в виде белого твердого вещества; МС (ЭР+): 414,1/416,1 (M+1).

Стадия 2: Получение (1R,3S,5R)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**322b**)

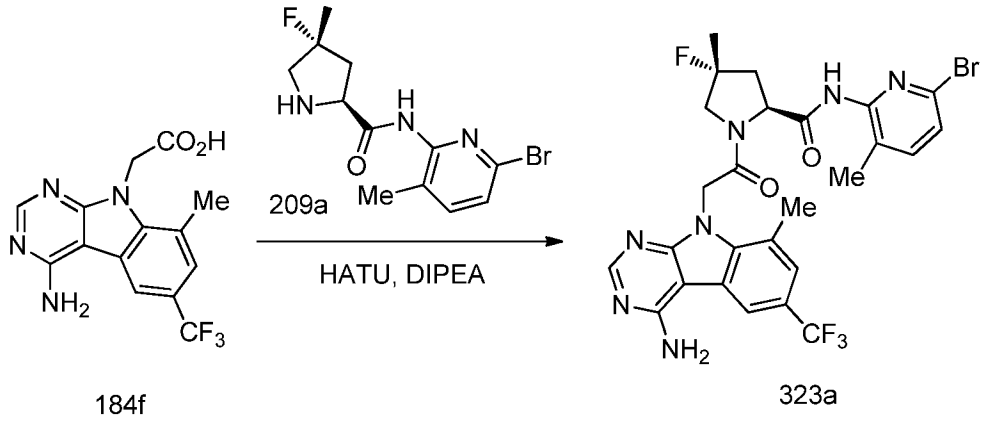
Соединение **322b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**322a**) (0,46 г, 1,110 ммоль) в ДХМ (6 мл) с применением TFA (0,599 мл, 7,77 ммоль) с получением после очистки, как описано на стадии 2 схемы 319, соли TFA (1R,3S,5R)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**322b**) (0,54 г, выход 100%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,81 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,48 – 3,96 (m, 1H), 3,46 – 3,19 (m, 1H), 2,67 – 2,54 (m, 1H), 2,23 – 2,05 (m, 4H), 1,91 – 1,80 (m, 1H), 1,02 – 0,87 (m, 1H), 0,88 – 0,74 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -74,31, -117,92; МС (ЭР+): 314,0/316,0 (M+1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**322c**)

Соединение **322c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA (1R,3S,5R)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**322b**) (66,4 мг, 0,137 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-

b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**184f**) (60 мг, 0,137 ммоль), HATU (78 мг, 0,205 ммоль), DIPEA (0,119 мл, 0,684 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 303, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**322c**) (45 мг, выход 55%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,34 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,80 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,56 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 7,82 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 5,94 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,71 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,37 (dd, J = 9,2, 5,5 Гц, 1H), 3,97 – 3,86 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,42 (dd, J = 13,4, 9,4 Гц, 1H), 2,33 – 2,17 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,00 – 1,88 (m, 1H), 1,21 – 1,05 (m, 1H), 0,79 – 0,68 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -58,70, -119,16. МС (ЭР+): 620,1/622,1 (M+1); (ES-): 618,0/620,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{26}H_{22}BrF_4N_7O_2.H_2O.HCl$: C, 46,27; H, 3,73; Cl, 5,25; N, 14,53; найдено: C, 46,1; H, 4,02; Cl, 5,16; N, 14,25.

Схема 323

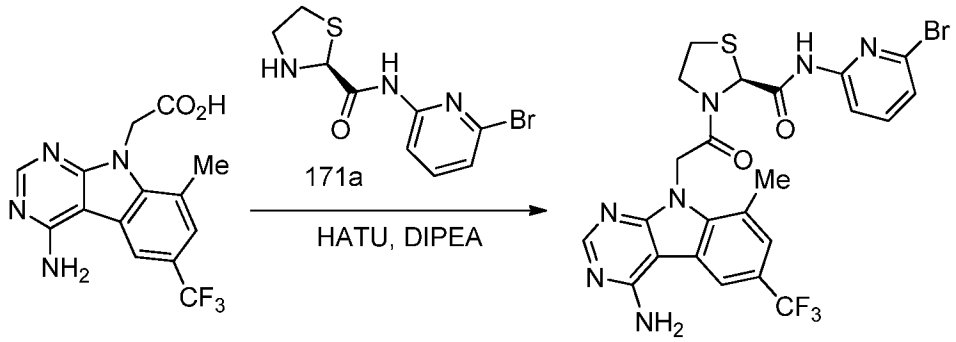


184f 323a

Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**323a**)

Соединение **323a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**184f**) (60 мг, 0,137 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли HCl (2S,4R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**209a**) (48,3 мг, 0,137 ммоль), HATU (78 мг, 0,205 ммоль), DIPEA (0,119 мл, 0,684 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 303, соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**323a**) (45 мг, выход 53%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 10,83 и 10,50 (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,72 (s, 1H), 8,48 и 8,46 (2s, 1H), 8,14 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 7,73 и, 7,59 (2d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,55 и 7,51 (2s, 1H), 7,41 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 5,74 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,49 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,62 (dd, J = 9,8, 7,5 Гц, 1H), 4,27 (dd, J = 18,1, 12,0 Гц, 1H), 3,89 (dd, J = 35,2, 12,0 Гц, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,61 – 2,54 (m, 1H), 2,21 – 2,00 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,65 (d, J = 21,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,59, -139,97. МС (ЭС+): 622,1/624,1(M+1); (ES-): 620,1/622,1 (M-1).; анализ рассчитан для $C_{26}H_{24}BrF_4N_7O_2.1.75H_2O.HCl$: C, 45,23; H, 4,16; Cl, 5,14; N, 14,20; найдено: C, 45,34; H, 4,07; Cl, 4,99; N, 14,15

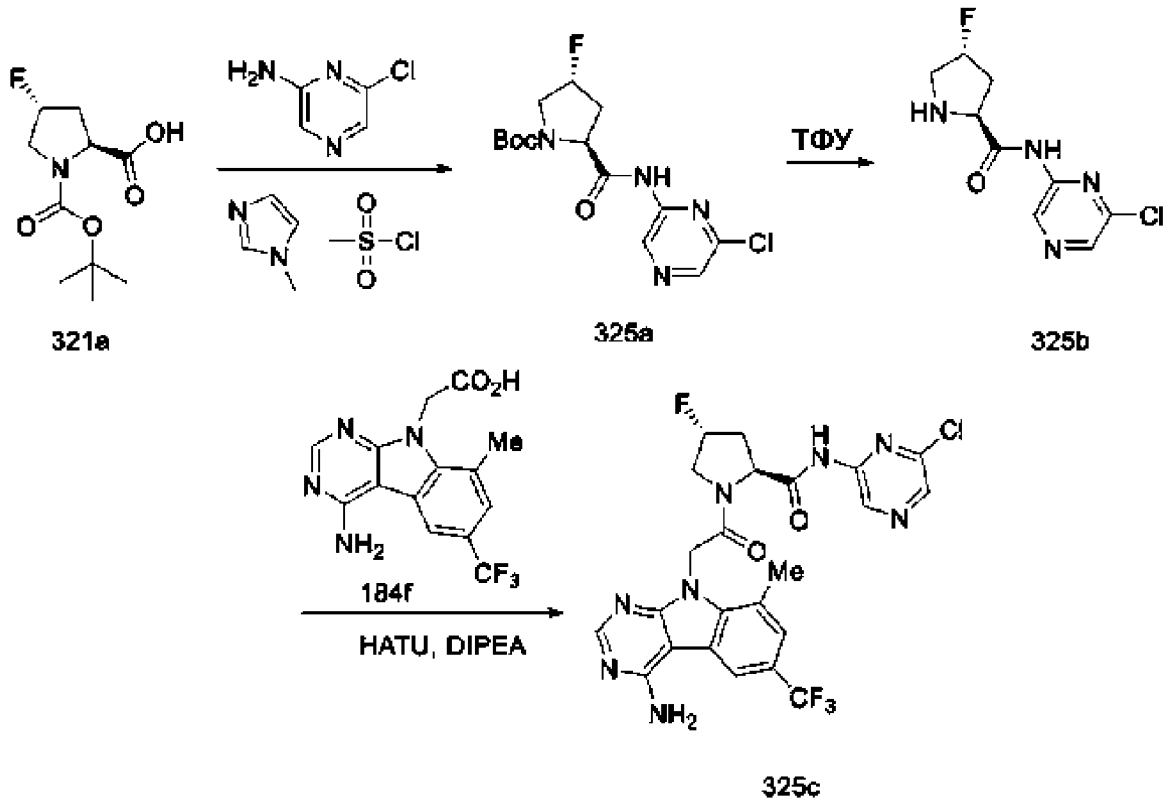
Схема 324



Получение (S)-3-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)тиазолидин-2-карбоксамида (**324a**)

Соединение **324a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**184f**) (60 мг, 0,137 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли TFA (S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)тиазолидин-2-карбоксамида (**171a**) (55,1 мг, 0,137 ммоль), HATU (78 мг, 0,205 ммоль), DIPEA (0,119 мл, 0,684 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 303, соли HCl (S)-3-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)тиазолидин-2-карбоксамида (**324a**)(75 мг, выход 92%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 11,30 и 11,08 (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,78 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,51 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,07 и 7,97 (2d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,82 и 7,74 (2t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,42 и 7,35 (2d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,86 – 5,54 (m, 3H), 4,42 – 4,28 (m, 1H), 4,18 – 4,05 (m, 1H), 3,44 – 3,31 (m, 2H), 2,75 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,74; МС (ЭР+): 594,1/596,1 (M+1); (ЭС-): 592,0/594,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{23}H_{19}BrF_3N_7O_2S.1.25H_2O.1.15HCl$: C, 41,93; H, 3,47; Cl, 6,19; N, 14,88; найдено: C, 41,81; H, 3,38; Cl, 5,92; N, 14,71.

Схема 325



Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**325c**)

Стадия 1: Получение (2S,4R)-*трет*-бутил-2-((6-хлорпиразин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (**325a**)

Соединение **325a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 53, из (2S,4R)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (**321a**) (0,466 г, 2 ммоль) в ДХМ (15 мл) и 6-хлорпиразин-2-амина (0,259 г, 2,00 ммоль; № CAS 33332-28-4) с получением после очистки, как описано на стадии 1 схемы 317, (2S,4R)-*трет*-бутил-2-((6-хлорпиразин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (**325a**) (0,36 г, выход 52%) в виде прозрачного геля; МС (ЭР+): 345,1 (M+1).

Стадия 2: Получение (2S,4R)-N-(6-хлорпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**325b**)

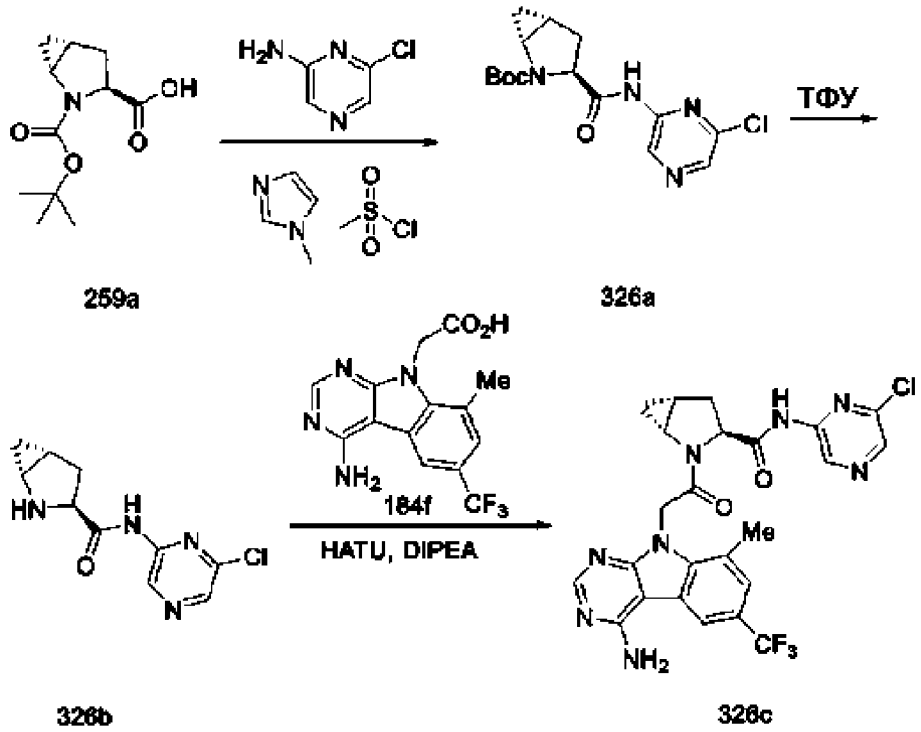
Соединение **325b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из (2S,4R)-*трет*-бутил-2-((6-хлорпиразин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (**325a**) (0,35 г, 1,015 ммоль) в ДХМ (5,5 мл) с применением TFA (0,547 мл, 7,11 ммоль) с получением после очистки, как описано на стадии 2 схемы 319, соли HCl (2S,4R)-N-(6-хлорпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**325b**) (0,220 г, выход 77%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,77 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 5,51 (d, J = 52,4 Гц, 1H), 4,64 (dd, J = 10,9, 7,3 Гц, 1H), 3,67 – 3,61 (m, 1H), 3,59 – 3,47 (m, 1H), 2,93 – 2,67 (m, 1H), 2,45 – 2,17 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -175,30; МС (ЭР+): 245,0 (M+1).

Стадия 3: Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**325c**)

Соединение **325c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли HCl (2S,4R)-N-(6-хлорпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**325b**) (38,5 мг, 0,137 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной

кислоты (**184f**) (60 мг, 0,137 ммоль), HATU (78 мг, 0,205 ммоль), DIPEA (0,119 мл, 0,684 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 303, соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**325c**) (69 мг, выход 91%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 11,68 и 11,37 (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,38 и 9,21 (2s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,67 – 8,50 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,48 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 5,93 – 5,46 (m, 3H), 4,70 (t, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,34 (dd, *J* = 21,4, 12,6 Гц, 1H), 4,01 (dd, *J* = 38,1, 12,5 Гц, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,64 – 2,55 (m, 1H), 2,35 – 2,06 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,74, -176,51. МС (ЭР+): 551,2 (M+1); (ES-): 549,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{23}H_{19}ClF_4N_8O_2$ 1.75 H_2O. 0.85HCl.: C, 45,03; H, 3,84; Cl, 10,69; N, 18,27; найдено: C, 45,06; H, 3,84; Cl, 10,59; N, 18,07.

Схема 326



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**326c**)

Стадия 1: Получение (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-хлорпиразин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**326a**)

Соединение **326a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 53, из (1R,3S,5R)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (**259a**) (0,455 г, 2 ммоль) и 6-хлорпиразин-2-амина (0,259 г, 2 ммоль; № CAS 33332-28-4) с получением после очистки, как описано на стадии 1 схемы 317, (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-хлорпиразин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**326a**) (0,245 г, выход 36%) в виде прозрачного геля; МС (ЭР+): 339,1 (M+1).

Стадия 2: Получение (1R,3S,5R)-N-(6-хлорпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**326b**)

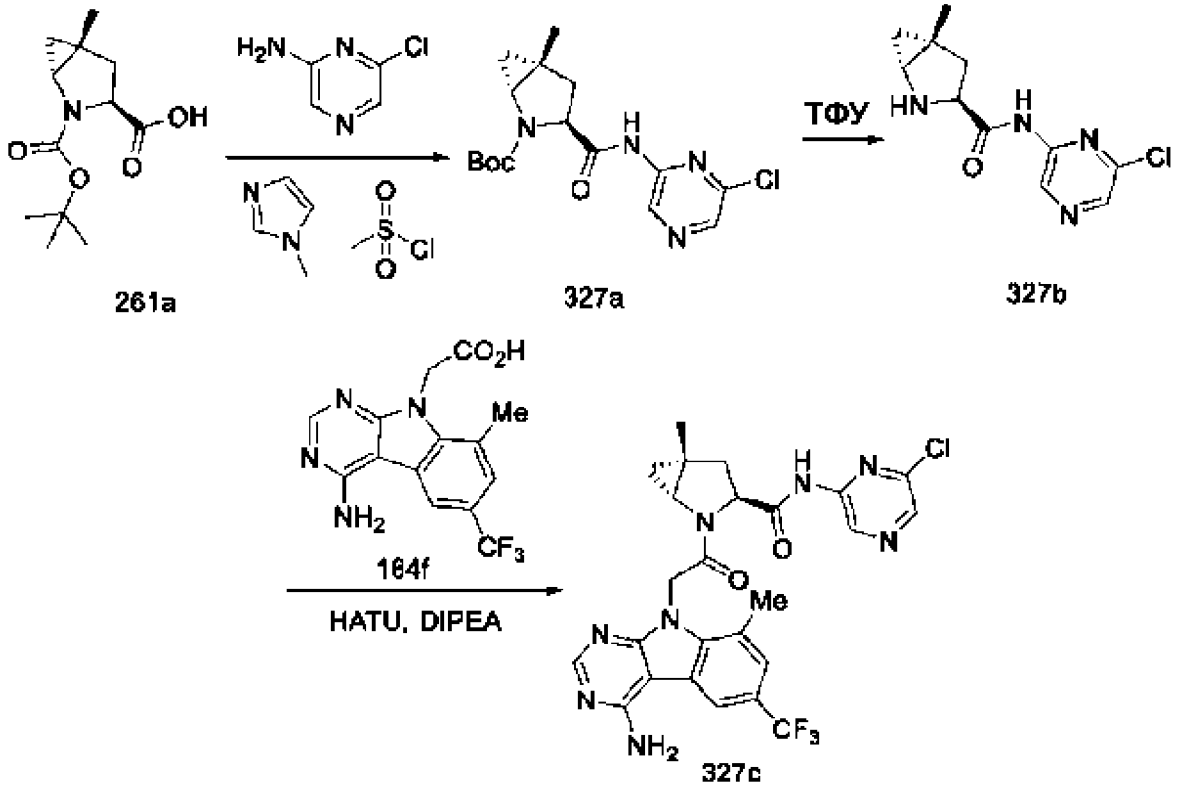
Соединение **326b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-хлорпиразин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**326a**) (0,24 г, 0,708 ммоль) в ДХМ (4 мл) с применением TFA (0,382 мл, 4,96 ммоль) с получением после очистки, как описано на стадии 2

схемы 319, соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-хлорпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**326b**) (0,14 г, выход 72%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,66 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 4,21 (dd, J = 10,9, 7,8 Гц, 1H), 3,32 – 3,26 (m, 1H), 2,62 (dd, J = 12,8, 7,8 Гц, 1H), 2,22 – 1,99 (m, 1H), 1,92 – 1,68 (m, 1H), 1,00 – 0,58 (m, 2H); МС (ЭР+): 239,0 (M+1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**326c**)

Соединение **326c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-хлорпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**326b**) (37,7 мг, 0,137 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**184f**) (60 мг, 0,137 ммоль), HATU (78 мг, 0,205 ммоль), DIPEA (0,119 мл, 0,684 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 303, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**326c**) (67 мг, выход 90%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,19 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,23 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,63 (s, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,48 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 5,99 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,71 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 4,46 (dd, J = 9,1, 5,7 Гц, 1H), 4,03 – 3,80 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,38 (dd, J = 13,5, 9,2 Гц, 1H), 2,32 - 2,18 (m, 1H), 2,02 - 1,87 (m, 1H), 1,21 – 1,01 (m, 1H), 0,78 - 0,67 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,76; МС (ЭР+): 545,2 (M+1); (ЭС-): 543,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{20}ClF_3N_8O_2.2H_2O$. 0.75HCl.: C, 47,39; H, 4,10; Cl, 10,20; N, 18,42; найдено: C, 47,57; H, 3,92; Cl, 10,02; N, 18,31.

Схема 327



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**327c**)

Стадия 1: Получение (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-хлорпиразин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**327a**)

Соединение **327a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 53, из (1R,3S,5R)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (**261a**) (0,483 г, 2 ммоль) и 6-хлорпиразин-2-амина (0,259 г, 2 ммоль) с получением после очистки, как описано на стадии 1 схемы 317, (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-хлорпиразин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**327a**) (0,091 г, выход 13%) в виде прозрачного геля; МС (ЭР+): 353,1 (M+1).

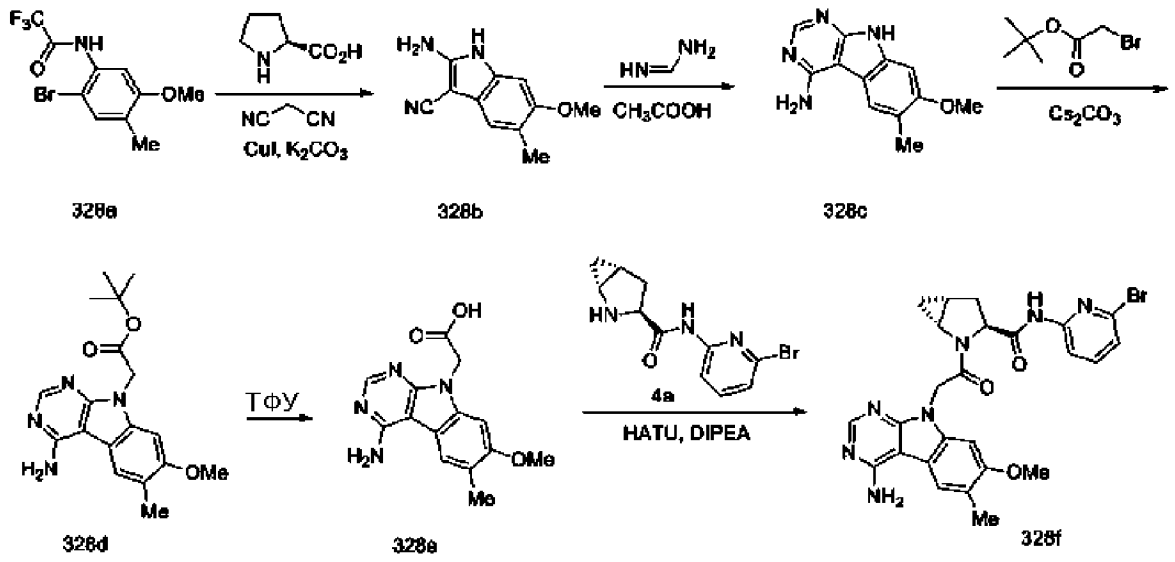
Стадия 2: Получение (1R,3S,5R)-N-(6-хлорпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**327b**)

Соединение **327b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-хлорпиразин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**327a**)(0,085 г, 0,241 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) с применением TFA (0,130 мл, 1,686 ммоль) с получением после очистки, как описано на стадии 2 схемы 319, соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-хлорпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**327b**) (0,055 г, выход 79%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,68 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 4,24 (dd, J = 11,1, 7,7 Гц, 1H), 3,10 (dd, J = 6,9, 2,4 Гц, 1H), 2,74 – 2,60 (m, 1H), 2,00 (t, J = 11,8 Гц, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,03 (dd, J = 7,2, 2,5 Гц, 1H), 0,79 (t, J = 7,0 Гц, 1H); МС (ЭР+): 253,1 (M+1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**327c**)

Соединение **327c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-хлорпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**327b**) (39,6 мг, 0,137 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**184f**) (60 мг, 0,137 ммоль), HATU (78 мг, 0,205 ммоль), DIPEA (0,119 мл, 0,684 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 303, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**327c**) (64 мг, выход 84%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,18 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,23 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,53 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,48 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 5,93 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,66 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,41 (dd, J = 9,1, 6,1 Гц, 1H), 3,73 (dd, J = 5,5, 2,3 Гц, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,56 – 2,52 (m, 1H), 2,03 (dd, J = 13,3, 6,0 Гц, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,08 - 0,99 (m, 1H), 0,92 - 0,83 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,73; МС (ЭР+): 559,1 (M+1); (ЭС-): 557,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{22}ClF_3N_8O_2$ 2.25H_2O. 0.75HCl.: C, 47,90; H, 4,38; Cl, 9,90; N, 17,88; найдено: C, 47,92; H, 4,18; Cl, 9,91; N, 17,77.

Схема 328



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-метокси-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**328f**)

Стадия 1: Получение 2-амино-6-метокси-5-метил-1H-индол-3-карбонитрила (**328b**)

Соединение **328b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из N-(2-бром-5-метокси-4-метилфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**328a**) (7,4 г, 23,71 ммоль; № CAS 1262881-27-5) в ДМСО (30 мл) с применением малононитрила (1,792 мл, 28,5 ммоль), L-пролина (0,546 г, 4,74 ммоль), CuI (452 мг, 2,371 ммоль), раствора K_2CO_3 (6,55 г, 47,4 ммоль) в воде (30 мл) и нагреванием при 60°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки [гель SiO_2 (80 г), EtOAc/метанол (9:1) в гексане из 0 - 50%] 2-амино-6-метокси-5-метил-1H-индол-3-карбонитрила (**328b**) (1,95 г, выход 41%) в виде серого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,43 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,49 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,21 – 2,07 (m, 3H); МС (ЭР+): 202,1 (M+1); (ЭС-): 200,1 (M-1).

Стадия 2: Получение 7-метокси-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**328c**)

Соединение **328c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 29, из 2-амино-6-метокси-5-метил-1H-индол-3-карбонитрила (**328b**) (1,9 г, 9,44 ммоль) в этаноле (60 мл) с применением формамидина ацетата (7,94 г, 76 ммоль) с получением после обработки соли AcOH 7-метокси-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**328c**) (2,72 г, выход 81%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,53 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); МС (ЭР+): 229,1 (M+1).

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-7-метокси-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**328d**)

В смесь соли AcOH 7-метокси-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**328c**) (2 г, 6,94 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли карбонат цезия (6,78 г, 20,81 ммоль) при 0°C в атмосфере N_2 и перемешивали при такой же температуре в течение 20 мин. В эту смесь добавляли *трет*-бутил-2-бромацетат (1,128 мл, 7,63 ммоль) и доводили до к. т. в течение периода 16 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили добавлением воды. Отделенное твердое вещество фильтровали и очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0 - 100%] с получением *трет*-бутил-2-(4-амино-7-метокси-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**328d**) (0,2 г,

выход 8%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,24 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,19 (s, 3H), 5,12 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); МС (ЭР+): 343,2 (M+1).

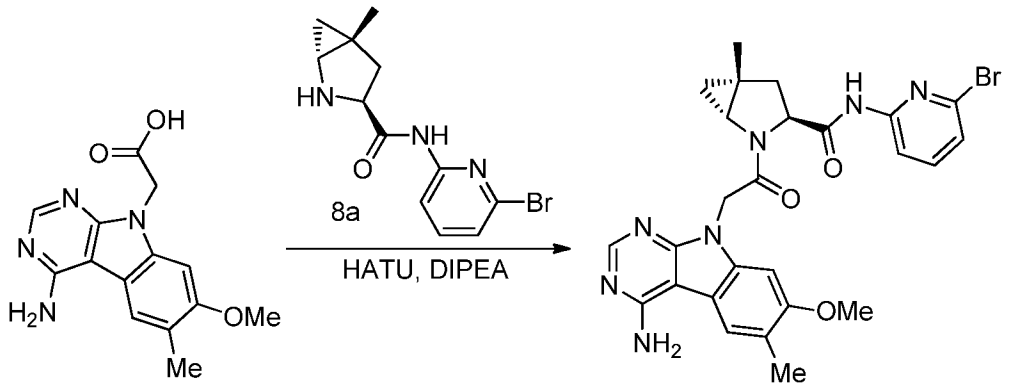
Стадия 4: Получение 2-(4-амино-7-метокси-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**328e**)

Соединение **328e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-7-метокси-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**328d**) (0,19 г, 0,555 ммоль) с применением 20% TFA в ДХМ (3,18 мл, 8,32 ммоль) с получением соли TFA 2-(4-амино-7-метокси-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**328e**) (285 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,53 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); МС (ЭР+): 287,10 (M+1).

Стадия 5: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-метокси-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**328f**)

Соединение **328f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-7-метокси-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**328e**) (81 мг, 0,157 ммоль) в DMF (2 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (50 мг, 0,157 ммоль), HATU (90 мг, 0,235 ммоль), DIPEA (0,137 мл, 0,785 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 303, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-метокси-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**328f**) (51 мг, выход 59%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,73 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,54 (s, 1H), 8,43 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,31 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,72 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,71 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 5,46 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,41 (dd, J = 9,1, 5,6 Гц, 1H), 4,00 – 3,86 (m, 4H), 2,46 – 2,12 (m, 5H), 2,00 – 1,88 (m, 1H), 1,12 – 1,01 (m, 1H), 0,79 – 0,65 (m, 1H). МС (ЭС+): 550,1/552,1 (M+1); (ЭС-): 548,1/550,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{24}BrN_7O_3$ $2H_2O$. HCl.: C, 48,20; H, 4,69; Cl, 5,69; N, 15,74; найдено: C, 48,19; H, 4,35; Cl, 5,70; N, 15,69.

Схема 329



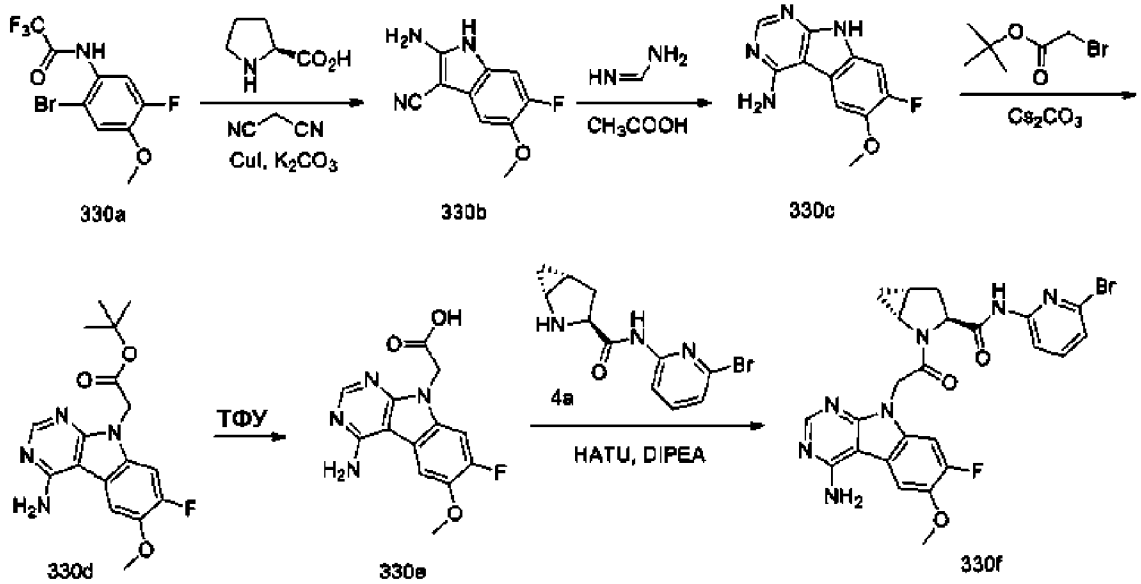
328e 329a

Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-метокси-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**329a**)

Соединение **329a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-7-метокси-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**328e**) (81 мг, 0,157 ммоль) в DMF (2 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (52,2 мг, 0,157 ммоль), HATU (90 мг, 0,236 ммоль), DIPEA (0,137 мл, 0,785 ммоль) и

перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 303, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-метокси-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**329a**) (56 мг, выход 63%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,72 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,53 (s, 1H), 8,40 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,30 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,72 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,67 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,40 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,37 (dd, J = 9,1, 6,1 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,70 (dd, J = 5,6, 2,3 Гц, 1H), 2,50 – 2,43 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,00 (dd, J = 13,2, 6,0 Гц, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,10 – 0,97 (m, 1H), 0,97 – 0,82 (m, 1H); МС (ЭР+): 564,1/566,1 (M+1); (ЭС-): 562,1/564,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{26}H_{26}BrN_7O_3$ 1.75H_2O. 1.15HCl.: C, 48,95; H, 4,84; Cl, 6,39; N, 15,37; найдено: C, 48,93; H, 4,87; Cl, 6,37; N, 15,47.

Схема 330



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-фтор-6-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**330f**)

Стадия 1: Получение 2-амино-6-фтор-5-метокси-1H-индол-3-карбонитрила (**330b**)

Соединение **330b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из N-(2-бром-5-фтор-4-метоксифенил)-2,2,2-трифторацетамида (**330a**) (3,5 г, 11,07 ммоль; № CAS 1262881-29-7) в ДМСО (15 мл) с применением малононитрила (0,837 мл, 13,29 ммоль), L-пролина (0,255 г, 2,215 ммоль), CuI (211 мг, 1,107 ммоль), раствора K_2CO_3 (3,06 г, 22,15 ммоль) в воде (15 мл) с получением после обработки и очистки, как описано на стадии 1 схемы 328, 2-амино-6-фтор-5-метокси-1H-индол-3-карбонитрила (**330b**)(0,95 г, выход 42%) в виде желтого твердого вещества; МС (ЭР+): 206,1 (M+1); (ES-): 204,0 (M-1).

Стадия 2: Получение 7-фтор-6-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**330c**)

Соединение **330c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 29, из 2-амино-6-фтор-5-метокси-1H-индол-3-карбонитрила (**330b**) (0,9 г, 4,39 ммоль) в этаноле (30 мл) с применением формамидина ацетата (3,69 г, 35,1 ммоль) с получением после обработки соли AcOH 7-фтор-6-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**330c**) (0,98 г, выход 85%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,74 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,35 – 7,16 (m, 3H), 3,93 (s, 3H); МС (ЭР+): 233,1 (M+1).

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-7-фтор-6-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**330d**)

Соединение **330d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1/ стадии 3 схемы 328, из соли AcOH 7-фтор-6-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**330c**) (950 мг, 3,62 ммоль) в DMF (25 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,589 мл, 3,98 ммоль) и Cs_2CO_3 (2,95 г, 9,06 ммоль) с получением после обработки и очистки, как описано на стадии 3 схемы 328, *трет*-бутил-2-(4-амино-7-фтор-6-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**330d**) (0,89 г, выход 71%) в виде бледно-желтого твердого вещества; МС (ЭР+): 347,2 (M+1).

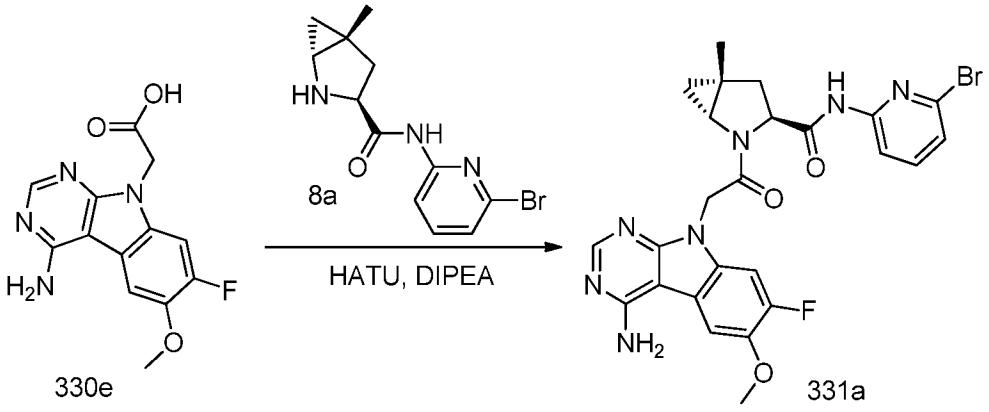
Стадия 4: Получение 2-(4-амино-7-фтор-6-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**330e**)

Соединение **330e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-7-фтор-6-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**330d**) (0,87 г, 2,51 ммоль) с применением 20% TFA в ДХМ (14,42 мл, 37,7 ммоль) с получением после обработки соли TFA 2-(4-амино-7-фтор-6-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**330e**) (1,3 г) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,73 (s, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,98 (s, 3H); МС (ЭР+): 291,1 (M+1).

Стадия 5: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-фтор-6-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**330f**)

Соединение **330f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-7-фтор-6-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**330e**) (81 мг, 0,157 ммоль) в DMF (2 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (**4a**) (50 мг, 0,157 ммоль), HATU (90 мг, 0,235 ммоль), DIPEA (0,137 мл, 0,785 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 303, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-фтор-6-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**330f**) (56 мг, выход 64,4%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,54 (s, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,24 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,77 – 7,63 (m, 2H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,71 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,36 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,42 (dd, J = 9,0, 5,4 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,93 – 3,81 (m, 1H), 2,39 – 2,27 (m, 1H), 2,27 – 2,14 (m, 1H), 2,00 – 1,82 (m, 1H), 1,19 – 0,96 (m, 1H), 0,84 – 0,75 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -133,52. МС (ЭС+): 554,1/556,1 (M+1); (ЭС-): 552,1/554,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{21}BrFN_7O_3$ $2H_2O$. 0.9HCl.: C, 46,25; H, 4,19; Cl, 5,12; N, 15,73; найдено: C, 46,18; H, 3,92; Cl, 5,08; N, 15,62.

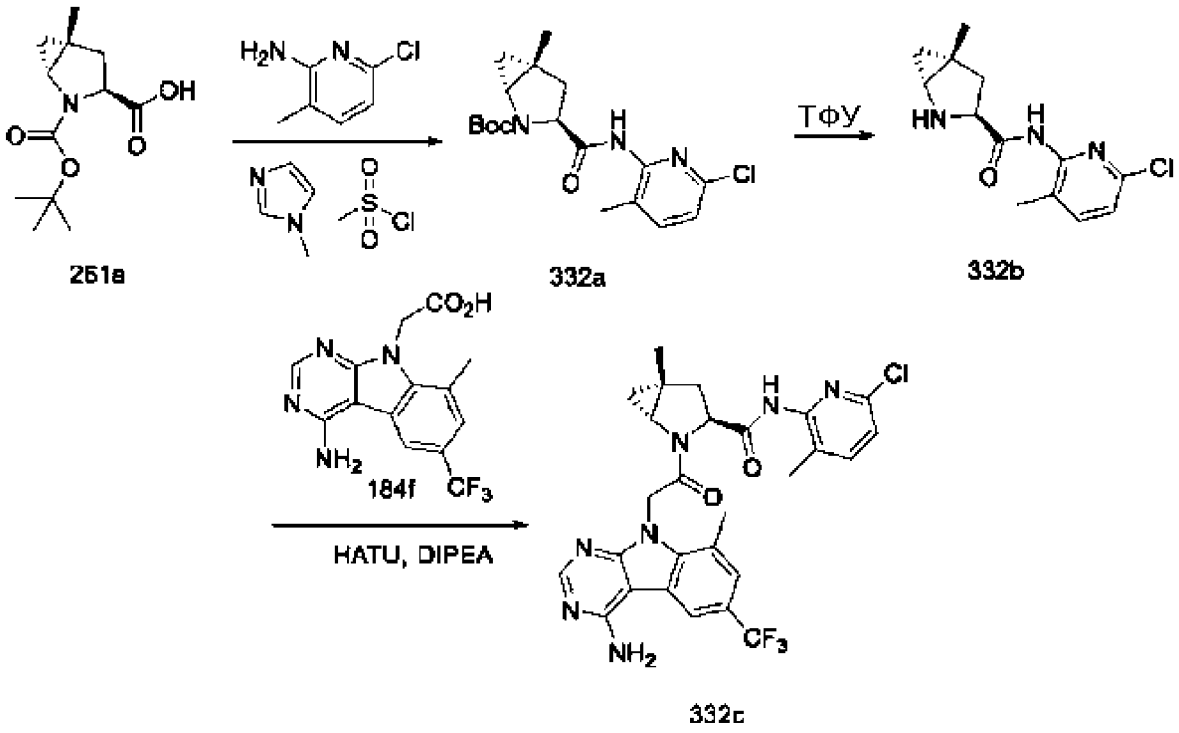
Схема 331



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-фтор-6-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**331a**)

Соединение **331a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-7-фтор-6-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**330e**) (78 мг, 0,150 ммоль) в DMF (2 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (50 мг, 0,150 ммоль), HATU (86 мг, 0,225 ммоль), DIPEA (0,131 мл, 0,752 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением, как описано на схеме 303, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-фтор-6-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**331a**) (48 мг, выход 56%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,64 – 8,28 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,21 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,80 – 7,58 (m, 2H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,66 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,30 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,37 (dd, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,70 – 3,64 (m, 1H), 2,48 – 2,41 (m, 1H), 1,98 (dd, J = 13,3, 5,8 Гц, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,06 – 0,90 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -133,30. МС (ЭС+): 568,1/570,1 (M+1); (ЭС-): 566,1/568,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{23}BrFN_7O_3$ $2H_2O$. 1.1HCl.: C, 46,59; H, 4,39; Cl, 6,05; N, 15,21; найдено: C, 46,52; H, 4,33; Cl, 6,12; N, 15,15.

Схема 332



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**332c**)

Стадия 1: Получение (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**332a**)

Соединение **332a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 53, из (1R,3S,5R)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (**261a**) (0,35 г, 1,451 ммоль) и 6-хлор-3-метилпиридин-2-амина (0,207 г, 1,451 ммоль) с получением после очистки, как описано на стадии 1 схемы 317, (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**332a**) (0,196 г, выход 37%) в виде белого твердого вещества; МС (ЭР+): 366,2 (M+1).

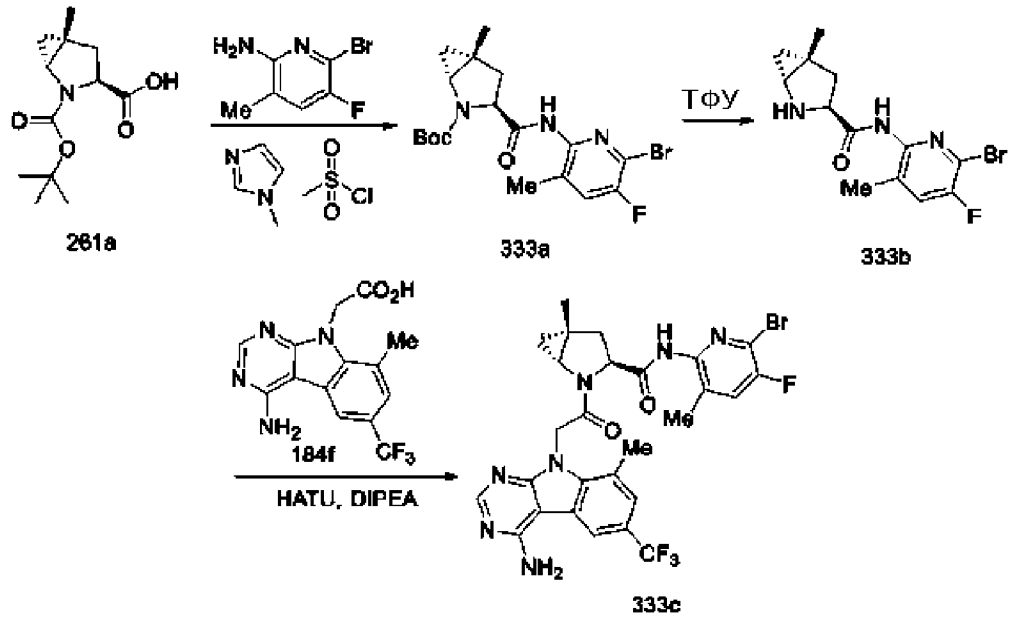
Стадия 2: Получение (1R,3S,5R)-N-(6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**332b**)

Соединение **332b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**332a**) (0,19 г, 0,519 ммоль) в ДХМ (2,8 мл) с применением TFA (0,280 мл, 3,64 ммоль) с получением после очистки, как описано на стадии 2 схемы 319, (1R,3S,5R)-N-(6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**332b**) (137 мг, выход 99%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,89 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 9,19 (d, *J* = 10,0 Гц, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,36 – 4,22 (m, 1H), 3,11 – 3,04 (m, 1H), 2,65 (dd, *J* = 12,6, 7,6 Гц, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,05 – 1,95 (m, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,13 – 1,03 (m, 1H), 0,84 – 0,72 (m, 1H); МС (ЭР+): 266,1 (M+1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**332c**)

Соединение **332c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**332b**) (41,4 мг, 0,137 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**184f**) (60 мг, 0,137 ммоль), HATU (78 мг, 0,205 ммоль), DIPEA (0,119 мл, 0,684 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 303, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**332c**) (55 мг, выход 70%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,31 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,79 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,53 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 7,72 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 5,90 (d, *J* = 18,0 Гц, 1H), 5,66 (d, *J* = 17,9 Гц, 1H), 4,38 (dd, *J* = 9,1, 5,6 Гц, 1H), 3,69 (dd, *J* = 5,6, 2,4 Гц, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,62 – 2,56 (m, 1H), 2,10 – 1,94 (m, 4H), 1,33 (s, 3H), 1,12 – 0,98 (m, 1H), 0,96 – 0,78 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,70; МС (ЭР+): 572,2 (M+1); (ЭС-): 570,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{27}H_{25}ClF_3N_7O_2$ 2.25H_2O.0.75HCl: C, 50,68; H, 4,77; Cl, 9,70; N, 15,32; найдено: C, 50,55; H, 4,68; Cl, 9,70; N, 15,18.

Схема 333



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**333c**)

Стадия 1: Получение (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**333a**)

Соединение **333a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 53, из (1R,3S,5R)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (**261a**) (0,35 г, 1,451 ммоль) и 6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-амина (0,297 г, 1,451 ммоль) с получением после очистки, как описано на стадии 1 схемы 317, (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**333a**) (0,560 г, выход 90%) в виде белого твердого вещества; МС (ЭР+): 428,1/430,1 (M+1).

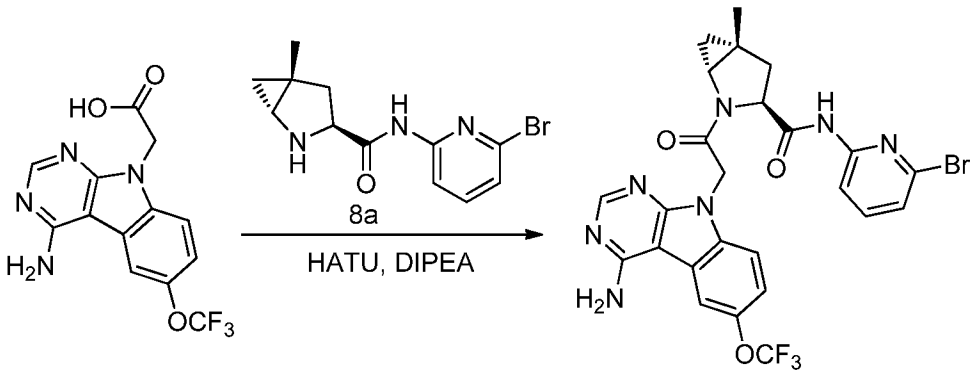
Стадия 2: Получение (1R,3S,5R)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**333b**)

Соединение **333b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**333a**) (0,550 г, 1,284 ммоль) в ДХМ (7 мл) с применением TFA (0,693 мл, 8,99 ммоль) с получением после очистки, как описано на стадии 2 схемы 319, (1R,3S,5R)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**333b**) (408 мг, выход 97%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,92 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 9,27 – 9,11 (m, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,38 – 4,21 (m, 1H), 3,07 (d, *J* = 6,6 Гц, 1H), 2,65 (dd, *J* = 12,6, 7,6 Гц, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,99 (t, *J* = 11,8 Гц, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,15 – 1,01 (m, 1H), 0,81 – 0,71 (m, 1H); МС (ЭР+): 328,1/330,1 (M+1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**333c**)

Соединение **333c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**333b**) (49,9 мг, 0,137 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**184f**) (60 мг, 0,137 ммоль), HATU (78 мг, 0,205 ммоль), DIPEA (0,119 мл, 0,684 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 303, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**333c**) (68 мг, выход 78%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,36 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,80 (s, 1H), 8,74 – 8,44 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 7,82 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 5,90 (d, *J* = 18,0 Гц, 1H), 5,66 (d, *J* = 17,9 Гц, 1H), 4,35 (dd, *J* = 9,2, 5,7 Гц, 1H), 3,69 (dd, *J* = 5,6, 2,4 Гц, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,62 – 2,54 (m, 1H), 2,08 – 1,97 (m, 4H), 1,33 (s, 3H), 1,09 – 0,96 (m, 1H), 0,94 – 0,86 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,72, -119,20. МС (ЭС+): 634,1/636,1 (M+1); (ЭС-): 632,1/634,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{27}H_{24}BrF_4N_7O_2$ H_2O.HCl: C, 47,07; H, 3,95; Cl, 5,15; N, 14,23; найдено: C, 47,00; H, 3,75; Cl, 4,92; N, 14,06.

Схема 334

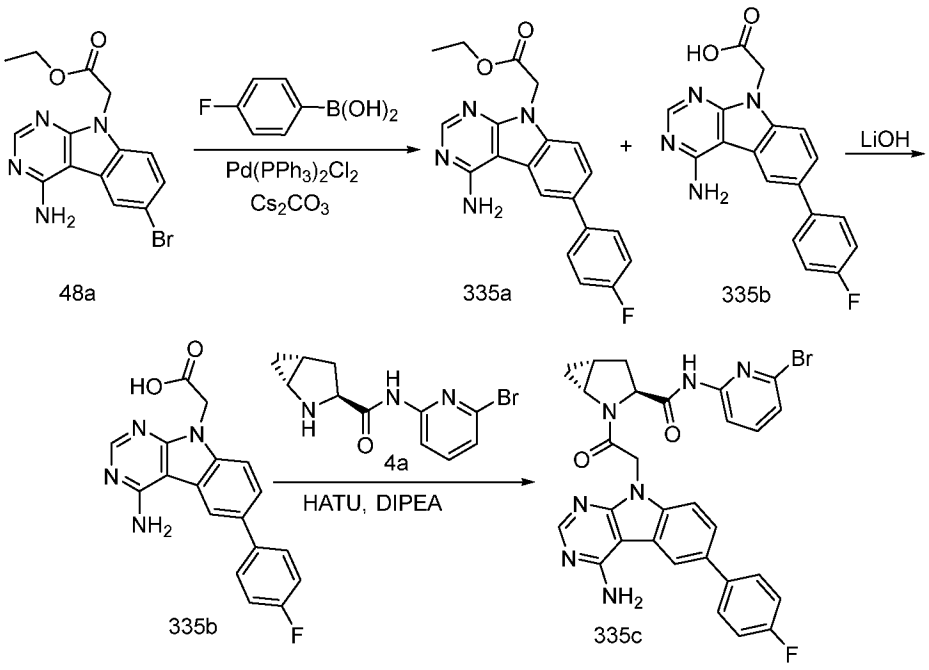


274f 334a

Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметокси)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**334a**)

Соединение **334a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-6-(трифторметокси)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**274f**) (75 мг, 0,23 ммоль) в DMF (10 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (92 мг, 0,276 ммоль), HATU (175 мг, 0,460 ммоль), DIPEA (0,160 мл, 0,920 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 20 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(трифторметокси)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**334a**) (109 мг, выход 78%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,76 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,64 – 8,59 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,44 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,72 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,38 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,36 (dd, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 3,71 – 3,64 (m, 1H), 2,56 – 2,41 (m, 1H), 1,98 (dd, J = 13,3, 5,9 Гц, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,05 – 0,97 (m, 1H), 0,97 – 0,90 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -57,00; МС (ЭР+): 604,10 и 606,10 (M+1); МС (ЭР-): 602,00 и 604,00 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{21}BrF_3N_7O_3$.HCl.1.25H_2O: C, 45,26; H, 3,72; N, 14,78; Cl, 5,34; найдено: C, 45,13; H, 3,83; N, 14,66; Cl, 5,08.

Схема 335



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(4-фторфенил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**335c**)

Стадия 1: Получение этил-2-(4-амино-6-(4-фторфенил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**335a**)

Соединение **335a** получали и очищали согласно процедуры, указанной на стадии 1 схемы 62, из этил-2-(4-амино-6-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**48a**) (200 мг, 0,573 ммоль) в диоксане (18 мл) с применением (4-фторфенил)бороновой кислоты (120 мг, 0,859 ммоль), карбоната цезия (280 мг, 0,859 ммоль) в воде (2,2 мл), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (80 мг, 0,115 ммоль) и нагреванием при 100°C в течение 18 ч. с получением смеси этил-2-(4-амино-6-(4-фторфенил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**335a**) и 2-(4-амино-6-(4-фторфенил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**335b**), которую использовали как таковую для следующей стадии; МС (ЭР+): 337,10 и 365,10 (M+1).

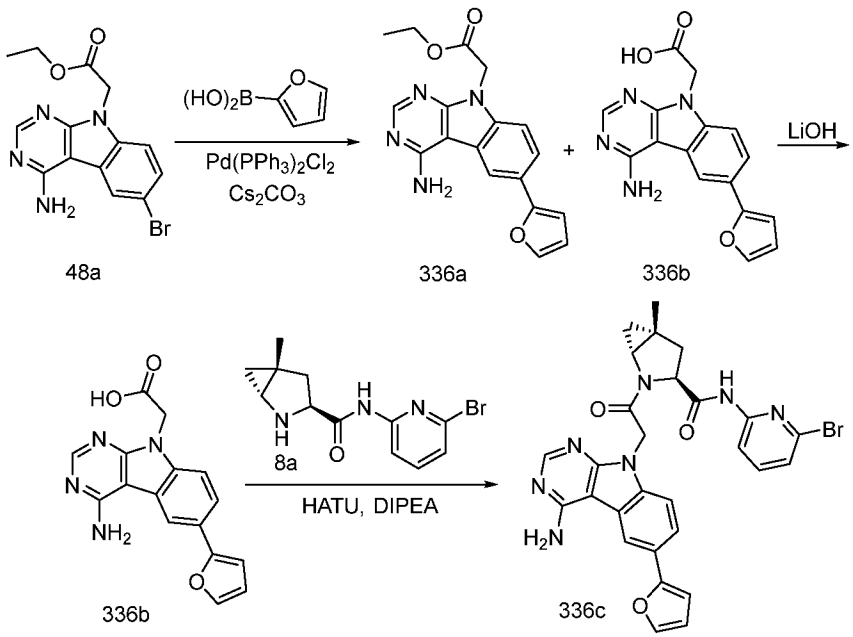
Стадия 2: Получение 2-(4-амино-6-(4-фторфенил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**335b**)

Соединение **335b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из смеси этил-2-(4-амино-6-(4-фторфенил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**335a**) и 2-(4-амино-6-(4-фторфенил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**335b**), полученной на стадии 1 этой схемы (0,573 ммоль) в ТГФ (5 мл) и метаноле (5 мл), с применением раствора гидрата гидроксида лития (147 мг, 3,44 ммоль) в воде (5 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха, разбавляли водой (12 мл), подкисляли с помощью 4 н. HCl до pH около 6, затем фильтрацией, промывали водой и сушили под вакуумом с получением серого вещества 2-(4-амино-6-(4-фторфенил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**335b**) (120 мг), которую использовали как таковую для следующей стадии; МС (ЭР+): 337,10 (M+1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(4-фторфенил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**335c**)

Соединение **335c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-6-(4-фторфенил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**335b**) (60 мг, 0,178 ммоль) в DMF (10 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (68,2 мг, 0,214 ммоль), HATU (136 мг, 0,357 ммоль), DIPEA (0,124 мл, 0,714 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 20 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(4-фторфенил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**335c**) (52 мг, выход 49%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,78 (d, 1H), 8,67 (s, 3H, D_2O способный к обмену), 8,62 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,92 – 7,83 (m, 3H), 7,77 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,40 – 7,28 (m, 3H), 5,79 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,45 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,42 (dd, J = 9,0, 5,6 Гц, 1H), 4,05 – 3,81 (m, 1H), 2,44 – 2,14 (m, 2H), 2,02 – 1,84 (m, 1H), 1,17 – 1,01 (m, 1H), 0,85 – 0,69 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -116,03; МС (ЭР+): 600,10 и 602,15 (M+1); МС (ЭР-): 598,10 и 600,05 (M-1); анализ рассчитан для $C_{29}H_{23}BrFN_7O_2$.1.15HCl.1.75H_2O: C, 51,69; H, 4,14; N, 14,55; Cl, 6,05; найдено: C, 51,71; H, 4,14; N, 14,42; Cl, 5,91.

Схема 336



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(фуран-2-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**336c**)

Стадия 1: Получение этил-2-(4-амино-6-(фуран-2-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**336a**)

Соединение **336a** получали и очищали согласно процедуры, указанной на стадии 1 схемы 62, из этил-2-(4-амино-6-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**48a**) (200 мг, 0,573 ммоль) в диоксане (18 мл) с применением фуран-2-илбороновой кислоты (96 мг, 0,859 ммоль), карбоната цезия (280 мг, 0,859 ммоль) в воде (2,2 мл), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (80 мг, 0,115 ммоль) с получением смеси этил-2-(4-амино-6-(фуран-2-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**336a**) и 2-(4-амино-6-(фуран-2-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**336b**), и которую использовали как таковую для следующей стадии; МС (ЭР+): 309,10 и 337,20.

Стадия 2: Получение 2-(4-амино-6-(фуран-2-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**336b**)

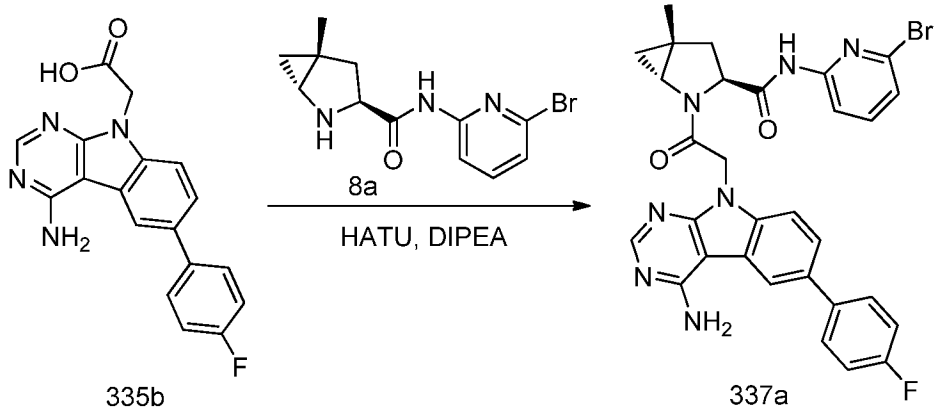
Соединение **336b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из смеси этил-2-(4-амино-6-(фуран-2-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**336a**) и 2-(4-амино-6-(фуран-2-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**336b**) из стадии 1 выше (0,573 ммоль) в ТГФ (5 мл) и метаноле (5 мл) с применением раствора гидрата гидроксида лития (147 мг, 3,44 ммоль) в воде (5 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 23 ч. Это обеспечило получение после обработки темно-коричневого твердого вещества (190 мг), которое использовали как таковое для следующей стадии; МС (ЭР+): 309,10 (M+1)

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(фуран-2-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**336c**)

Соединение **336c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-6-(фуран-2-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**336b**) (90 мг, 0,292 ммоль) в DMF (10 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (**8a**) (97 мг, 0,292 ммоль), HATU (222 мг, 0,584 ммоль), DIPEA (0,203 мл, 1,168 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 20 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(фуран-2-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**336c**) (29 мг, выход 17% с трех стадий) в виде светло-коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,83 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,67 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,60 (s, 1H), 8,01 (d, J =

8,2 Гц, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,80 – 7,78 (m, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,04 (d, *J* = 3,4 Гц, 1H), 6,65 (dd, *J* = 3,4, 1,8 Гц, 1H), 5,72 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 5,37 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 4,37 (dd, *J* = 9,2, 5,8 Гц, 1H), 3,69 (dd, *J* = 5,6, 2,3 Гц, 1H), 2,60 – 2,38 (m, 1H), 1,98 (dd, *J* = 13,4, 5,9 Гц, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,06 – 0,97 (m, 1H), 0,97 – 0,87 (m, 1H); МС (ЭР+): 586,10 и 588,20 (M+1); МС (ЭР-): 584,10 и 586,05 (M-1); анализ рассчитан для $C_{28}H_{24}BrN_7O_3.1.0HCl.2.25H_2O$: C, 50,69; H, 4,48; N, 14,78; Cl, 5,34; найдено: C, 50,60; H, 4,34; N, 14,64; Cl, 5,09.

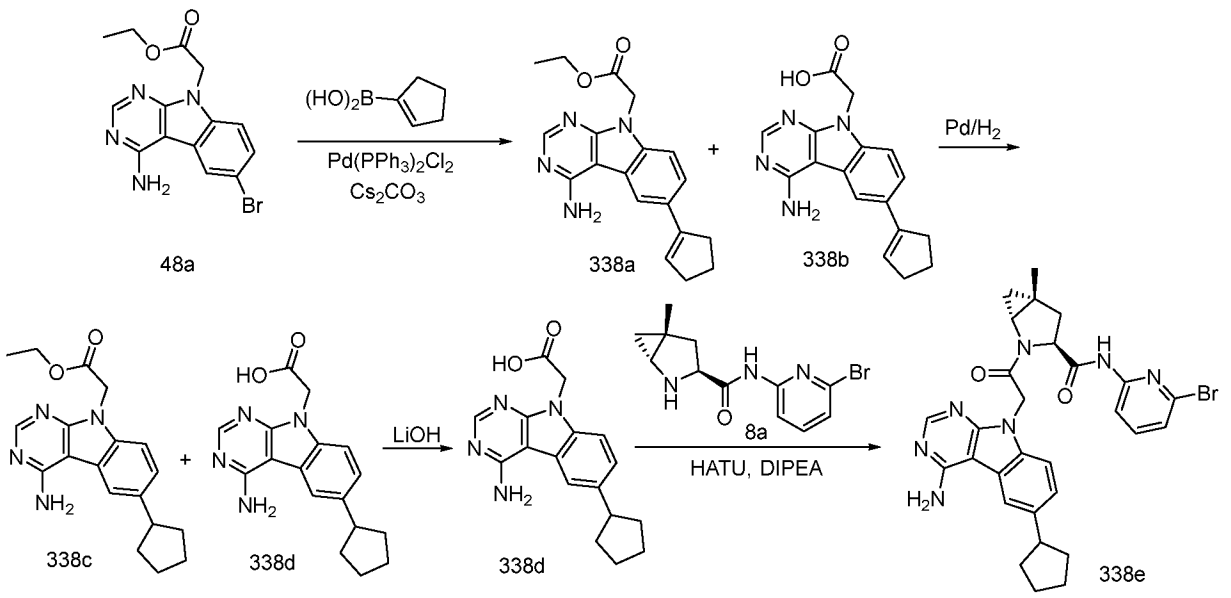
Схема 337



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(4-фторфенил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**337a**)

Соединение **337a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-6-(4-фторфенил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**335b**) (60 мг, 0,178 ммоль) в DMF (10 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (71,2 мг, 0,214 ммоль), HATU (136 мг, 0,357 ммоль), DIPEA (0,124 мл, 0,714 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 20 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(4-фторфенил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**337a**) (48 мг, выход 44%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,78 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,77 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 8,66 (s, 3H, D_2O способный к обмену), 8,61 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,92 – 7,82 (m, 3H), 7,76 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,69 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,39 – 7,29 (m, 3H), 5,75 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 5,40 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 4,37 (dd, *J* = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 3,71 (dd, *J* = 5,6, 2,4 Гц, 1H), 2,63 – 2,37 (m, 1H), 1,99 (dd, *J* = 13,1, 5,9 Гц, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,07 – 0,98 (m, 1H), 0,98 – 0,89 (m, 1H).; ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -116,03; МС (ЭР+): 614,10 и 616,15 (M+1); МС (ЭР-): 612,10 и 614,10 (M-1); анализ рассчитан для $C_{30}H_{25}BrFN_7O_2.1.1HCl.1.6H_2O$: C, 52,72; H, 4,32; N, 14,35; Cl, 5,71; найдено: C, 52,79; H, 4,25; N, 14,28; Cl, 5,52.

Схема 338



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-циклопентил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**338e**)

Стадия 1. Получение этил-2-(4-амино-6-(циклопент-1-ен-1-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**338a**) и 2-(4-амино-6-(циклопент-1-ен-1-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**338b**)

Соединение **338a** получали и очищали согласно процедуры, указанной на стадии 1 схемы 62, из этил-2-(4-амино-6-бром-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**48a**) (200 мг, 0,573 ммоль) в диоксане (18 мл) с применением циклопент-1-ен-1-илбороновой кислоты (96 мг, 0,859 ммоль), карбоната цезия (280 мг, 0,859 ммоль) в воде (2,2 мл), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (80 мг, 0,115 ммоль) с получением смеси этил-2-(4-амино-6-(циклопент-1-ен-1-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**338a**) и 2-(4-амино-6-(циклопент-1-ен-1-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**338b**), которую использовали как таковую для следующей стадии; МС (ЭР+): 309,10 и 337,20 (M+1).

Стадия 2. Этил-2-(4-амино-6-циклопентил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетат (**338c**) и 2-(4-амино-6-циклопентил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусная кислота (**338d**)

Раствор смеси этил-2-(4-амино-6-(циклопент-1-ен-1-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**338a**) и 2-(4-амино-6-(циклопент-1-ен-1-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**338b**) из стадии 1 выше (0,097 г, 0,287 ммоль) в этил-ацетате (5 мл), этаноле (5 мл) и MeOH (5 мл) обрабатывали палладием (0,046 г, 0,043 ммоль) и гидрогенизовали в течение 29 ч. Реакционную смесь фильтровали, промывали этил-ацетатом/метанолом (9:1) и концентрировали с получением остатка, содержащего смесь этил-2-(4-амино-6-циклопентил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**338c**) и 2-(4-амино-6-циклопентил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**338d**) (206 мг), которую использовали как таковую для следующей стадии; МС (ЭР+): 311,10 и 339,20 (M+1).

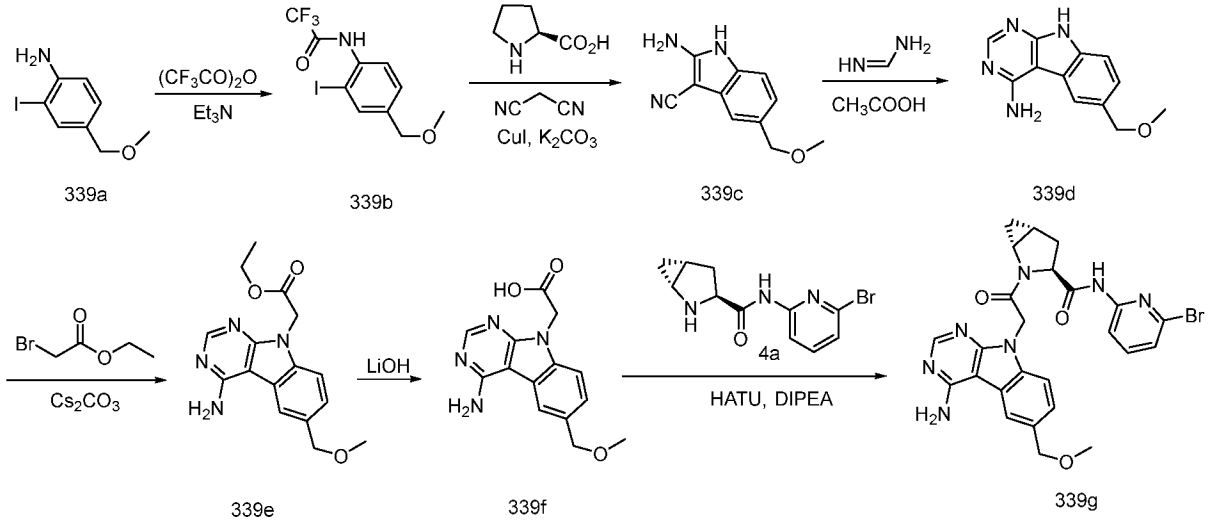
Стадия 3: Получение 2-(4-амино-6-циклопентил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**338d**)

Соединение **338d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из смеси этил-2-(4-амино-6-циклопентил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**338c**) и 2-(4-амино-6-циклопентил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**338d**) (97 мг, 0,287 ммоль) в ТГФ (3 мл) и метаноле (3 мл) с применением раствора гидрата гидроксида лития (73,7 мг, 1,722 ммоль) в воде (3 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 32 ч. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-амино-6-циклопентил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**338d**) в виде серого твердого вещества (56 мг), которую использовали как таковую для следующей стадии; МС (ЭР+): 311,20 (M+1).

Стадия 4: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-циклопентил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**338e**)

Соединение **338e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-6-циклопентил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**338d**) (52 мг, 0,168 ммоль) в DMF (8 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (66,9 мг, 0,201 ммоль), HATU (127 мг, 0,335 ммоль), DIPEA (0,117 мл, 0,670 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 19 ч. Это обеспечило получение после обработки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-циклопентил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**338e**) (22 мг, выход 22%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,76 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,61 (s, 3H, D_2O способный к обмену), 8,59 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,48 – 7,43 (m, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,69 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,35 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,35 (dd, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 3,69 (dd, J = 5,6, 2,4 Гц, 1H), 3,20 – 3,03 (m, 1H), 2,59 – 2,38 (m, 1H), 2,19 – 1,55 (m, 9H), 1,30 (s, 3H), 1,05 - 0,97 (m, 1H), 0,95 - 0,88 (m, 1H); МС (ЭР+): 588,20 и 590,20 (M+1); МС (ЭР-): 586,10 и 588,10 (M-1).

Схема 339



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(метоксиметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**339g**)

Стадия 1: Получение 2,2,2-трифтор-N-(2-йод-4-(метоксиметил)фенил)ацетамида (**339b**)

Соединение **339b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 46, из 2-йод-4-(метоксиметил)анилина (**339a**)(6,538 г, 24,85 ммоль; № CAS 1697458-72-2) в ДХМ (40 мл) с применением триэтиламина (8,66 мл, 62,1 ммоль), ангидрида трифторуксусной кислоты (5,18 мл, 37,3 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 20 ч. Это обеспечило получение после обработки 2,2,2-трифтор-N-(2-йод-4-(метоксиметил)фенил)ацетамида (**339b**) (10,39 г) в виде желтого твердого вещества и его использовали как таковой для следующей стадии; МС (ЭР-): 358,00 (M-1).

Стадия 2: Получение 2-амино-5-(метоксиметил)-1H-индол-3-карбонитрила (**339c**)

Соединение **339c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из 2,2,2-трифтор-N-(2-йод-4-(метоксиметил)фенил)ацетамида (**339b**) (8,92 г, 24,85 ммоль) в ДМСО (30 мл) с применением малононитрила (1,970 г, 29,8 ммоль), L-пролина (0,572 г, 4,97 ммоль), CuI (0,473 г, 2,485 ммоль) и K_2CO_3 (6,87 г, 49,7 ммоль) в воде (30 мл) с получением после обработки и очистки, как описано на стадии 1 схемы 328, 2-амино-5-(метоксиметил)-1H-индол-3-карбонитрила (**339c**) (2,68 г, выход 54%) в виде желтого твердого

вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,69 (s, 1H), 7,11 – 7,04 (m, 2H), 6,88 – 6,82 (m, 1H), 6,75 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,24 (s, 3H); МС (ЭР+): 202,10 (M+1).

Стадия 3: Получение 6-(метоксиметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**339d**)

Соединение **339d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 29, из 2-амино-5-(метоксиметил)-1H-индол-3-карбонитрила (**339c**)(2,55 г, 12,67 ммоль) в этаноле (60 мл) с применением формамидина ацетата (10,66 г, 101 ммоль) и нагреванием с обратным холодильником в течение 19 ч. Это обеспечило получение после обработки 6-(метоксиметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**339d**) (910 мг) в виде светло-коричневого твердого вещества, которое использовали как таковое для следующей стадии; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,81 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,32 (dd, J = 8,2, 1,5 Гц, 1H), 7,14 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,29 (s, 3H); МС (ЭР+): 229,10 (M+1).

Стадия 4: Получение этил-2-(4-амино-6-(метоксиметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**339e**)

Соединение **339e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 6-(метоксиметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**339d**) (850 мг, 3,72 ммоль) в DMF (20 мл) с применением этил-2-бромацетата (0,454 мл, 4,10 ммоль), Cs_2CO_3 (3033 мг, 9,31 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 26 ч. Это обеспечило получение после обработки этил-2-(4-амино-6-(метоксиметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**339e**) (780 мг) в виде светло-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,35 – 8,32 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,38 (dd, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,30 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,14 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,20 (t, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ЭР+): 315,15 (M+1).

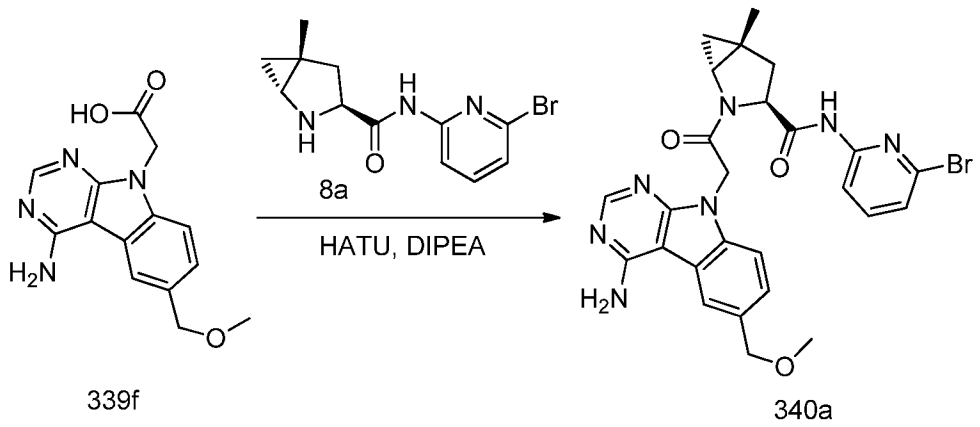
Стадия 5: Получение 2-(4-амино-6-(метоксиметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**339f**)

Соединение **339f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 4 схемы 17, из этил-2-(4-амино-6-(метоксиметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**339e**) (600 мг, 1,909 ммоль) в ТГФ (8 мл) и метаноле (8 мл) с применением раствора гидрата гидроксида лития (490 мг, 11,45 ммоль) в воде (8 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 19 ч. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-амино-6-(метоксиметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**339f**) (1,205 г) в виде белого твердого вещества, которое использовали как таковое для следующей стадии; МС (ЭР+): 287,10 (M+1).

Стадия 6: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(метоксиметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**339g**)

Соединение **339g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-6-(метоксиметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**339f**) (0,23 ммоль) в DMF (10 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (0,088 г, 0,276 ммоль), HATU (0,175 г, 0,460 ммоль), DIPEA (0,160 мл, 0,92 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение ночи. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(метоксиметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**339g**) (83 мг, выход 66%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,76 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,75 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,64 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,80 – 7,63 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,77 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,42 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,47 – 4,35 (m, 1H), 3,98 – 3,83 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,40 – 2,10 (m, 2H), 1,99 – 1,82 (m, 1H), 1,19 – 0,96 (m, 1H), 0,89 – 0,65 (m, 1H); МС (ЭР+): 550,10 и 552,15 (M+1); МС (ЭР-): 548,10 и 550,10 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{24}BrN_7O_3.1.15HCl.1.0H_2O$: C, 49,20; H, 4,48; N, 16,06; Cl, 6,68; найдено: C, 49,30; H, 4,44; N, 15,99; Cl, 6,56.

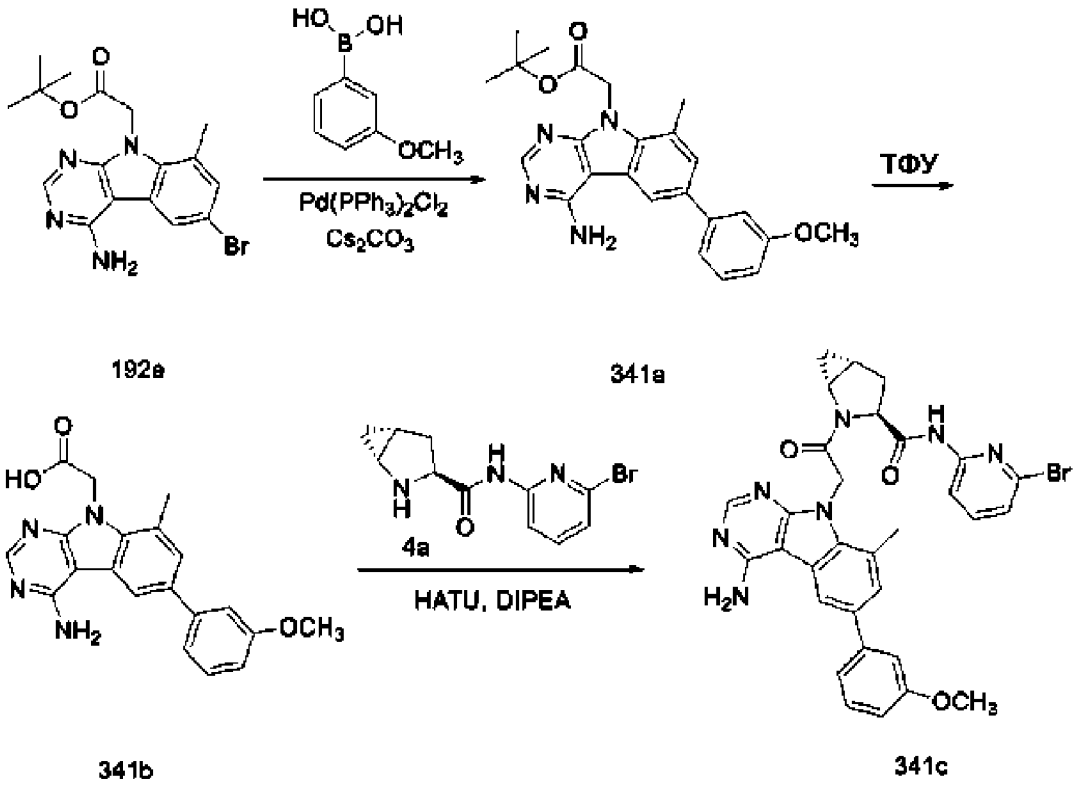
Схема 340



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(метоксиметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**340a**)

Соединение **340a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-6-(метоксиметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**339f**) (0,23 ммоль) в DMF (10 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (92 мг, 0,276 ммоль), HATU (175 мг, 0,460 ммоль), DIPEA (0,160 мл, 0,920 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение ночи. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(метоксиметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**340a**) (80 мг, выход 62%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,69 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,62 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,75 – 7,64 (m, 2H), 7,53 (dd, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,72 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,37 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,37 (dd, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 3,69 (dd, J = 5,5, 2,4 Гц, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,55 – 2,41 (m, 1H), 1,98 (dd, J = 13,2, 5,9 Гц, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,01 (t, J = 5,5 Гц, 1H), 0,93 (dd, J = 5,4, 2,4 Гц, 1H); МС (ЭР+): 564,10 и 566,10 (M+1); МС (ЭР-): 562,10 и 564,10 (M-1); анализ рассчитан для $C_{26}H_{26}BrN_7O_3$.1.0HCl.1.5H_2O: C, 49,73; H, 4,82; N, 15,61; Cl, 5,65; найдено: C, 49,79; H, 4,86; N, 15,71; Cl, 5,38.

Схема 341



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(3-метоксифенил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**341c**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-6-(3-метоксифенил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**341a**)

Соединение **341a** получали и очищали согласно процедуры, указанной на стадии 1 схемы 62, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-бром-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**192e**) (200 мг, 0,511 ммоль) в диоксане (18 мл) с применением (3-метоксифенил)бороновой кислоты (117 мг, 0,767 ммоль), карбоната цезия (250 мг, 0,767 ммоль) в воде (2,2 мл), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (71,8 мг, 0,102 ммоль) с получением *трет*-бутил-2-(4-амино-6-(3-метоксифенил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**341a**) (110 мг, выход 51%) в виде белого твердого вещества; МС (ЭР+): 419,20 (M+1).

Стадия 2: Получение 2-(4-амино-6-(3-метоксифенил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**341b**)

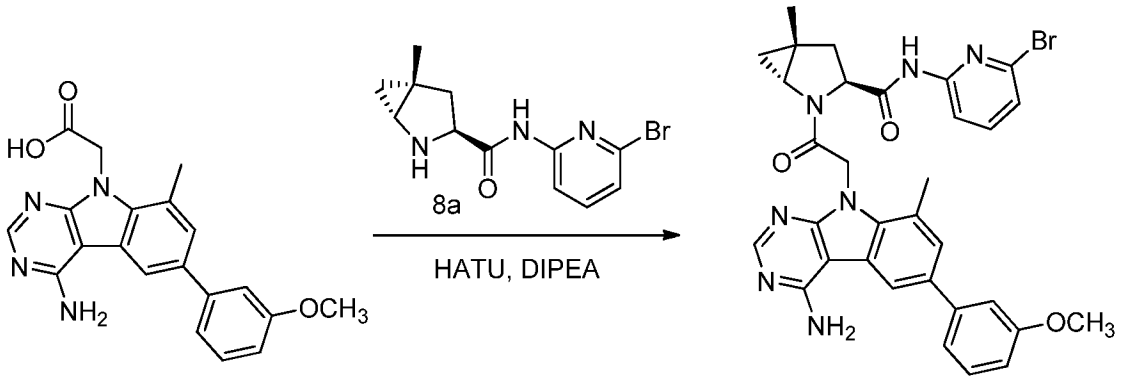
Соединение **341b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-(3-метоксифенил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**341a**) (105 мг, 0,251 ммоль) в ДХМ (10 мл) с применением TFA (0,483 мл, 6,27 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 27 ч. Это обеспечило получение после обработки 2-(4-амино-6-(3-метоксифенил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**341b**), которую использовали как таковую для следующей стадии; МС (ЭР+): 363,10 (M+1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(3-метоксифенил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**341c**)

Соединение **341c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-6-(3-метоксифенил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**341b**) (0,125 ммоль) в DMF (8 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**)

(0,048 г, 0,150 ммоль), HATU (0,095 г, 0,250 ммоль), DIPEA (0,109 мл, 0,625 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 22 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(3-метоксифенил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**341c**) (26 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,83 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,69 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,62 (s, 1H), 8,59 – 8,56 (m, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,45 – 7,35 (m, 3H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,01 – 6,90 (m, 1H), 5,94 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,66 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,43 (dd, J = 9,0, 5,7 Гц, 1H), 3,98 – 3,89 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,45 – 2,29 (m, 1H), 2,28 – 2,14 (m, 1H), 2,01 – 1,86 (m, 1H), 1,15 – 1,03 (m, 1H), 0,78 – 0,56 (m, 1H); МС (ЭР+): 626,10 и 628,20 (M+1); МС (ЭР-): 624,10 и 626,10 (M-1); анализ рассчитан для $C_{31}H_{28}BrN_7O_3.1.0HCl.2.0H_2O$: C, 53,27; H, 4,76; N, 14,03; найдено: C, 53,14; H, 4,60; N, 13,87.

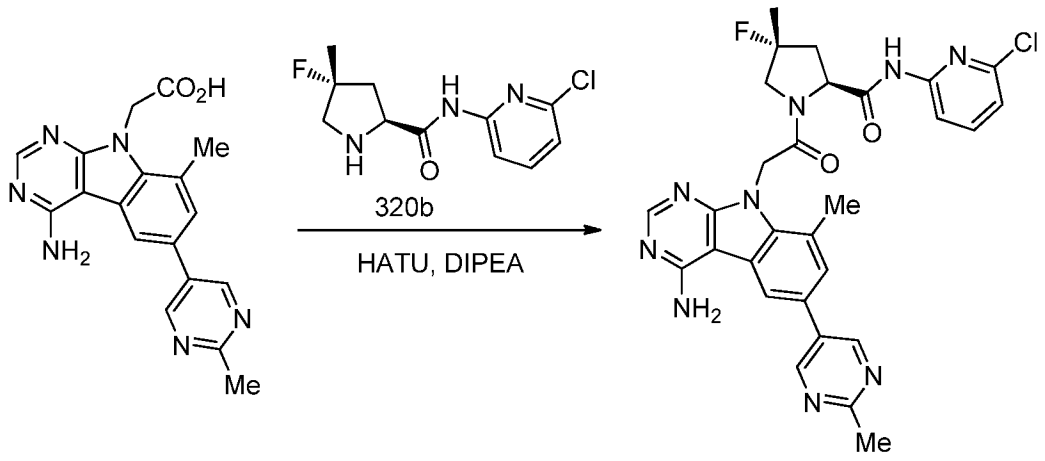
Схема 342



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(3-метоксифенил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**342a**)

Соединение **342a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из 2-(4-амино-6-(3-метоксифенил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**341b**) (0,125 ммоль) в DMF (8 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (49,9 мг, 0,150 ммоль), HATU (95 мг, 0,250 ммоль), DIPEA (0,109 мл, 0,625 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 22 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(3-метоксифенил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**342a**) (27 мг, выход 34%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,82 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,57 (s, 1H), 8,56 – 8,48 (m, 4H, 3H D_2O способный к обмену), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 3H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,01 – 6,89 (m, 1H), 5,88 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 5,61 (d, J = 17,8 Гц, 1H), 4,39 (dd, J = 8,9, 6,2 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,74 – 3,68 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,58 – 2,42 (m, 1H), 1,98 (dd, J = 13,2, 6,1 Гц, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,02 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 0,87 – 0,82 (m, 1H); МС (ЭР+): 640,20 и 642,15 (M+1); МС (ЭР-): 638,10 и 640,10 (M-1); анализ рассчитан для $C_{32}H_{30}BrN_7O_3.1.0HCl.1.75H_2O$: C, 54,25; H, 4,91; N, 13,84; найдено: C, 54,21; H, 4,81; N, 13,72.

Схема 343

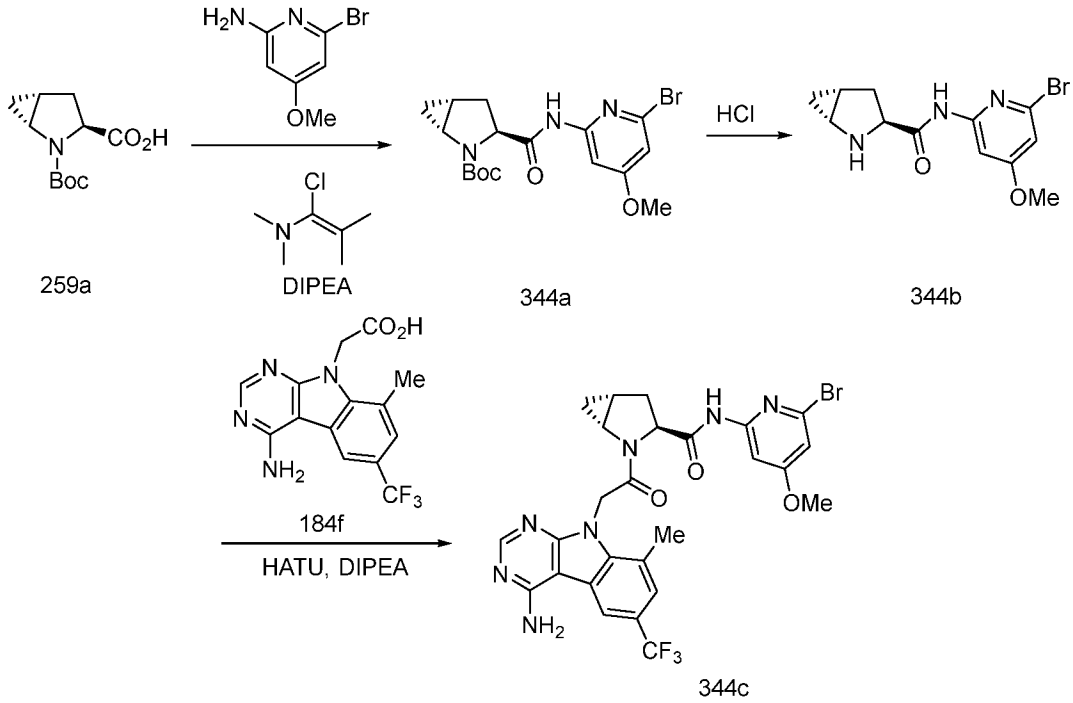


308b

Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-8-метил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**343a**)

Соединение **343a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**308b**) (75 мг, 0,162 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли TFA (2S,4R)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**320b**) (60,3 мг, 0,162 ммоль), HATU (74,0 мг, 0,195 ммоль), DIPEA (105 мг, 0,811 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-8-метил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (**343a**) (43 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ (смесь двух ротамеров) 11,37 и 11,01 (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,24 и 9,23 (2s, 2H), 9,04 (bs, 2H, D_2O способный к обмену), 8,80 и 8,77 (2s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,87 - 7,75 (m, 2H), 7,18 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,77 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,56 (d, J = 17,7 Гц, 1H), 4,70 (dd, J = 9,7, 7,5 Гц, 1H), 4,37 - 4,22 (m, 1H), 3,98 - 3,93 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,22 - 1,97 (m, 1H), 1,64 (d, J = 21,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -139,90; МС (ЭР+): 588/590 (M+1); (ЭС-): 586/588 (M-1); анализ рассчитан для $C_{29}H_{27}ClFN_9O_2.1.35HCl.3.25H_2O$: C, 50,06; H, 5,05; Cl, 11,97; N, 18,12; найдено: C, 50,03; H, 4,93; Cl, 12,07; N, 17,91.

Схема 344



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-метоксипиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**344c**)

Стадия 1: Получение (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-бром-4-метоксипиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**344a**)

Аликвоту 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амина (0,090 мл, 0,677 ммоль) добавляли по каплям в раствор (1R,3S,5R)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (**259a**) (140 мг, 0,616 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч., затем добавляли 6-бром-4-метоксипиридин-2-амин (125 мг, 0,616 ммоль), DIPEA (159 мг, 1,231 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (15 мл), промывали с помощью H_2O (20 мл×2), солевого раствора (20 мл), сушили, фильтровали, концентрировали и полученный остаток очищали с применением колоночной флэш-хроматографии [гель SiO_2, с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-20%] с получением (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-бром-4-метоксипиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**344a**) (155 мг, выход 61%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,74 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,99 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,26 – 4,01 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,47 – 3,35 (m, 1H), 2,37 – 2,18 (m, 1H), 2,18 – 2,01 (m, 1H), 1,68 – 1,49 (m, 1H), 1,33 (d, J = 46,4 Гц, 9H), 0,83 – 0,65 (m, 1H), 0,47 – 0,31 (m, 1H); МС (ЭР+): 412/414 (M+1); (ES-): 410/412 (M-1).

Стадия 2: Получение (1R,3S,5R)-N-(6-бром-4-метоксипиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**344b**)

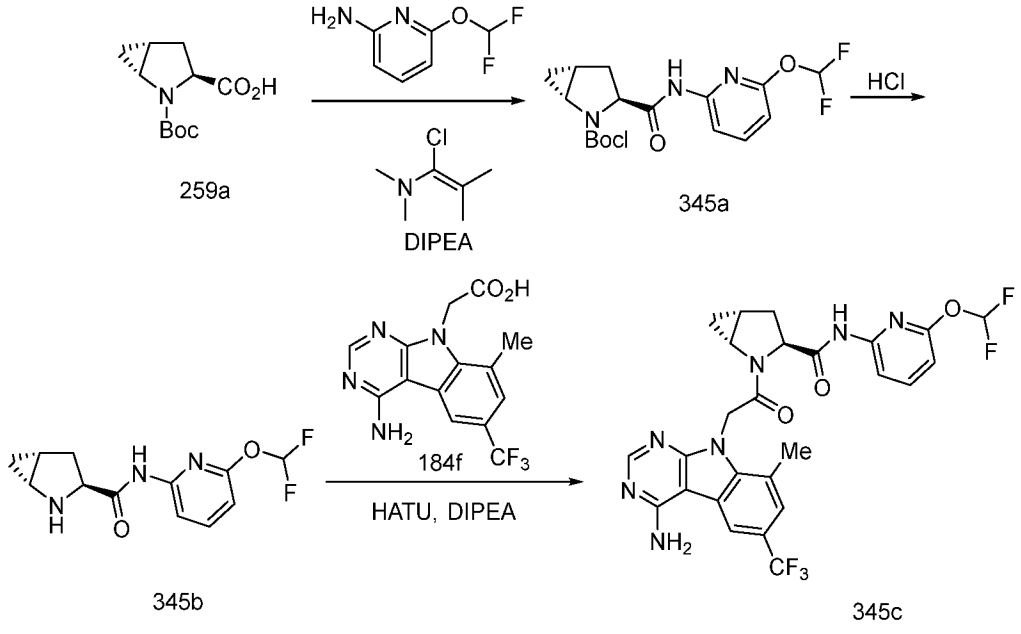
Смесь (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-бром-4-метоксипиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**344a**) (155 мг, 0,376 ммоль), 4 M HCl в диоксане (0,94 мл, 3,76 ммоль) суспендировали в ДХМ (5 мл), перемешивали при к. т. в течение 16 ч. и концентрировали в вакууме досуха. Остаток растирали простым эфиром и полученное твердое вещество собирали фильтрацией с получением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бром-4-метоксипиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**344b**) (130 мг, выход 99%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,32 (s, 1H), 10,51 (bs, J = 6,9 Гц, 1H), 9,18 (bs, 1H), 7,60 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,29 – 4,04 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,39 – 3,25 (m, 1H),

2,69 – 2,54 (m, 1H), 2,16 – 1,96 (m, 1H), 1,90 – 1,73 (m, 1H), 0,95 – 0,65 (m, 2H); МС (ЭР+): 312/314 (M+1); (ES-): 310/312 (M-1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-метоксипиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**344c**)

Соединение **344c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бром-4-метоксипиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**344b**) (59,7 мг, 0,171 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**184f**) (75 мг, 0,171 ммоль), HATU (98 мг, 0,257 ммоль), DIPEA (111 мг, 0,856 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-метоксипиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**344c**) (27 мг, выход 34%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,03 (bs, 2H, D_2O способный к обмену), 8,83 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,64 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,98 (d, J = 18,1 Гц, 1H), 5,69 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 4,49 - 4,37 (m, 1H), 3,96 - 3,90 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,41 - 2,27 (m, 1H), 2,26 - 2,13 (m, 1H), 2,02 - 1,83 (m, 1H), 1,15 - 1,01 (m, 1H), 0,78 - 0,59 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,86; МС (ЭР+): 618/620 (M+1); (ЭС-): 616/618 (M-1); анализ рассчитан для $C_{26}H_{23}BrF_3N_7O_3.1.1HCl.1.75H_2O$: C, 45,26; H, 4,03; Cl, 5,65; N, 14,21; найдено: C, 45,34; H, 3,95; Cl, 5,74; N, 14,16.

Схема 345



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**345c**)

Стадия 1: Получение (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-(дифторметокси)пиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**345a**)

Соединение **345a** получали и очищали согласно процедуры, указанной на стадии 1 схемы 344, из (1R,3S,5R)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (**259a**) (177 мг, 0,781 ммоль) в ДХМ (5 мл) с применением 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амина (0,114 мл, 0,859 ммоль), 6-(дифторметокси)пиридин-2-амина (125 мг, 0,781 ммоль) и DIPEA (202 мг, 1,561 ммоль) с получением (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-(6-(дифторметокси)пиридин-2-илкарбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-

карбоксилата (**345a**) (170 мг, выход 59%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,44 (s, 1H), 8,04 – 7,85 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 6,88 – 6,64 (m, 1H), 4,34 – 4,05 (m, 1H), 3,35 (s, 1H), 2,38 – 2,21 (m, 1H), 2,21 – 2,02 (m, 1H), 1,71 – 1,53 (m, 1H), 1,32 (s, 9H), 0,84 – 0,64 (m, 1H), 0,50 – 0,33 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -86,36; МС (ЭР+): 370 (M+1); (ES-): 368 (M-1).

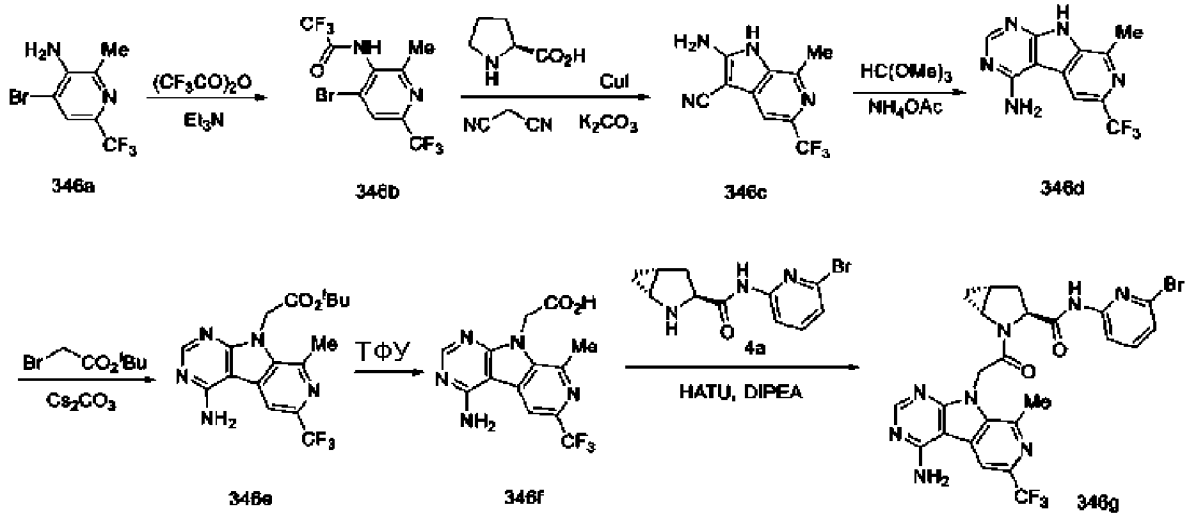
Стадия 2: Получение (1R,3S,5R)-N-(6-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**345b**)

Соединение **345b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 344, из (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-(дифторметокси)пиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**345a**) (165 мг, 0,447 ммоль) в ДХМ (5 мл) с применением 4 М HCl в диоксане (1,117 мл, 4,47 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**345b**) (123 мг, выход 90%) в виде белого твердого вещества ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,98 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,58 (t, J = 72,8 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4,34 – 4,08 (m, 1H), 3,33 – 3,18 (m, 1H), 2,66 – 2,54 (m, 1H), 2,19 – 1,98 (m, 1H), 1,91 – 1,62 (m, 1H), 0,91 – 0,76 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -86,32; МС (ЭР+): 270 (M+1); (ES-): 268 (M-1)

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**345c**)

Соединение **345c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**345b**) (52,3 мг, 0,171 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**184f**) (75 мг, 0,171 ммоль), HATU (98 мг, 0,257 ммоль), DIPEA (111 мг, 0,856 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**345c**) (56 мг, выход 57%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,54 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,86 (bs, 2H, D_2O способный к обмену), 8,82 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,91 - 7,80 (m, 2H), 7,63 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,50 (t, J = 73,0 Гц, 1H), 6,82 - 6,67 (m, 1H), 5,99 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,70 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 4,49 (dd, J = 9,0, 5,7 Гц, 1H), 3,99 - 3,91 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,42 - 2,30 (m, 1H), 2,28 - 2,14 (m, 1H), 2,03 - 1,87 (m, 1H), 1,17 - 1,04 (m, 1H), 0,70 (m, J = 5,2, 2,4 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,82, -86,30, -86,40; МС (ЭР+): 576 (M+1); (ЭС-): 574 (M-1); анализ рассчитан для $C_{26}H_{22}F_5N_7O_3$.HCl.1.5H_2O: C, 48,87; H, 4,10; Cl, 5,55; N, 15,34; найдено: C, 48,78; H, 4,12; Cl, 5,53; N, 15,26.

Схема 346



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**346g**)

Стадия 1: Получение N-(4-бром-2-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (**346b**)

Соединение **346b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 46, из 4-бром-2-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-амина (**346a**)(6,16 г, 24,15 ммоль; № CAS 1990462-02-6) в ДХМ (25 мл) с применением триэтиламина (4,15 г, 41,1 ммоль), ангидрида трифторуксусной кислоты (7,61 г, 36,2 ммоль) с получением после обработки N-(4-бром-2-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (**346b**) (8,08 г, выход 95%) в виде бледно-желтого твердого вещества и использовали как таковое для следующей стадии; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,84 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 2,51 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -66,43, -74,09; МС (ЭР+): 351/353 (M+1); (ES-): 349/351 (M-1).

Стадия 2: Получение 2-амино-7-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-3-карбонитрила (**346c**)

Соединение **346c** получали и очищали согласно процедуры, указанной на стадии 1 схемы 11, из N-(4-бром-2-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (**346b**) (8,08 г, 23,02 ммоль) в ДМСО (30 мл) с применением малононитрила (1,825 г, 27,6 ммоль), L-пролина (0,530 г, 4,60 ммоль), CuI (0,438 г, 2,302 ммоль), раствора K_2CO_3 (6,36 г, 46,0 ммоль) в воде (30 мл) с получением 2-амино-7-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-3-карбонитрила (**346c**) (3,76 г, выход 68%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,68 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 2,57 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -64,65; МС (ЭР+): 241 (M+1); (ES-): 239 (M-1).

Стадия 3: Получение 8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**346d**)

Соединение **346d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 29, из 2-амино-7-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-3-карбонитрила (**346c**) (3,76 г, 15,65 ммоль) в этаноле (10 мл) с применением триметоксиметана (16,61 г, 157 ммоль), NH_4OAc (3,62 г, 47,0 ммоль) и нагреванием при 90 °C в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки 8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**346d**) (3,53 г, выход 84%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,66 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,72 (bs, 2H), 2,79 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) -d_6 δ -63,78; МС (ЭР+): 268 (M+1); (ES-): 266 (M-1).

Стадия 4: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**346e**)

Соединение **346e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**346d**) (3,53 г, 13,21 ммоль) в DMF (20 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (3,09 г, 15,85 ммоль), Cs_2CO_3 (8,61 г, 26,4 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**346e**) (3,46 г, выход 69%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,86 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,91 (bs, 2H), 5,44 (s, 2H), 2,88 (s, 3H), 1,44 (s, 9H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -64,14; МС (ЭР+): 382 (M+1); (ЭС-): 380 (M+1).

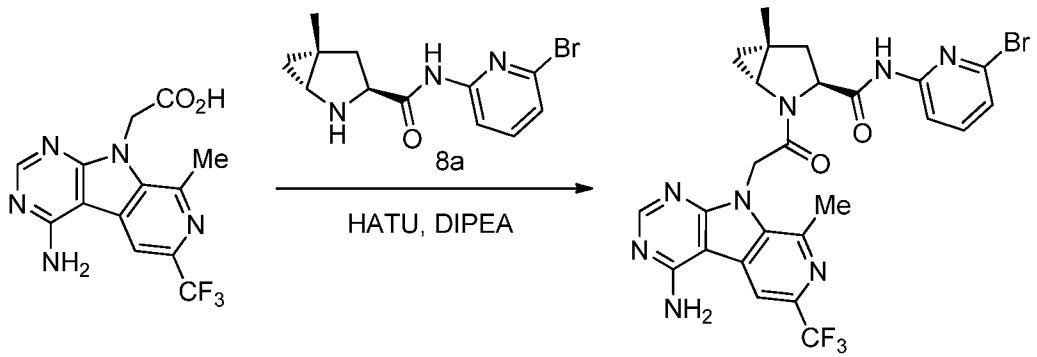
Стадия 5: Получение 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**346f**)

Соединение **346f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**346e**) (366 мг, 0,960 ммоль) с применением TFA (1094 мг, 9,60 ммоль) в ДХМ (5 мл) с получением после обработки соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**346f**) (0,280 г, выход 66%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,88 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,04 (bs, 2H), 5,47 (s, 2H), 2,91 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -64,16, -74,52; МС (ЭР+): 326 (M+1), (ES-): 324 (M-1).

Стадия 6: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**346g**)

Соединение **346g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**346f**) (60 мг, 0,137 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (43,5 мг, 0,137 ммоль), HATU (62,3 мг, 0,164 ммоль), DIPEA (88 мг, 0,683 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**346g**) (72 мг, выход 89%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,85 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,99 (s, 1H), 8,95 (bs, 2H, D_2O способный к обмену), 8,71 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,03 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,73 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,46 - 4,40 (m, 1H), 4,00 - 3,92 (m, 1H), 2,43 - 2,30 (m, 1H), 2,28 - 2,12 (m, 1H), 2,04 - 1,82 (m, 1H), 1,10 (m, J = 8,8, 5,4 Гц, 1H), 0,80 - 0,59 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -64,39; МС (ЭР+): 589/591 (M+1); (ЭС-): 587/589 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{20}BrF_3N_8O_2.1.1HCl.2H_2O$: C, 43,31; H, 3,80; Cl, 5,86; N, 16,84; найдено: C, 43,24; H, 3,73; Cl, 5,97; N, 16,73.

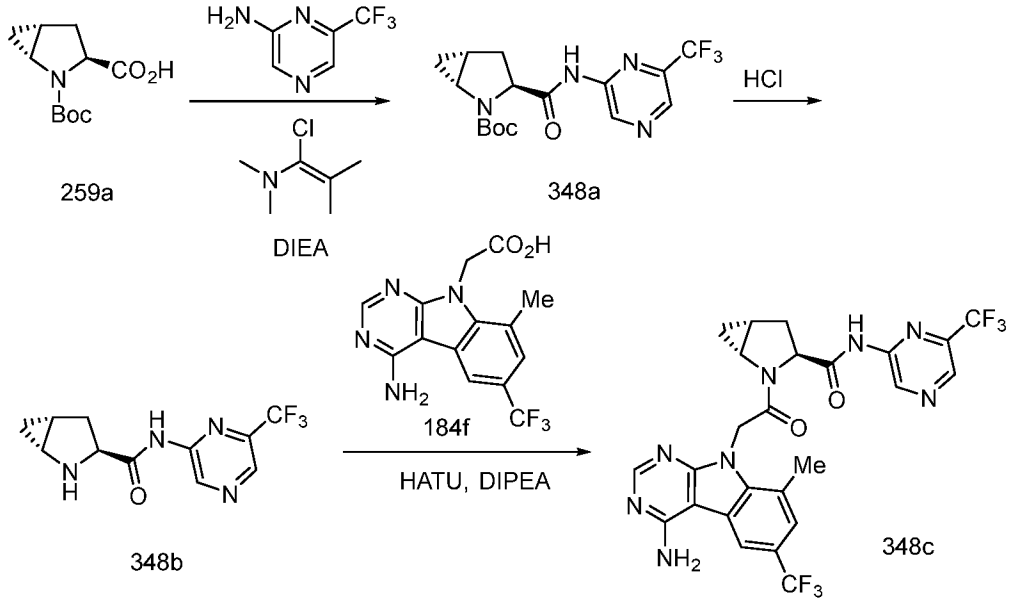
Схема 347



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**347a**)

Соединение **347a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**346f**) (60 мг, 0,137 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (45,4 мг, 0,137 ммоль), HATU (62,3 мг, 0,164 ммоль), DIPEA (88 мг, 0,683 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**347a**) (63 мг, выход 76%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,84 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,95 (s, 1H), 8,66 (bs, 2H, D_2O способный к обмену), 8,63 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,95 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,68 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,39 (dd, J = 9,1, 6,2 Гц, 1H), 3,77 - 3,73 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,50 - 2,41 (m, 1H), 1,99 (dd, J = 13,3, 6,1 Гц, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,07 - 0,98 (m, 1H), 0,96 - 0,82 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -64,32; МС (ЭР+): 603/605 (M+1); (ЭС-): 601/603 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{22}BrF_3N_8O_2.0.95HCl.1.75H_2O$: C, 44,85; H, 3,98; Cl, 5,03; N, 16,74; найдено: C, 44,76; H, 3,80; Cl, 5,06; N, 16,60.

Схема 348



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**348c**)

Стадия 1: Получение (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-(трифторметил)пиразин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**348a**)

Соединение **348a** получали и очищали согласно процедуры, указанной на стадии 1 схемы 344, из (1R,3S,5R)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (**259a**) (174 мг, 0,766 ммоль) в ДХМ (10 мл) с применением 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амина (0,112 мл, 0,843 ммоль), 6-(трифторметил)пиразин-2-амина (125 мг, 0,766 ммоль), DIPEA (198 мг, 1,533 ммоль) с получением (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-(трифторметил)пиразин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**348a**) (63 мг, выход 22%) в виде бледно-желтого твердого вещества; МС (ЭР+): 373 (M+1); (ЭС-): 371 (M-1).

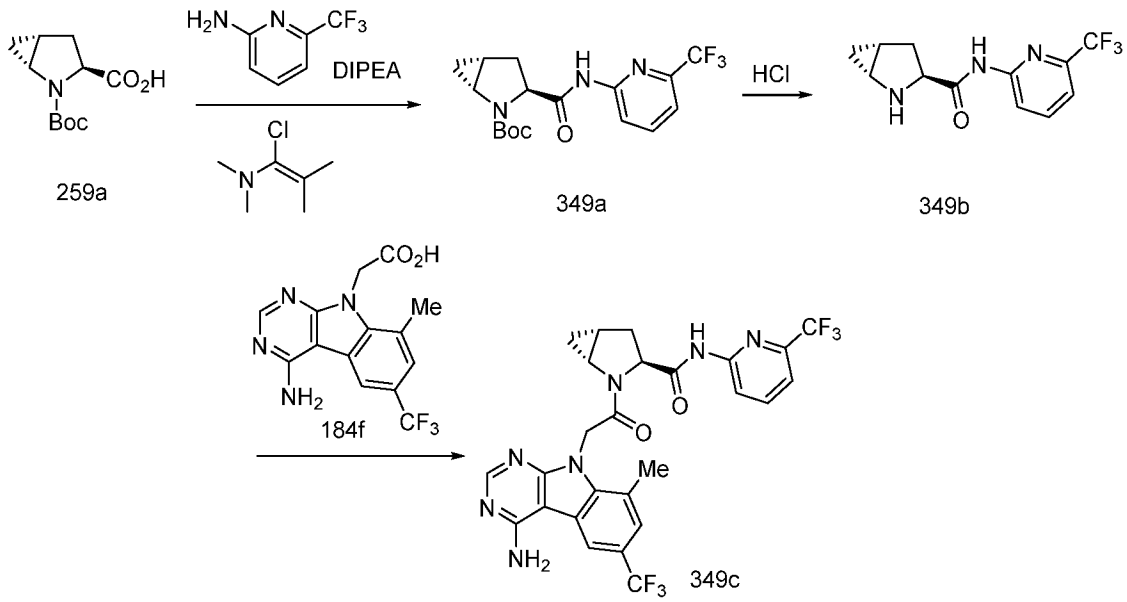
Стадия 2: Получение (1R,3S,5R)-N-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**348b**)

Соединение **348b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 344, из (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-(трифторметил)пиразин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**348a**) (63 мг, 0,169 ммоль) в ДХМ (5 мл) с применением 4 М HCl в диоксане (0,423 мл, 1,692 ммоль) с получением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**348b**) (42 мг, выход 80%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,88 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 4,25 (dd, J = 10,8, 7,8 Гц, 1H), 3,40 – 3,30 (m, 1H), 2,64 (dd, J = 12,8, 7,8 Гц, 1H), 2,23 – 2,04 (m, 1H), 1,90 – 1,74 (m, 1H), 0,93 – 0,76 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -66,42; МС (ЭР+): 273 (M+1); (ЭС-): 271 (M-1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**348c**)

Соединение **348c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**348b**) (42,3 мг, 0,137 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**184f**) (60 мг, 0,137 ммоль), HATU (78 мг, 0,205 ммоль), DIPEA (88 мг, 0,684 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**348c**) (58 мг, выход 73%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,38 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,55 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,70 (bs, 2H, D_2O способный к обмену), 8,64 (s, 1H), 7,61 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 5,99 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,71 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,51 (dd, J = 9,0, 5,8 Гц, 1H), 4,01 - 3,91 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,46 - 2,34 (m, 1H), 2,34 - 2,22 (m, 1H), 2,03 - 1,89 (m, 1H), 1,16 - 1,03 (m, 1H), 0,81 - 0,66 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,78, -66,52; МС (ЭР+): 579 (M+1), (ЭР-): 577 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{20}F_6N_8O_2$.1.1HCl.H_2O: C, 47,17; H, 3,66; Cl, 6,13; N, 17,60; найдено: C, 47,00; H, 3,61; Cl, 6,09; N, 17,45.

Схема 349



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**349c**)

Стадия 1: Получение (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**349a**)

Соединение **349a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 345, из (1R,3S,5R)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (**259a**) (350 мг, 1,542 ммоль) в ДХМ (5 мл) с применением 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амина (0,224 мл, 1,696 ммоль), 6-(трифторметил)пиридин-2-амина (250 мг, 1,542 ммоль), DIPEA (399 мг, 3,08 ммоль) с получением после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [гель SiO_2, с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-15%] с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (100 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%] (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**349a**) (280 мг, выход 49%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,92 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,09 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,36 – 4,03 (m, 1H), 3,53 – 3,37 (m, 1H), 2,39 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,02 (m, 1H), 1,74 – 1,52 (m, 1H), 1,37 (d, 9H), 0,89 – 0,65 (m, 1H), 0,53 – 0,31 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -66,61; МС (ЭР+): 394 (M+Na); (ES-): 370 (M-1).

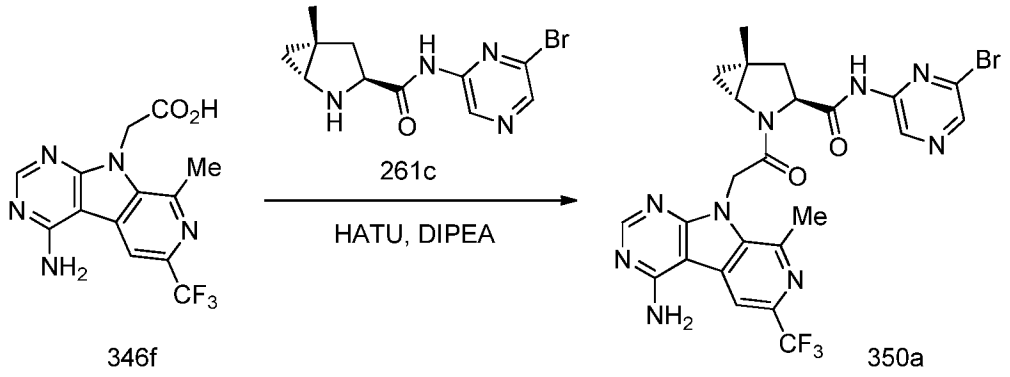
Стадия 2: Получение (1R,3S,5R)-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**349b**)

Соединение **349b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 344, из (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**349a**) (280 мг, 0,754 ммоль) в ДХМ (5 мл) с применением 4 М HCl в диоксане (1,885 мл, 7,54 ммоль) с получением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**349b**) (230 мг, выход 99%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,48 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,17 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,38 – 4,07 (m, 1H), 3,41 – 3,29 (m, 1H), 2,62 (dd, J = 12,8, 7,7 Гц, 1H), 2,27 – 2,05 (m, 1H), 1,98 – 1,72 (m, 1H), 0,98 – 0,58 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -66,61; МС (ЭР+): 272 (M+1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**349c**)

Соединение **349c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**349b**) (42,1 мг, 0,137 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**184f**) (60 мг, 0,137 ммоль), HATU (78 мг, 0,205 ммоль), DIPEA (88 мг, 0,684 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**349c**) (54 мг, выход 68%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,96 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,80 (s, 1H), 8,77 (bs, 2H, D_2O способный к обмену), 8,66 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,05 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,99 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,70 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 4,49 (dd, J = 9,0, 5,7 Гц, 1H), 4,01 - 3,90 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,44 - 2,31 (m, 1H), 2,30 - 2,16 (m, 1H), 2,03 - 1,86 (m, 1H), 1,18 - 0,98 (m, 1H), 0,78 - 0,62 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,80, -66,65; МС (ЭР+): 578 (M+1), (ЭР-): 576 (M-1); анализ рассчитан для $C_{26}H_{21}F_6N_7O_2.1.1HCl.1.25H_2O$: C, 48,79; H, 3,87; Cl, 6,09; N, 15,32; найдено: C, 48,59; H, 3,85; Cl, 5,97; N, 15,33.

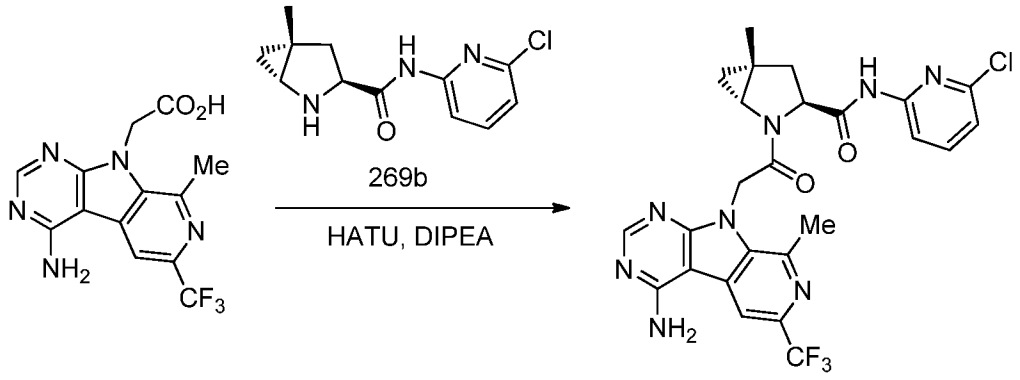
Схема 350



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**350a**)

Соединение **350a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**346f**) (60 мг, 0,137 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**261c**) (45,6 мг, 0,137 ммоль), HATU (62,3 мг, 0,164 ммоль), DIPEA (88 мг, 0,683 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**350a**) (57 мг, выход 69%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,21 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,24 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,68 (bs, 2H, D_2O способный к обмену), 8,64 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 5,96 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,68 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,41 (dd, J = 9,1, 6,2 Гц, 1H), 3,80 - 3,70 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,60 - 2,52 (m, 1H), 2,03 (dd, J = 13,2, 6,1 Гц, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,09 - 0,99 (m, 1H), 0,96 - 0,86 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -64,34; МС (ЭР+): 604/606 (M+1); (ЭС-): 602/604 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{21}BrF_3N_9O_2.1.45HCl.2H_2O$: C, 41,58; H, 3,85; Cl, 7,42; N, 18,18; найдено: C, 41,70; H, 3,67; Cl, 7,44; N, 18,08.

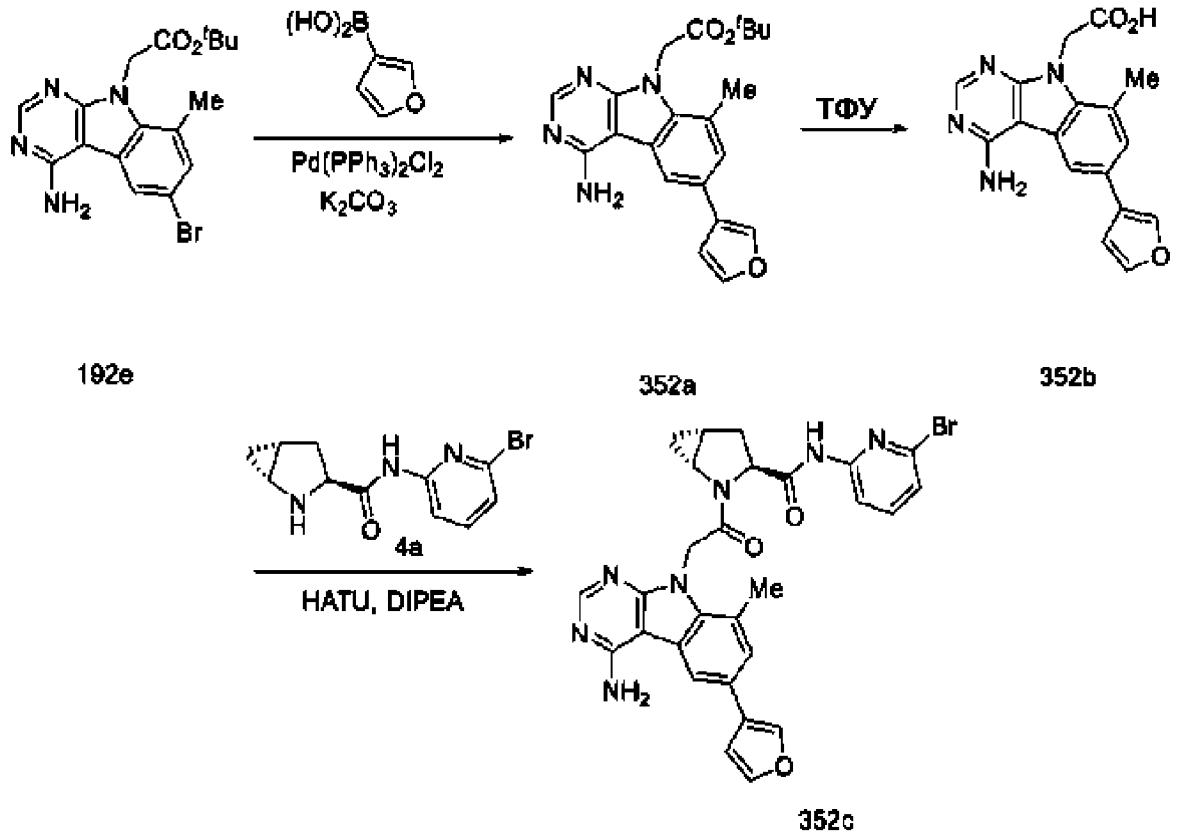
Схема 351



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**351a**)

Соединение **351a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**346f**) (55 мг, 0,125 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**269b**) (36,1 мг, 0,125 ммоль), HATU (57,1 мг, 0,150 ммоль), DIPEA (81 мг, 0,626 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**351a**) (56 мг, выход 80%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,82 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,97 (s, 1H), 8,81 (bs, 2H, D_2O способный к обмену), 8,67 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,81 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,96 (d, J = 18,1 Гц, 1H), 5,68 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,39 (dd, J = 9,1, 6,2 Гц, 1H), 3,78 - 3,69 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,49 - 2,43 (m, 1H), 1,99 (dd, J = 13,3, 6,1 Гц, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,08 - 0,98 (m, 1H), 0,92 - 0,81 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -64,37; МС (ЭР+): 559/561 (M+1); (ЭС-): 557/559 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{22}ClF_3N_8O_2.0.95HCl.2H_2O$: C, 47,69; H, 4,31; Cl, 10,98; N, 17,80; найдено: C, 47,78; H, 4,27; Cl, 10,90; N, 17,77.

Схема 352



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(фуран-3-ил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**352c**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-6-(фуран-3-ил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**352a**)

Соединение **352a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 62, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-бром-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**192e**) (200 мг, 0,511 ммоль) в диоксане (4 мл) с применением фуран-3-илбороновой кислоты (57,2 мг, 0,511 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорида (35,9 мг, 0,051 ммоль), 3,3 М раствора карбоната калия (0,465 мл, 1,533 ммоль) и нагреванием при 100°C в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-3%] *трет*-бутил-2-(4-амино-6-(фуран-3-ил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**352a**) (74 мг, выход 38%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,35 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,76 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,40 (bs, 2H), 7,19 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,43 (s, 9H); МС (ЭР+): 379 (M+1); (ЭС-): 377 (M-1).

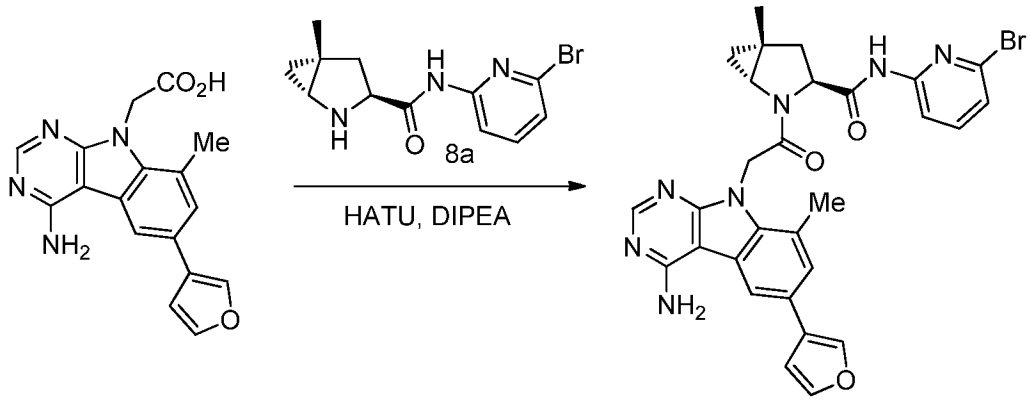
Стадия 2: Получение 2-(4-амино-6-(фуран-3-ил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**352b**)

Соединение **352b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-(фуран-3-ил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**352a**) (72 мг, 0,190 ммоль) в ДХМ (5 мл) с применением TFA (217 мг, 1,903 ммоль) с получением соли TFA 2-(4-амино-6-(фуран-3-ил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**352b**) (105 мг) в виде коричневого твердого вещества; МС (ЭР+): 323 (M+1); (ES-): 321 (M-1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(фуран-3-ил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**352c**)

Соединение **352c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-(фуран-3-ил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**352b**) (50 мг, 0,115 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (36,5 мг, 0,115 ммоль), HATU (52,3 мг, 0,138 ммоль), DIPEA (74,0 мг, 0,573 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(фуран-3-ил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**352c**) (34 мг, выход 51%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,84 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,74 (bs, 2H, D_2O способный к обмену), 8,61 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,78 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 5,91 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 5,63 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,43 (dd, J = 9,1, 5,7 Гц, 1H), 3,98 - 3,89 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,42 - 2,29 (m, 1H), 2,30 - 2,12 (m, 1H), 2,01 - 1,84 (m, 1H), 1,22 - 0,95 (m, 1H), 0,77 - 0,60 (m, 1H); МС (ЭР+): 586/588 (M+1), (ЭР-): 584/586 (M-1); анализ рассчитан для $C_{28}H_{24}BrN_7O_3$.HCl.2.75H_2O: C, 50,01; H, 4,57; Cl, 5,27; N, 14,58; найдено: C, 49,94; H, 4,36; Cl, 5,41; N, 14,67.

Схема 353

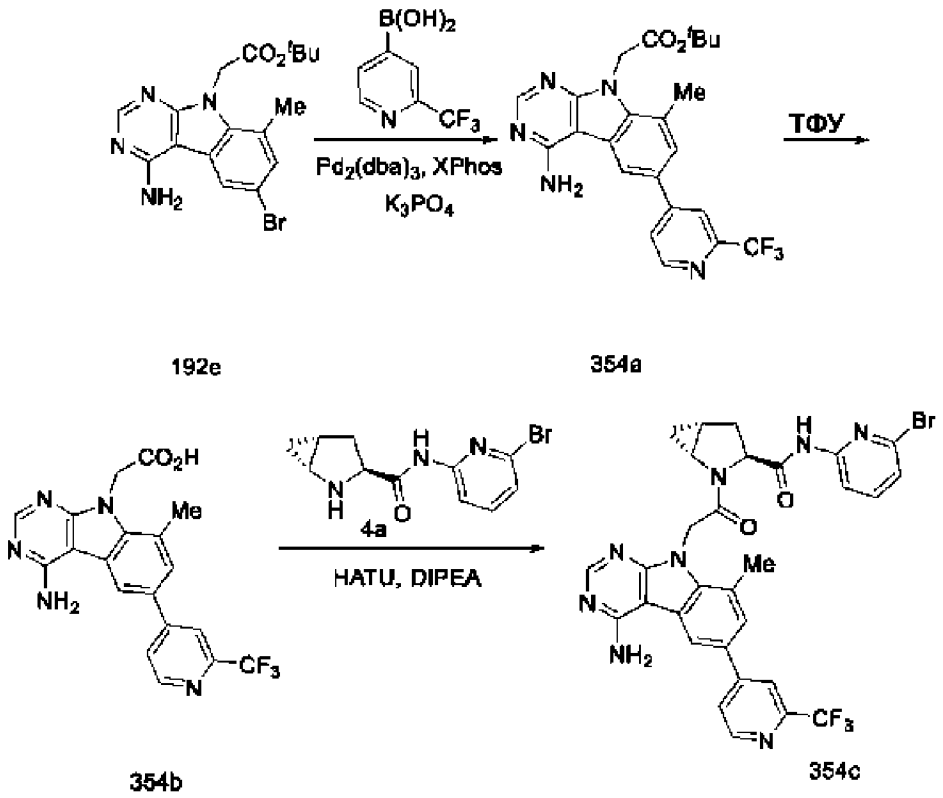


Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(фуран-3-ил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**353a**)

Соединение **353a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-(фуран-3-ил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**352b**) (50 мг, 0,115 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (38,1 мг, 0,115 ммоль), HATU (52,3 мг, 0,138 ммоль), DIPEA (74,0 мг, 0,573 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(фуран-3-ил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**353a**) (37 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,83 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,71 (bs, 2H, D_2O способный к обмену), 8,59 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 5,83 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,56 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,39 (dd, J = 9,0, 6,2 Гц, 1H), 3,70 - 3,64 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,49 - 2,43 (m, 1H), 1,98 (dd, J = 13,3, 6,0 Гц, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,08 - 0,94 (m, 1H), 0,92 - 0,79 (m, 1H); МС (ЭР+): 600/602 (M+1);

(ЭС-): 598/600 (M-1); анализ рассчитан для $C_{29}H_{26}BrN_7O_3.1.05HCl.2.75H_2O$: C, 50,61; H, 4,77; Cl, 5,41; N, 14,24; найдено: C, 50,69; H, 4,66; Cl, 5,31; N, 14,36.

Схема 354



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**354c**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-6-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**354a**)

Соединение **354a** получали согласно процедуре указанной на схеме 263, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-бром-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**192e**) (200 мг, 0,511 ммоль) в n-BuOH (4 мл) с применением (2-(трифторметил)пиридин-4-ил)бороновой кислоты (146 мг, 0,767 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (46,8 мг, 0,051 ммоль), XPhos (48,7 мг, 0,102 ммоль), 1,27 M раствора фосфата калия (0,805 мл, 1,022 ммоль) и нагреванием при 100°C в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0-7%] *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-6-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**354a**) (169 мг, выход 72%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,82 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,76 – 8,66 (m, 1H), 8,42 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,26 (dt, J = 5,6, 1,2 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,58 (bs, 2H), 5,39 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,44 (s, 9H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -66,17; МС (ЭР+): 458 (M+1); (ЭС-): 456 (M-1).

Стадия 2: Получение 2-(4-амино-8-метил-6-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**354b**)

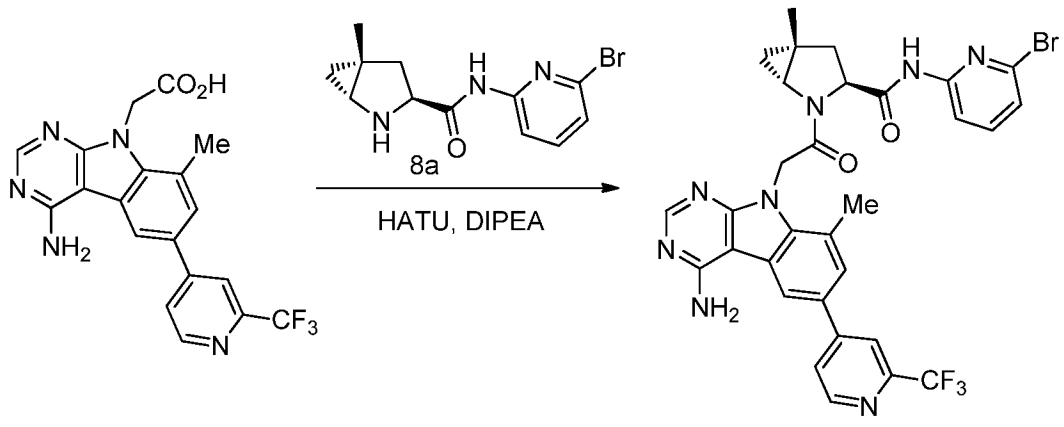
Соединение **354b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-6-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**354a**) (167 мг, 0,365 ммоль) в ДХМ (5 мл) с применением TFA (416 мг, 3,65 ммоль) с получением после обработки соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**354b**)

(233 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,86 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,81 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 8,41 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,26 (dd, J = 5,2, 1,7 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 5,48 (s, 2H), 2,79 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -66,19, -74,61; МС (ЭР+): 402 (M+1) (ЭСИ-): 400 (M-1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**354c**)

Соединение **354c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**354b**) (60 мг, 0,116 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (37,1 мг, 0,116 ммоль), HATU (53,1 мг, 0,140 ммоль), DIPEA (75 мг, 0,582 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**354c**) (52 мг, выход 67%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,84 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,85 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,79 (bs, 2H, D_2O способный к обмену), 8,65 (s, 1H), 8,40 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,26 (dd, J = 5,3, 1,7 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,97 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,68 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,44 (dd, J = 9,0, 5,7 Гц, 1H), 4,00 - 3,92 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,43 - 2,30 (m, 1H), 2,30 - 2,11 (m, 1H), 2,05 - 1,85 (m, 1H), 1,18 - 1,00 (m, 1H), 0,81 - 0,60 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -66,18; МС (ЭР+): 665/667 (M+1), (ЭР-): 663/665 (M-1); анализ рассчитан для $C_{30}H_{24}BrF_3N_8O_2.1.3HCl.1.75H_2O$: C, 48,40; H, 3,90; Cl, 6,19; N, 15,05; найдено: C, 48,48; H, 3,70; Cl, 6,30; N, 14,97.

Схема 355



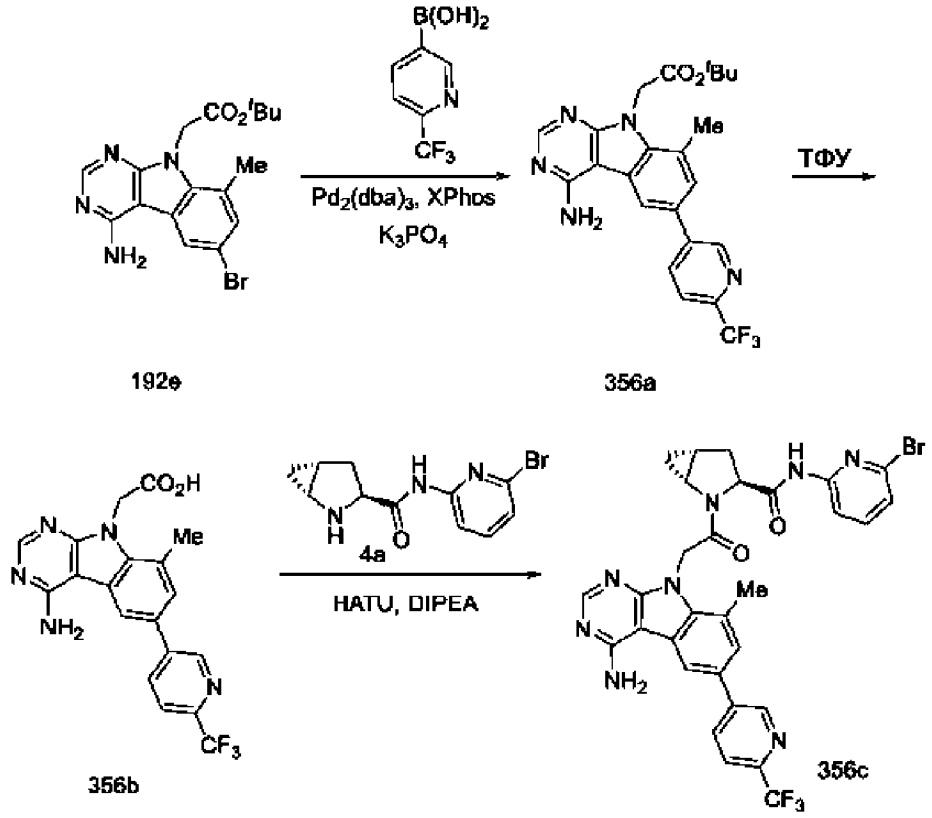
354b 355a

Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**355a**)

Соединение **355a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**354b**) (60 мг, 0,116 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (38,7 мг, 0,116 ммоль), HATU (53,1 мг, 0,140 ммоль), DIPEA (75 мг, 0,582 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(2-(трифторметил)пиридин-

4-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**355a**) (55 мг, выход 70%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,84 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,99 - 8,69 (m, 4H, где 2H были D_2O, способными к обмену), 8,65 (s, 1H), 8,39 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,26 (dd, J = 5,2, 1,7 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,91 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,63 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,40 (dd, J = 9,0, 6,1 Гц, 1H), 3,74 - 3,69 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,49 - 2,44 (m, 1H), 1,99 (dd, J = 13,2, 6,0 Гц, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,08 - 0,96 (m, 1H), 0,93 - 0,81 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -66,18; МС (ЭР+): 679/681 (M+1); (ЭС-): 677/679 (M-1); анализ рассчитан для $C_{31}H_{26}BrF_3N_8O_2.0.25HCl.4H_2O$: C, 48,95; H, 4,54; Cl, 1,17; N, 14,73; найдено: C, 48,94; H, 3,99; Cl, 1,07; N, 14,73.

Схема 356



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**356c**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**356a**)

Соединение **356a** получали согласно процедуре, указанной на схеме 263 и стадии 1 схемы 354, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-бром-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**192e**) (200 мг, 0,511 ммоль) и (6-(трифторметил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (146 мг, 0,767 ммоль) с получением *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**356a**) (214 мг, выход 92%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,30 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,54 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,34 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,01 (dd, J = 8,3, 1,8 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,52 (bs, 2H), 5,38 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,45 (s, 9H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО d_6) δ -66,02; МС (ЭР+): 458 (M+1); (ЭС-): 456 (M-1).

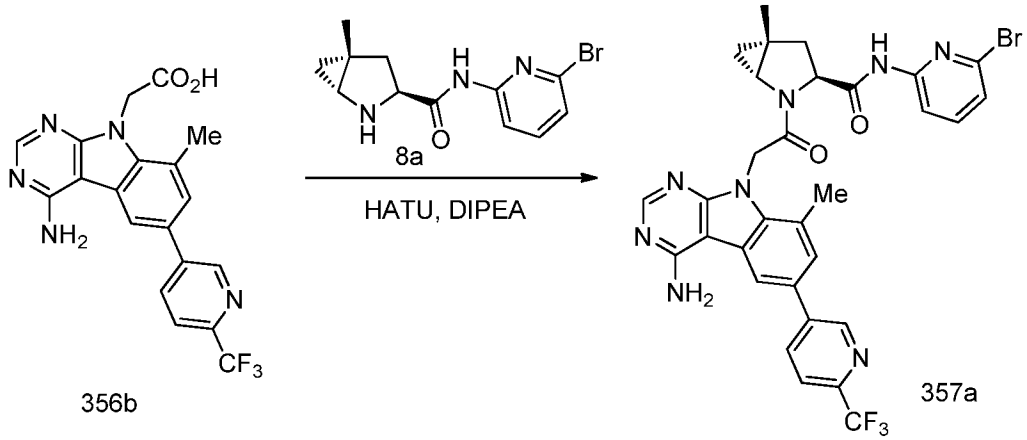
Стадия 2: Получение 2-(4-амино-8-метил-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**356b**)

Соединение **356b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**356a**) (210 мг, 0,459 ммоль) в ДХМ (5 мл) с применением TFA (523 мг, 4,59 ммоль) с получением соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**356b**) (298 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,30 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,77 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,55 (dd, J = 8,4, 2,2 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 5,48 (s, 2H), 2,78 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -66,07, -74,59; МС (ЭР+): 402 (M+1) (ЭСИ-): 400 (M-1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**356c**)

Соединение **356c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**356b**) (60 мг, 0,116 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (37,1 мг, 0,116 ммоль), HATU (53,1 мг, 0,140 ммоль), DIPEA (75 мг, 0,582 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**356c**) (47 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,84 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,29 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,78 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,68 (bs, 2H, D_2O способный к обмену), 8,62 (s, 1H), 8,54 (dd, J = 8,1, 2,2 Гц, 1H), 8,10 - 7,97 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,96 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,68 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,44 (dd, J = 9,0, 5,7 Гц, 1H), 4,01 - 3,90 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,44 - 2,30 (m, 1H), 2,30 - 2,13 (m, 1H), 2,03 - 1,86 (m, 1H), 1,18 - 1,04 (m, 1H), 0,80 - 0,63 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -66,08; МС (ЭР+): 665/667 (M+1); (ЭС-): 663/665 (M-1); анализ рассчитан для $C_{30}H_{24}BrF_3N_8O_2.1.1HCl.2.5H_2O$: C, 48,00; H, 4,04; Cl, 5,20; N, 14,93; найдено: C, 48,10; H, 3,54; Cl, 5,27; N, 14,93.

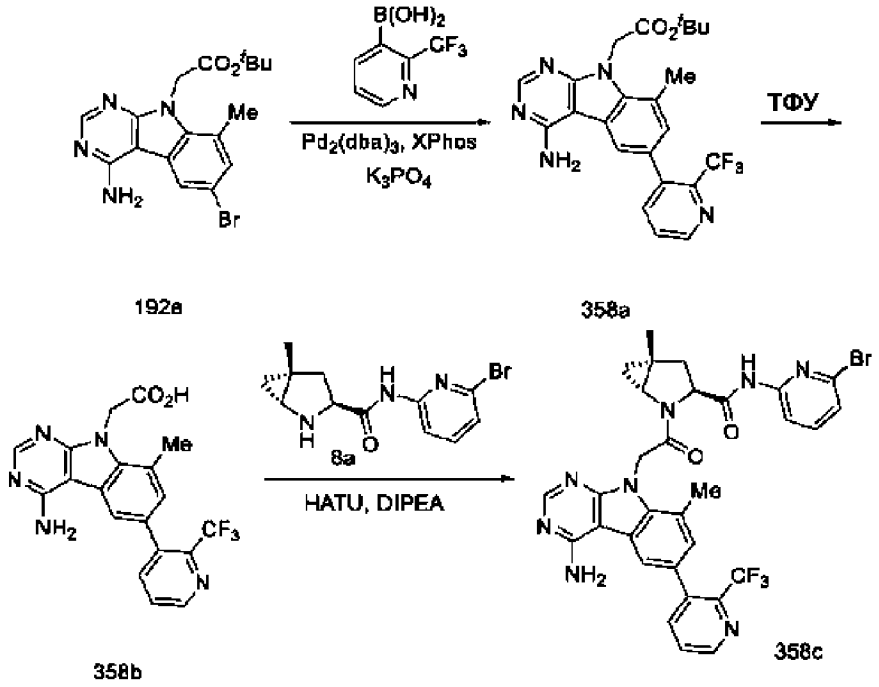
Схема 357



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**357a**)

Соединение **357a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**356b**) (60 мг, 0,116 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (38,7 мг, 0,116 ммоль), HATU (53,1 мг, 0,140 ммоль), DIPEA (75 мг, 0,582 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**357a**) (50 мг, выход 63%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,84 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,29 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,99 - 8,69 (m, 3H, где 2H были D_2O, способными к обмену), 8,63 (s, 1H), 8,54 (dd, J = 8,0, 2,3 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,90 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,61 (d, J = 17,8 Гц, 1H), 4,40 (dd, J = 9,0, 6,2 Гц, 1H), 3,75 - 3,68 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,49 - 2,39 (m, 1H), 1,99 (dd, J = 13,3, 6,0 Гц, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,07 - 0,96 (m, 1H), 0,90 - 0,74 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -66,09; МС (ЭР+): 679/681 (M+1); (ЭС-): 677/679 (M-1); анализ рассчитан для $C_{31}H_{26}BrF_3N_8O_2.1.15HCl.2H_2O$: C, 49,16; H, 4,15; Cl, 5,38; N, 14,79; найдено: C, 49,25; H, 3,91; Cl, 5,37; N, 14,83.

Схема 358



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**358c**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-6-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**358a**)

Соединение **358a** получали согласно процедуре, указанной на схеме 263 и стадии 1 схемы 354, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-бром-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**192e**) (200 мг, 0,511 ммоль) и (2-(трифторметил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (98 мг, 0,511 ммоль) с получением *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-6-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**358a**) (21 мг, выход 9%); МС (ЭР+): 458 (M+1); (ЭС-): 456 (M-1).

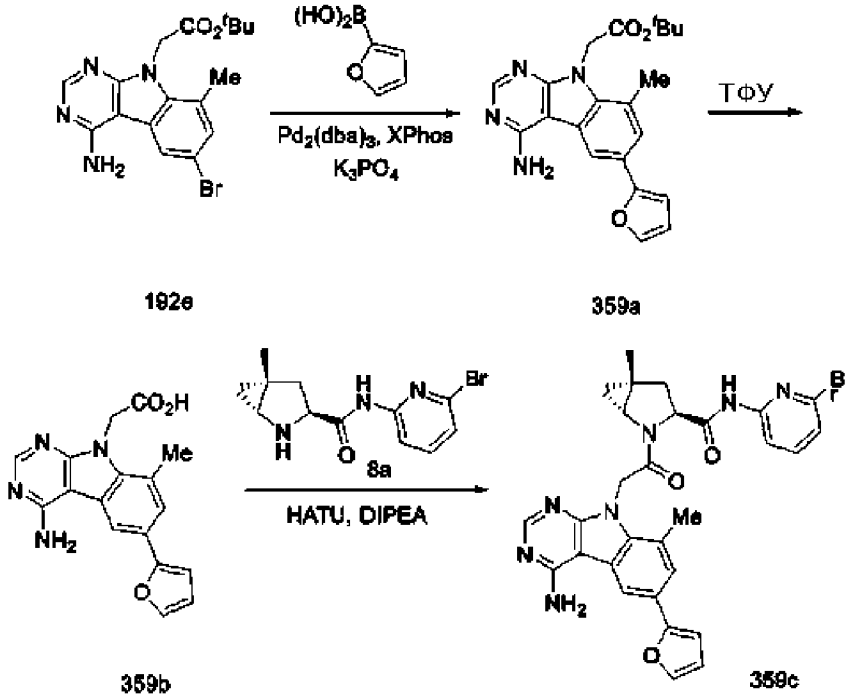
Стадия 2: Получение 2-(4-амино-8-метил-6-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**358b**)

Соединение **358b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-6-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**358a**) (21 мг, 0,456 ммоль) в ДХМ (5 мл) с применением TFA (52,3 мг, 0,459 ммоль) с получением соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**358b**) (26 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества; МС (ЭР+): 402 (M+1) (ЭСИ-): 400 (M-1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**358c**)

Соединение **358c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**358b**) (26 мг, 0,050 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (16,78 мг, 0,050 ммоль), HATU (23,02 мг, 0,061 ммоль), DIPEA (32,6 мг, 0,252 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**358c**) (21 мг, 0,031 ммоль, выход 61,3%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,85 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,81 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 8,61 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,42 (bs, 2H, D_2O способный к обмену), 8,38 (s, 1H), 8,12 - 7,95 (m, 2H), 7,83 (dd, J = 7,8, 4,7 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,92 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 5,65 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 4,49 - 4,33 (m, 1H), 3,74 - 3,69 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,49 - 2,45 (m, 1H), 1,99 (dd, J = 13,2, 6,1 Гц, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,10 - 0,97 (m, 1H), 0,93 - 0,80 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -59,64; МС (ЭР+): 679/681 (M+1); (ЭС-): 677/679 (M-1).

Схема 359



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(фуран-2-ил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**359c**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-6-(фуран-2-ил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**359a**)

Соединение **359a** получали согласно процедуре указанной на схеме 263 и стадии 1 схемы 354, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-бром-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**192e**) (180 мг, 0,460 ммоль) и фуран-2-илбороновой кислоты (103 мг, 0,920 ммоль), с получением *трет*-бутил-2-(4-амино-6-(фуран-2-ил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**359a**) (158 мг, выход 91%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,49 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,74 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (bs, 2H), 7,03 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 6,62 (dd, J = 3,4, 1,8 Гц, 1H), 5,34 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,43 (s, 9H); МС (ЭР+): 379 (M+1); (ЭС-): 377 (M-1).

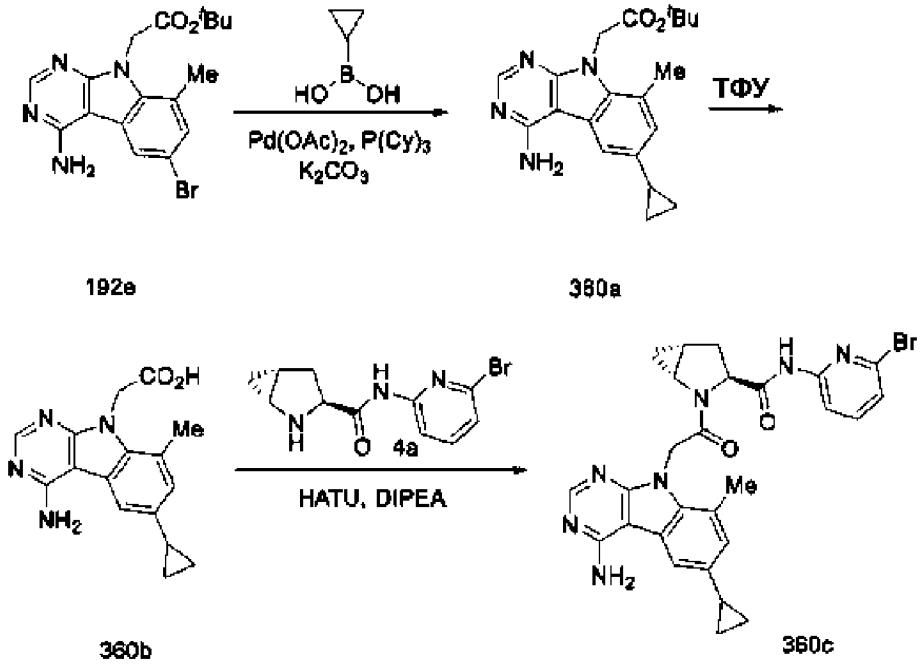
Стадия 2: Получение 2-(4-амино-6-(фуран-2-ил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**359b**)

Соединение **359b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-(фуран-2-ил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**359a**) (158 мг, 0,418 ммоль) в ДХМ (5 мл) с применением TFA (476 мг, 4,18 ммоль) с получением соли TFA 2-(4-амино-6-(фуран-2-ил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**359b**) (196 мг) в виде зеленого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,52 – 8,45 (m, 3H), 7,70 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,96 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 6,57 (dd, J = 3,4, 1,8 Гц, 1H), 5,36 (s, 2H), 2,64 (s, 3H); МС (ЭР+): 323 (M+1), (ЭР-): 321 (M-1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(фуран-2-ил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**359c**)

Соединение **359c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-(фуран-2-ил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**359b**) (60 мг, 0,138 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (45,7 мг, 0,138 ммоль), HATU (62,7 мг, 0,165 ммоль), DIPEA (89 мг, 0,688 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(фуран-2-ил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**359c**) (27 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,83 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,60 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,46 (bs, 2H, D_2O способный к обмену), 8,02 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 6,69 - 6,59 (m, 1H), 5,86 (d, J = 17,8 Гц, 1H), 5,59 (d, J = 17,8 Гц, 1H), 4,39 (dd, J = 9,1, 6,2 Гц, 1H), 3,73 - 3,67 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,49 - 2,42 (m, 1H), 1,99 (dd, J = 13,3, 6,1 Гц, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,09 - 0,96 (m, 1H), 0,91 - 0,73 (m, 1H); МС (ЭР+): 600/602 (M+1); (ЭС-): 598/600 (M-1).

Схема 360



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-циклопропил-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**360c**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-6-циклопропил-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**360a**)

Соединение **360a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 59 и стадии 1 схемы 354, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-бром-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**192e**) (180 мг, 0,460 ммоль) и циклопропилбороновой кислоты (79 мг, 0,920 ммоль) с получением *трет*-бутил-2-(4-амино-6-циклопропил-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**360a**) (157 мг, выход 97%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,80 (bs, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,00 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 5,41 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,13 – 1,91 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,07 – 0,95 (m, 2H), 0,89 – 0,73 (m, 2H); МС (ЭР+): 353 (M+1); (ЭС-): 351 (M-1).

Стадия 2: Получение 2-(4-амино-6-циклопропил-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**360b**)

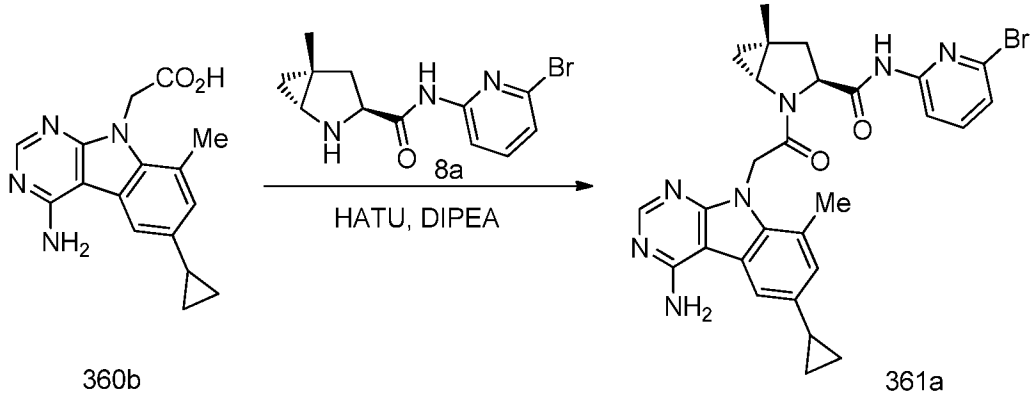
Соединение **360b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-циклопропил-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**360a**) (151 мг, 0,428 ммоль) в ДХМ (5 мл) с применением TFA (489 мг, 4,28 ммоль) с получением соли TFA 2-(4-амино-6-циклопропил-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**360b**) (186 мг) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,63 (bs, 2H), 8,59 (s, 1H), 7,96 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,13 – 1,94 (m, 1H), 1,09 – 0,93 (m, 2H), 0,88 – 0,72 (m, 2H); МС (ЭР+): 297 (M+1); (ЭС-): 295 (M-1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-циклопропил-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**360c**)

Соединение **360c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-циклопропил-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**360b**) (66 мг, 0,161 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (51,2 мг, 0,161 ммоль), HATU (73,4 мг, 0,193 ммоль), DIPEA (104 мг, 0,804 ммоль) и

перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-циклопропил-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**360c**) (39 мг, выход 43%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,82 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,89 - 8,33 (m, 3H, где 2H были D_2O, способными к обмену), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,96 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,88 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 5,61 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,42 (dd, J = 9,1, 5,7 Гц, 1H), 3,98 - 3,86 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,42 - 2,28 (m, 1H), 2,27 - 2,13 (m, 1H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 1,96 - 1,86 (m, 1H), 1,14 - 1,02 (m, 1H), 1,02 - 0,92 (m, 2H), 0,87 - 0,77 (m, 2H), 0,73 - 0,64 (m, 1H); МС (ЭР+): 560/562 (M+1); (ЭС-): 558/560 (M-1); анализ рассчитан для $C_{27}H_{26}BrN_7O_2$.1.35HCl.2.75H_2O: C, 49,19; H, 5,02; Cl, 7,26; N, 14,87; найдено: C, 49,09; H, 4,77; Cl, 7,30; N, 14,93.

Схема 361

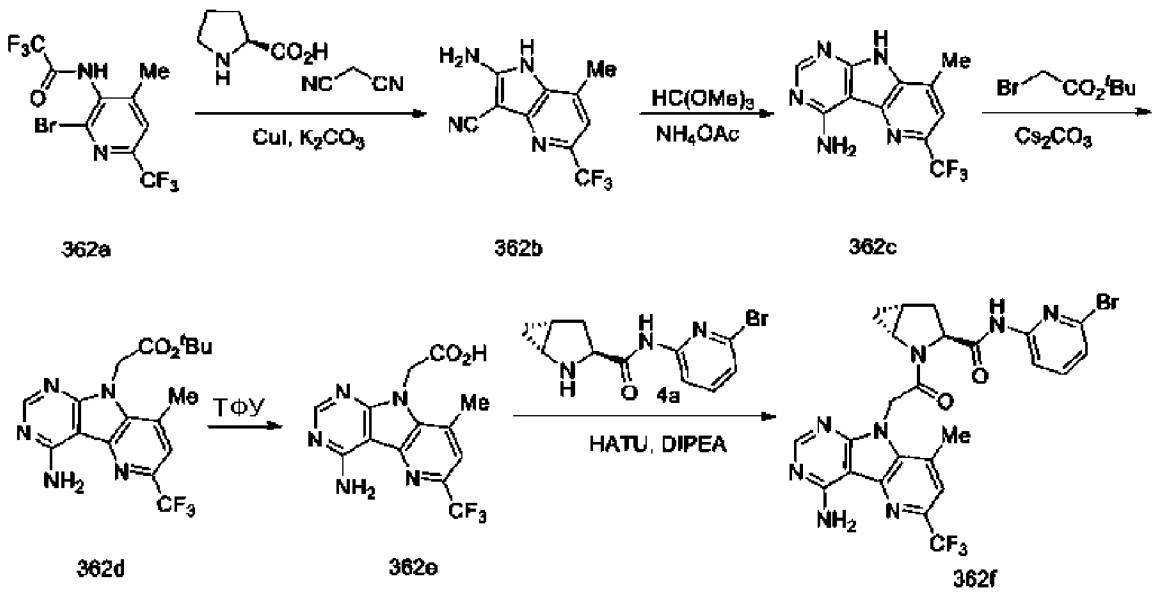


360b 361a

Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-циклопропил-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**361a**)

Соединение **361a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-циклопропил-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**360b**) (60 мг, 0,146 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (48,6 мг, 0,146 ммоль), HATU (66,7 мг, 0,175 ммоль), DIPEA (94 мг, 0,731 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-циклопропил-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**361a**) (49 мг, выход 58%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,82 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,73 (bs, 2H, D_2O способный к обмену), 8,61 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,96 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,06 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 5,83 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 5,56 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,38 (dd, J = 9,0, 6,1 Гц, 1H), 3,72 - 3,66 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,49 - 2,36 (m, 1H), 2,07 - 1,89 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,06 - 0,91 (m, 3H), 0,89 - 0,76 (m, 3H); МС (ЭР+): 574/576 (M+1); (ЭС-): 572/574 (M-1); анализ рассчитан для $C_{28}H_{28}BrN_7O_2$.HCl.2H_2O: C, 51,98; H, 5,14; Cl, 5,48; N, 15,15; найдено: C, 51,82; H, 5,01; Cl, 5,44; N, 15,22.

Схема 362



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**362f**)

Стадия 1: Получение 2-амино-7-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбонитрила (**362b**)

Соединение **362b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из N-(2-бром-4-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (**362a**) (4,87 г, 13,87 ммоль; № CAS 2055497-18-0) в ДМСО (30 мл) с применением малононитрила (1,100 г, 16,65 ммоль), L-пролина (0,319 г, 2,77 ммоль), CuI (0,264 г, 1,387 ммоль), раствора K_2CO_3 (3,83 г, 27,7 ммоль) в воде (10 мл) с получением после очистки [гель SiO_2 (80 г), MeOH в ДХМ из 0-10%] 2-амино-7-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбонитрила (**362b**) (3,38 г) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,52 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 2,43 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -64,38; МС (ЭР+): 241 (M+1); (ЭС-): 239 (M-1).

Стадия 2: Получение 8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**362c**)

Соединение **362c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 29, из 2-амино-7-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбонитрила (**362b**) (3,38 г, 14,07 ммоль) с применением триметоксиметана (7,47 г, 70,4 ммоль) и NH_4OAc (3,25 г, 42,2 ммоль) с получением 8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**362c**) (3,28 г, выход 87%) в виде зеленого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,57 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 2,66 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -64,00; МС (ЭР+): 268 (M+1); (ES-): 266 (M-1).

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**362d**)

Соединение **362d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 1, из 8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**362c**) (3,28 г, 12,27 ммоль) в DMF (15 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (2,63 г, 13,50 ммоль) и Cs_2CO_3 (8,0 г, 24,55 ммоль) с получением *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**362d**) (3,21 г, выход 69%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-

d_6) δ 8,48 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,43 (s, 9H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -64,31; МС (ЭР+) 382 (M+1).

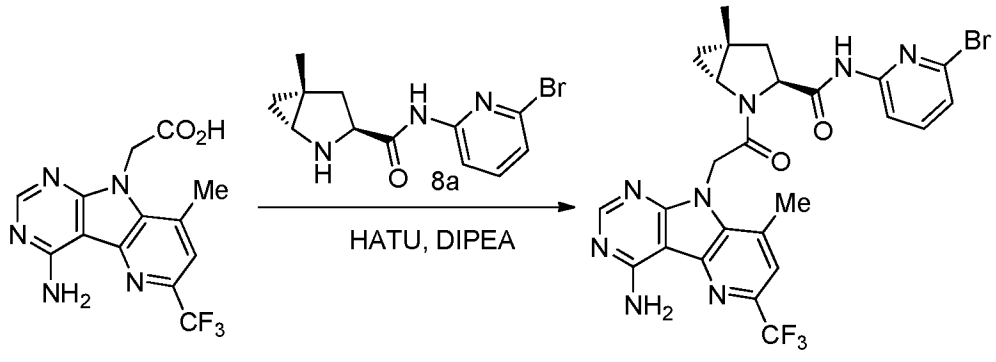
Стадия 4: Получение 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**362e**)

Соединение **362e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**362d**) (3,21 г, 8,42 ммоль) с применением TFA (9,6 г, 84 ммоль) в ДХМ (10 мл) с получением соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**362e**) (3,16 г, выход 85%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,57 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,09 (bs, 1H), 5,43 (s, 2H), 2,78 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -64,34, -74,87; МС (ЭР+): 326 (M+1); (ЭС-): 324 (M-1).

Стадия 5: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**362f**)

Соединение **362f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**362e**) (75 мг, 0,171 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (54,4 мг, 0,171 ммоль), HATU (78 мг, 0,205 ммоль), DIPEA (110 мг, 0,854 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**362f**) (76 мг, выход 76%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,52 (bs, 2H, где 1H был D_2O, способным к обмену), 7,93 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,13 (bs, 1H, D_2O способный к обмену), 5,84 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,59 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,36 (dd, J = 9,1, 5,7 Гц, 1H), 3,91 - 3,83 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,36 - 2,22 (m, 1H), 2,19 - 2,08 (m, 1H), 1,93 - 1,77 (m, 1H), 1,09 - 0,94 (m, 1H), 0,71 - 0,58 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -64,32; МС (ЭР+): 589/591 (M+1); (ЭС-): 587/589 (M-1).

Схема 363



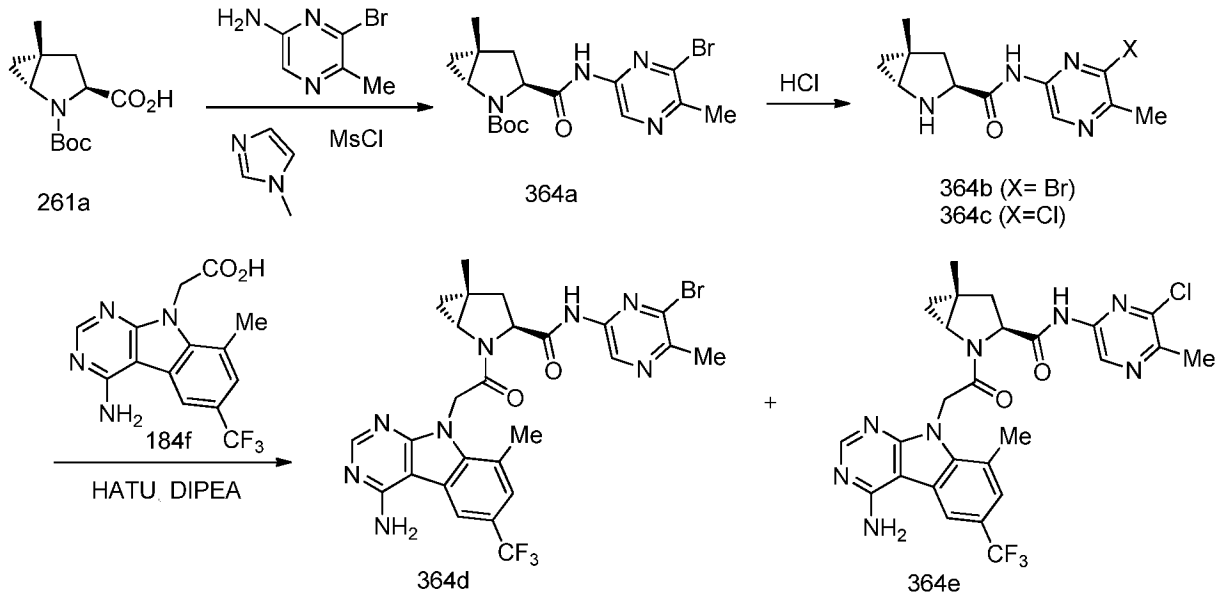
362e 363a

Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**363a**)

Соединение **363a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**362e**) (75 мг,

0,171 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (56,8 мг, 0,171 ммоль), HATU (78 мг, 0,205 ммоль), DIPEA (110 мг, 0,854 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**363a**) (71 мг, выход 69%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,84 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,82 (bs, 1H, D_2O способный к обмену), 8,63 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,41 (bs, 1H, D_2O способный к обмену), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,88 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,62 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,39 (dd, J = 9,1, 6,1 Гц, 1H), 3,76 - 3,67 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,50 - 2,38 (m, 1H), 1,98 (dd, J = 13,3, 6,0 Гц, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,08 - 0,98 (m, 1H), 0,93 - 0,78 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -64,34; МС (ЭР+): 603/605 (M+1); (ЭС-): 601/603 (M-1).

Схема 364



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлор-5-метилпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**364e**) и (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-метилпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**364d**)

Стадия 1: Получение (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-бром-5-метилпиразин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**364a**)

Соединение **364a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 53 и стадии 1 схемы 317, из (1R,3S,5R)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (**261a**) (0,321 г, 1,330 ммоль) и 6-бром-5-метилпиразин-2-амина (0,25 г, 1,330 ммоль) с получением (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-бром-5-метилпиразин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**364a**) (0,36 г, выход 66%) в виде белого кристаллического твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,13 – 10,84 (m, 1H), 9,33 – 9,08 (m, 1H), 4,23 – 4,03 (m, 1H), 3,24 – 3,09 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,40 (dd, *J* = 12,9, 8,8 Гц, 1H), 1,98 – 1,77 (m, 1H), 1,32 (d, 9H), 1,19 (s, 3H), 0,75 – 0,55 (m, 2H); МС (ЭР+): 411/413 (M+1); (ES-): 409/411 (M-1).

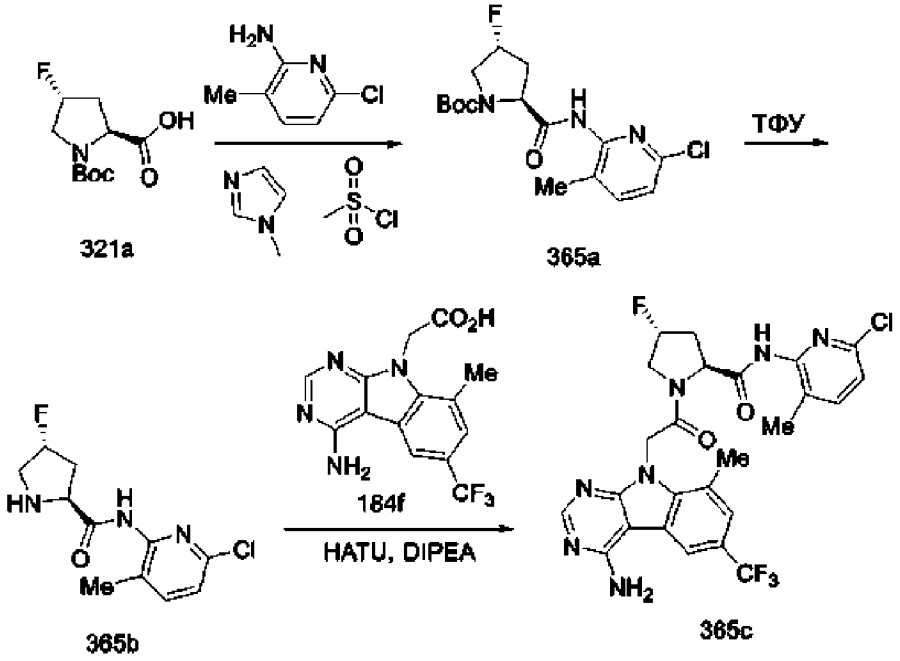
Стадия 2. Получение (1R,3S,5R)-N-(6-бром-5-метилпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**364b**) и (1R,3S,5R)-N-(6-хлор-5-метилпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**364c**)

Соединения **364b** и **364c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 344, из (1R,3S,5R)-*трет*-бутил-3-((6-бром-5-метилпиразин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**364a**) (360 мг, 0,875 ммоль) в ДХМ (5 мл) с применением 4 М HCl в диоксане (2,188 мл, 8,75 ммоль) с получением 318 мг соли HCl смеси двух продуктов (1R,3S,5R)-N-(6-бром-5-метилпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**364b**); МС (ЭР+): 311/313 (M+1); (ES-): 309/311 (M-1) и (1R,3S,5R)-N-(6-хлор-5-метилпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**364c**); МС (ЭР+): 267/269 (M+1); (ES-): 265/267 (M-1) в виде белых твердых веществ.

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлор-5-метилпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**364e**) и (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-метилпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**364d**)

Соединения **364d** и **364e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из указанной выше смеси (1R,3S,5R)-N-(6-бром-5-метилпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**364b**) и (1R,3S,5R)-N-(6-хлор-5-метилпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**364c**) (99 мг, 0,285 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**184f**) (125 мг, 0,285 ммоль), HATU (163 мг, 0,428 ммоль), DIPEA (184 мг, 1,426 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлор-5-метилпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**364e**) (10 мг, выход 6%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,05 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,10 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,65 (bs, 2H, D_2O способный к обмену), 8,63 (s, 1H), 7,60 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 5,93 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,65 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 4,40 (dd, J = 9,1, 6,1 Гц, 1H), 3,74 - 3,69 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,49 - 2,44 (m, 1H), 2,01 (dd, J = 13,3, 6,0 Гц, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,08 - 0,97 (m, 1H), 0,94 - 0,81 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,76; МС (ЭР+): 573/575 (M+1); (ЭР-): 571/573 (M-1); и соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-метилпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**364d**) (77 мг, выход 44%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,11 (s, 1H), 8,80 (bs, 3H, где 2H были D_2O, способными к обмену), 8,66 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 5,94 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,66 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 4,40 (dd, J = 9,1, 6,1 Гц, 1H), 3,75 - 3,69 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,50 - 2,45 (m, 1H), 2,01 (dd, J = 13,2, 6,0 Гц, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,11- 0,98 (m, 1H), 0,98 - 0,78 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,80; МС (ЭР+): 617/619 (M+1); (ЭР-): 615/617 (M-1); анализ рассчитан для $C_{26}H_{24}BrF_3N_8O_2$.1.25HCl.2.5H_2O: C, 44,10; H, 4,31; Cl, 6,26; N, 15,83; найдено: C, 43,91; H, 4,15; Cl, 6,31; N, 15,93

Схема 365



Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**365c**)

Стадия 1: Получение (2S,4R)-*трет*-бутил-2-((6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (**365a**)

Соединение **365a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 53, из (2S,4R)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (**321a**) (0,340 г, 1,458 ммоль) и 6-хлор-3-метилпиридин-2-амина (0,208 г, 1,458 ммоль) с получением после очистки, как указано на стадии 1 схемы 317, (2S,4R)-*трет*-бутил-2-((6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (**365a**) (0,150 г, выход 29%) в виде белого твердого вещества; МС (ЭР+): 358,1 (M+1); 380,1 (M+Na); (ES-): 356,1 (M-1).

Стадия 2: Получение (2S,4R)-N-(6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**365b**)

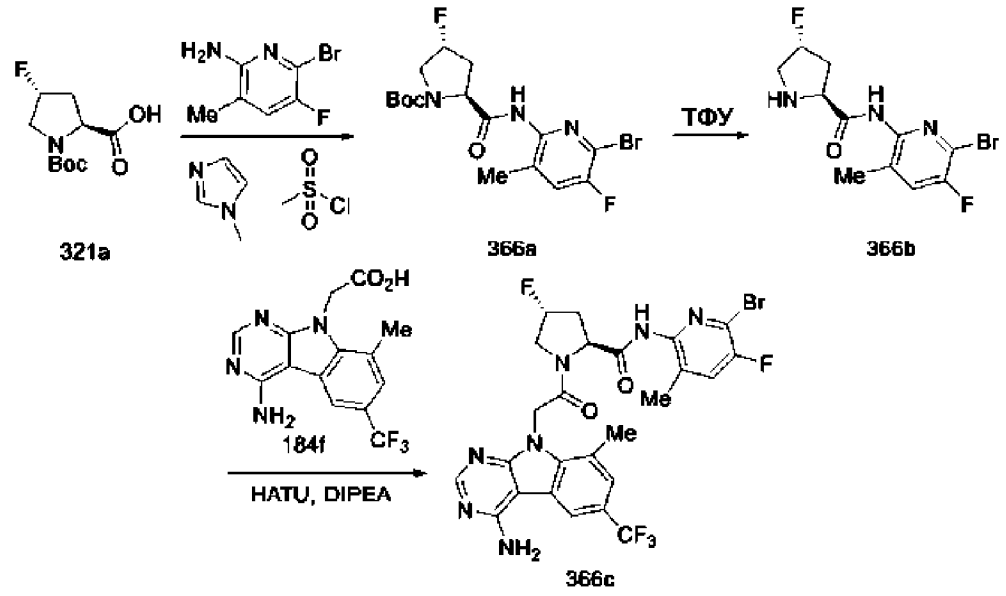
Соединение **365b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из (2S,4R)-*трет*-бутил-2-((6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (**365a**) (0,145 г, 0,405 ммоль) в ДХМ (2,2 мл) с применением TFA (0,219 мл, 2,84 ммоль) с получением после очистки, как указано на стадии 2 схемы 319, соли HCl (2S,4R)-N-(6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**365b**) (0,086 мг, выход 82%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,69 – 5,34 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,59 (d, J = 28,5 Гц, 2H), 2,87 – 2,72 (m, 1H), 2,40 – 2,22 (m, 1H), 2,18 (s, 3H); МС (ЭР+): 258,0 (M+1).

Стадия 3: Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**365c**)

Соединение **365c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли HCl (2S,4R)-N-(6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**365b**) (40,3 мг, 0,137 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**184f**) (60 мг, 0,137 ммоль), HATU (78 мг, 0,205 ммоль), DIPEA (0,119 мл, 0,684 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 303, соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-

ил)ацетил)-N-(6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**365c**) (37 мг, выход 48%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 10,99 и 10,52 (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,92 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,83 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,83 и 7,69 (2d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,64 и 7,61 (2s, 1H), 7,40 и 7,29 (2d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 5,83 (d, *J* = 18,1 Гц, 1H), 5,69 – 5,41 (m, 2H), 4,63 (t, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,37 – 4,26 (m, 1H), 4,08-3,92 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,66 – 2,55 (m, 1H), 2,32 – 2,08 (m, 1H), 1,97 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,82, -176,22; МС (ЭР+): 564,2 (M+1); 586,1 (M+Na); (ES-): 562,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{22}ClF_4N_7O_2$ $2H_2O$.0.85HCl: C, 47,59; H, 4,29; Cl, 10,40; N, 15,54; найдено: C, 47,87; H, 4,01; Cl, 10,51; N, 15,43.

Схема 366



Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**366c**)

Стадия 1: Получение (2S,4R)-*трет*-бутил-2-((6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (**366a**)

Соединение **366a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 53, из (2S,4R)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (**321a**) (0,340 г, 1,458 ммоль) и 6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-амина (0,299 г, 1,458 ммоль) с получением после очистки, как указано на стадии 1 схемы 317, (2S,4R)-*трет*-бутил-2-((6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (**366a**) (0,445 г, выход 73%) в виде белого твердого вещества; МС (ЭР+): 420,1/422,1 (M+1); 442,0/444,0 (M+Na).

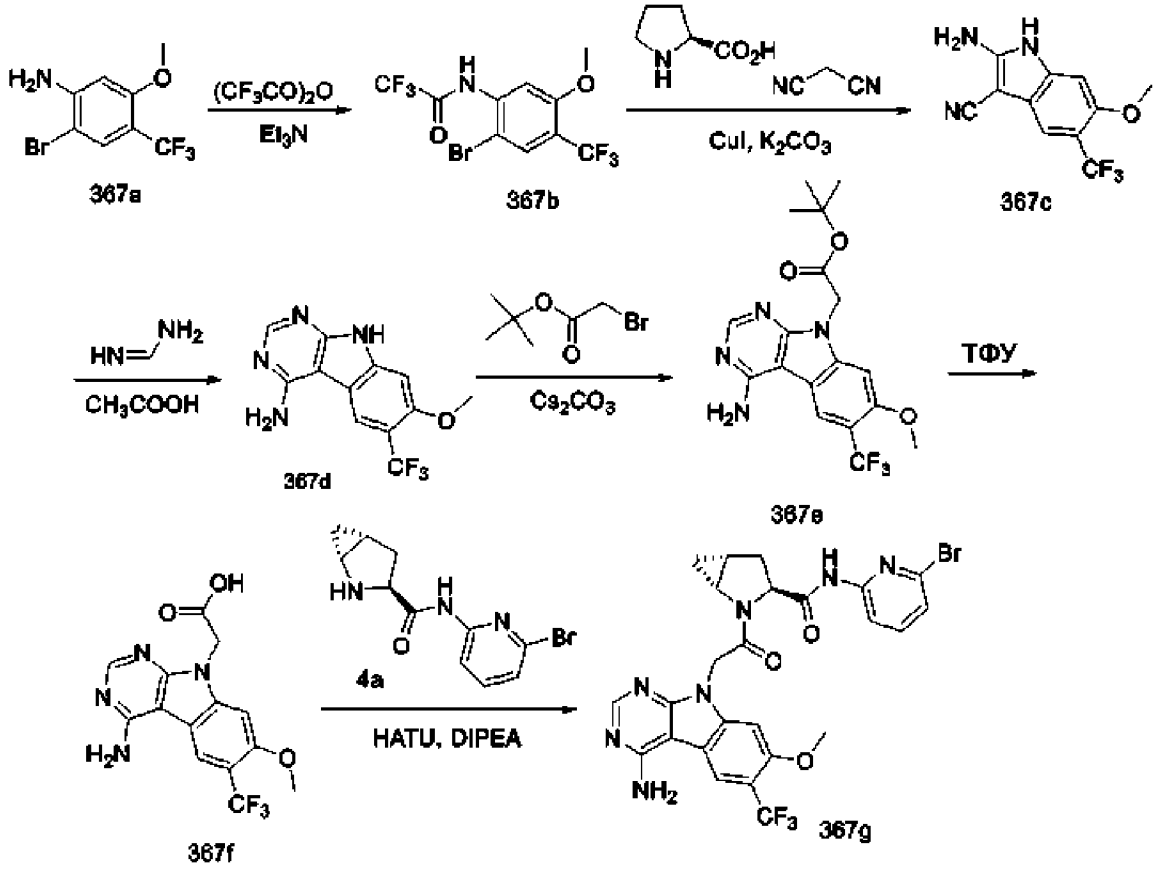
Стадия 2: Получение (2S,4R)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**366b**)

Соединение **366b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из (2S,4R)-*трет*-бутил-2-((6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (**366a**) (0,435 г, 1,035 ммоль) в ДХМ (5,6 мл) с применением TFA (0,558 мл, 7,25 ммоль) с получением после очистки, как указано на стадии 2 схемы 319, соли HCl (2S,4R)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**366b**) (0,324 мг, выход 98%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,98 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,53 (dd, *J* = 53,5, 3,5 Гц, 1H), 4,64 (t, *J* = 9,2 Гц, 1H), 3,68 – 3,60 (m, 1H), 3,57 – 3,51 (m, 1H), 2,88 – 2,69 (m, 1H), 2,42 – 2,23 (m, 1H), 2,19 (s, 3H); МС (ЭР+): 320,0/322,0 (M+1).

Стадия 3: Получение (2S,4R)-1-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**366c**)

Соединение **366c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли HCl (2S,4R)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**366b**) (48,8 мг, 0,137 ммоль) в DMF (1,5 мл) с применением соли TFA 2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**184f**) (60 мг, 0,137 ммоль), HATU (78 мг, 0,205 ммоль), DIPEA (0,119 мл, 0,684 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки как описано на схеме 303, соли HCl (2S,4R)-1-(2-(4-амино-8-метил-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (**366c**) (63 мг, выход 74%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) (смесь двух ротамеров) δ 10,88 и 10,54 (2s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,78 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,48 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 7,94 и 7,80 (2d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,59 и 7,56 (2s, 1H), 5,80 (d, *J* = 18,0 Гц, 1H), 5,69 – 5,46 (m, 2H), 4,60 (t, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,31 (dd, *J* = 21,4, 12,7 Гц, 1H), 4,07 – 3,90 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,68 – 2,58 (m, 1H), 2,32 – 2,07 (m, 1H), 1,98 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,69, -119,17, -176,67. МС (ЭС+): 626,1/628,1 (M+1); (ЭС-): 624,0/626,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{21}BrF_5N_7O_2$ 1.5H_2O.HCl: C, 43,53; H, 3,65; Cl, 5,14; N, 14,21; найдено: C, 43,65; H, 3,48; Cl, 5,01; N, 14,04.

Схема 367



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-метокси-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**367g**)

Стадия 1: Получение N-(2-бром-5-метокси-4-(трифторметил)фенил)-2,2,2-трифторацетамида (**367b**)

Соединение **367b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 46, из 2-бром-5-метокси-4-(трифторметил)анилина (**367a**)(1 г, 3,70 ммоль; № CAS 694514-19-7) в ДХМ (15 мл) с применением

триэтиламина (0,877 мл, 6,30 ммоль), ангидрида трифторуксусной кислоты (0,772 мл, 5,55 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с применением колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), с элюированием с помощью EtOAc в гексане из 0-50 %] N-(2-бром-5-метокси-4-(трифторметил)фенил)-2,2,2-трифторацетамида (**367b**) (1,35 г, выход 100%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,57 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 3,91 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -61,15, -74,02; МС (ЭР-): 363,9 (M-1).

Стадия 2: Получение 2-амино-6-метокси-5-(трифторметил)-1H-индол-3-карбонитрила (**367c**)

Соединение **367c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из N-(2-бром-5-метокси-4-(трифторметил)фенил)-2,2,2-трифторацетамида (**367b**) (1,3 г, 3,55 ммоль) в ДМСО (5 мл) и с применением малононитрила (0,268 мл, 4,26 ммоль), L-пролина (0,082 г, 0,710 ммоль), CuI (0,068 г, 0,355 ммоль) и K_2CO_3 (0,982 г, 7,10 ммоль) с получением после обработки и очистки, как описано на стадии 1 схемы 328, 2-амино-6-метокси-5-(трифторметил)-1H-индол-3-карбонитрила (**367c**) (0,106 г, выход 12%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,98 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,99 (s, 2H), 3,89 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -59,05; МС (ЭР+): 256,1 (M+1); (ЭС-): 254,0 (M-1).

Стадия 3: Получение 7-метокси-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**367d**)

Соединение **367d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 29, из 2-амино-6-метокси-5-(трифторметил)-1H-индол-3-карбонитрила (**367c**) (0,1 г, 0,392 ммоль) в этаноле (10 мл) с применением формамидина ацетата (0,33 г, 3,13 ммоль) и нагреванием с обратным холодильником в течение 22 ч. Смесь очищали с применением колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), с элюированием с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) из 0-100%]] с получением соли HCl 7-метокси-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**367d**) (80 мг, выход 72%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,07 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,59 – 8,42 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 3,99 (s, 3H); МС (ЭР+): 283,1 (M+1).

Стадия 4: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-7-метокси-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**367e**)

Соединение **367e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 16, из соли HCl 7-метокси-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**367d**) (75 мг, 0,235 ммоль) в DMF (3 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,038 мл, 0,259 ммоль), Cs_2CO_3 (192 мг, 0,588 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Отделенное твердое вещество собирали фильтрацией с получением *трет*-бутил-2-(4-амино-7-метокси-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**367e**) (85 мг, выход 91%) в виде бледно-желтого твердого вещества; МС (ЭР+): 397,1 (M+1).

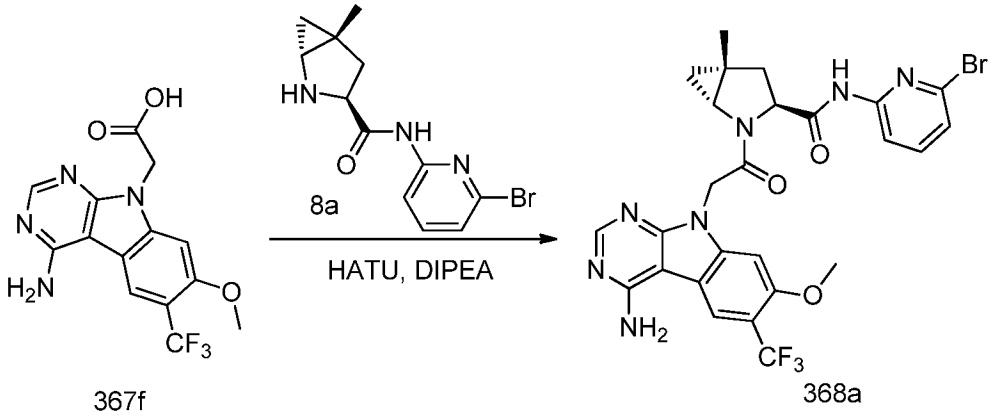
Стадия 5: Получение 2-(4-амино-7-метокси-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**367f**)

Соединение **367f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-7-метокси-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**367e**) (83 мг, 0,209 ммоль) с применением 20% TFA в ДХМ (1202 мкл, 3,14 ммоль)) с получением соли TFA 2-(4-амино-7-метокси-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**367f**) (70 мг, выход 98%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,75 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,01 (d, J = 31,6 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,99 (s, 3H); МС (ЭР+): 341,1 (M+1).

Стадия 6: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-метокси-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**367g**)

Соединение **367g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-7-метокси-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**367f**) (45,4 мг, 0,1 ммоль) в DMF (1 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (31,9 мг, 0,100 ммоль), HATU (57,0 мг, 0,150 ммоль), DIPEA (0,087 мл, 0,500 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 1 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки как описано на схеме 303, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-метокси-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**367g**) (48 мг, выход 79%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,73 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,84 (s, 1H), 8,71 – 8,52 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,02 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,72 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,33 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,77 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,51 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,42 (dd, J = 9,1, 5,7 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,93 (td, J = 6,2, 5,3, 2,3 Гц, 1H), 2,36 (dd, J = 13,4, 9,2 Гц, 1H), 2,31 – 2,16 (m, 1H), 2,00 – 1,88 (m, 1H), 1,17 – 1,02 (m, 1H), 0,82 – 0,73 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -59,20; МС (ЭР+): 604,1/606,1 (M+1); (ЭС-): 602,0/604,1 (M-1); анализ рассчитан для $C_{25}H_{21}BrF_3N_7O_3.3.5H_2O.0.65HCl$: C, 43,45; H, 4,18; Cl, 3,33; N, 14,19; найдено: C, 43,07; H, 3,76; Cl, 3,04; N, 13,78.

Схема 368

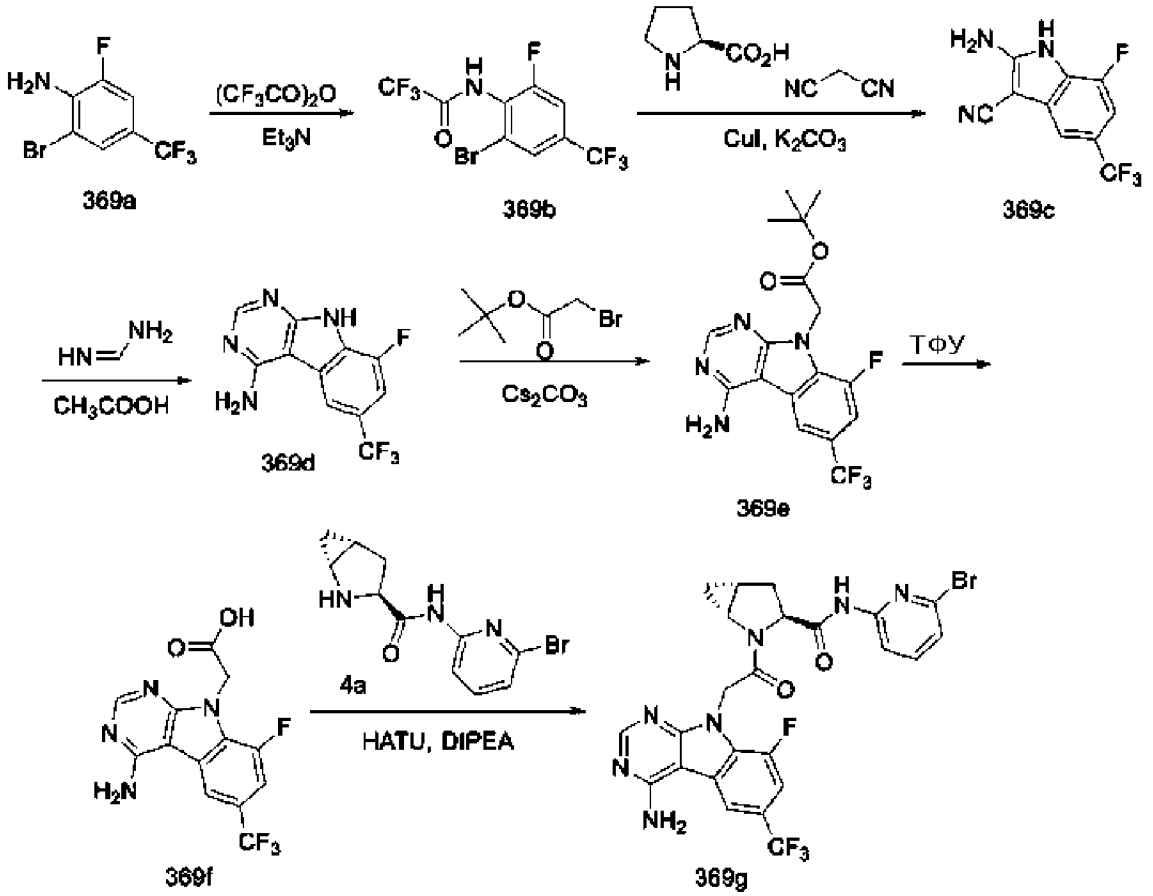


367f 368a

Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-метокси-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**368a**)

Соединение **368a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-7-метокси-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**367f**) (45,4 мг, 0,1 ммоль) в DMF (1 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (33,3 мг, 0,100 ммоль), HATU (57,0 мг, 0,150 ммоль), DIPEA (0,087 мл, 0,500 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 1 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 303, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-метокси-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**368a**) (44 мг, выход 71%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,72 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,85 (s, 1H), 8,70 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,61 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,72 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,33 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,74 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,46 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,38 (dd, J = 9,1, 6,1 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,70 (dd, J = 5,5, 2,4 Гц, 1H), 2,57 – 2,53 (m, 1H), 2,01 (dd, J = 13,3, 6,0 Гц, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,09 – 0,97 (m, 1H), 0,97 – 0,88 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -59,24; МС (ЭР+): 618,1/620,1 (M+1); (ЭС-): 616,1/618,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{26}H_{23}BrF_3N_7O_3$ $2H_2O.1.2HCl$: C, 44,73; H, 4,07; Cl, 6,09; N, 14,04; найдено: C, 44,79; H, 4,07; Cl, 5,87; N, 13,85.

Схема 369



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-фтор-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**369g**)

Стадия 1: Получение N-(2-бром-6-фтор-4-(трифторметил)фенил)-2,2,2-трифторацетамида (**369b**)

Соединение **369b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 46, из 2-бром-6-фтор-4-(трифторметил)анилина (**369a**) (1 г, 3,88 ммоль; № CAS 1034325-63-7) в ДХМ (15 мл) с применением триэтиламина (0,918 мл, 6,59 ммоль), ангидрида трифторуксусной кислоты (0,808 мл, 5,81 ммоль) с получением после очистки, как указано на стадии 1 схемы 367, N-(2-бром-6-фтор-4-(трифторметил)фенил)-2,2,2-трифторацетамида (**369b**) (1,276 г, выход 93%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,84 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 9,4, 1,9 Гц, 1H); МС (ЭР-): 351,9/353,9 (M-1).

Стадия 2: Получение 2-амино-7-фтор-5-(трифторметил)-1H-индол-3-карбонитрила (**369c**)

Соединение **369c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из N-(2-бром-6-фтор-4-(трифторметил)фенил)-2,2,2-трифторацетамида (**369b**) (1,25 г, 3,53 ммоль) в ДМСО (5 мл) с применением малононитрила (0,267 мл, 4,24 ммоль), L-пролина (0,081 г, 0,706 ммоль), CuI (0,067 г, 0,353 ммоль), раствора K_2CO_3 (0,976 г, 7,06 ммоль) в воде (5 мл) с получением после очистки, как указано на стадии 2 схемы 367, 2-амино-7-фтор-5-(трифторметил)-1H-индол-3-карбонитрила (**369c**)(0,125 г, выход 15%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,89 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,17 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 7,11 (s, 2H); МС (ЭР+): 244,0 (M+1); (ЭС-): 242,0 (M-1).

Стадия 3: Получение 8-фтор-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**369d**)

Соединение **369d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 29, из 2-амино-7-фтор-5-(трифторметил)-1H-индол-3-карбонитрила (**369c**) (0,120 г, 0,494 ммоль) в этаноле (10 мл) с применением формамидина ацетата (0,415 г, 3,95 ммоль) с получением после очистки, как указано на стадии 3 схемы 367, соли HCl 8-фтор-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**369d**) (61 мг, выход 46%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,69 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 8,60 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 11,0, 1,4 Гц, 1H); МС (ЭР+): 271,1(M+1).

Стадия 4: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-8-фтор-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**369e**)

Соединение **369e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 16, из соли HCl 8-фтор-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**369d**) (60 мг, 0,196 ммоль) в DMF (3 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,032 мл, 0,215 ммоль), Cs_2CO_3 (159 мг, 0,489 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Отделенное твердое вещество собирали фильтрацией с получением *трет*-бутил-2-(4-амино-8-фтор-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**369e**) (30 мг, выход 40%) в виде бледно-желтого твердого вещества; МС (ЭР+): 385,1 (M+1).

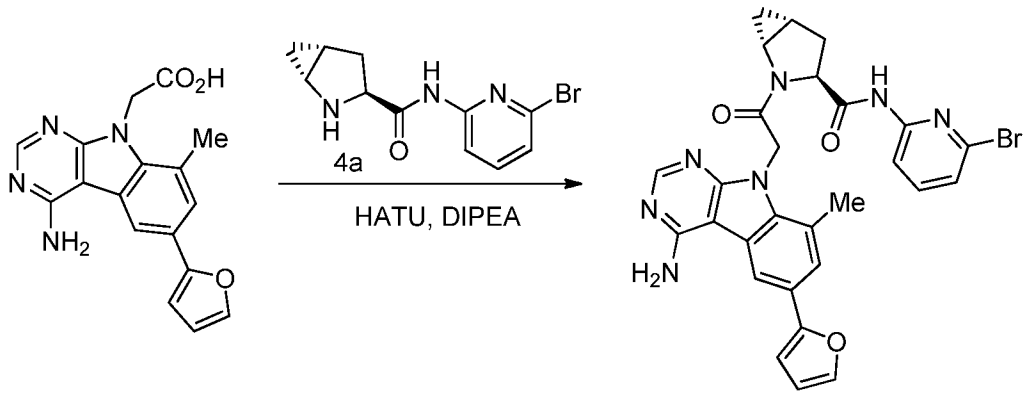
Стадия 5: Получение 2-(4-амино-8-фтор-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**369f**)

Соединение **369f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-8-фтор-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**369e**) (28 мг, 0,073 ммоль) с применением 20% TFA в ДХМ (418 мкл, 1,093 ммоль)) с получением соли TFA 2-(4-амино-8-фтор-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**369f**) (23 мг, выход 96%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,73 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,70 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 5,25 (s, 2H); МС (ЭР+): 329,0 (M+1).

Стадия 6: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-фтор-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**369g**)

Соединение **369g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-фтор-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**369f**) (31,0 мг, 0,07 ммоль) в DMF (1 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (22,30 мг, 0,070 ммоль), HATU (39,9 мг, 0,105 ммоль), DIPEA (0,061 мл, 0,350 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 303, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-фтор-6-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (**369g**) (35 мг, выход 84%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,78 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,81 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,48 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,81 – 7,65 (m, 2H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,90 – 5,73 (m, 1H), 5,50 (dd, J = 17,3, 2,0 Гц, 1H), 4,43 (dd, J = 9,0, 5,6 Гц, 1H), 3,91 – 3,83 (m, 1H), 2,34 (dd, J = 13,4, 9,1 Гц, 1H), 2,30 – 2,15 (m, 1H), 2,00 – 1,86 (m, 1H), 1,16 – 1,05 (m, 1H), 0,70 – 0,58 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -58,66, -132,55; МС (ЭР+): 592,1/594,1 (M+1); (ЭС-): 590,0/592,0 (M-1); анализ рассчитан для $C_{24}H_{18}BrF_4N_7O_2$ $2H_2O$.HCl: C, 43,36; H, 3,49; Cl, 5,33; N, 14,75; найдено: C, 43,40; H, 3,46; Cl, 5,47; N, 14,64.

Схема 370

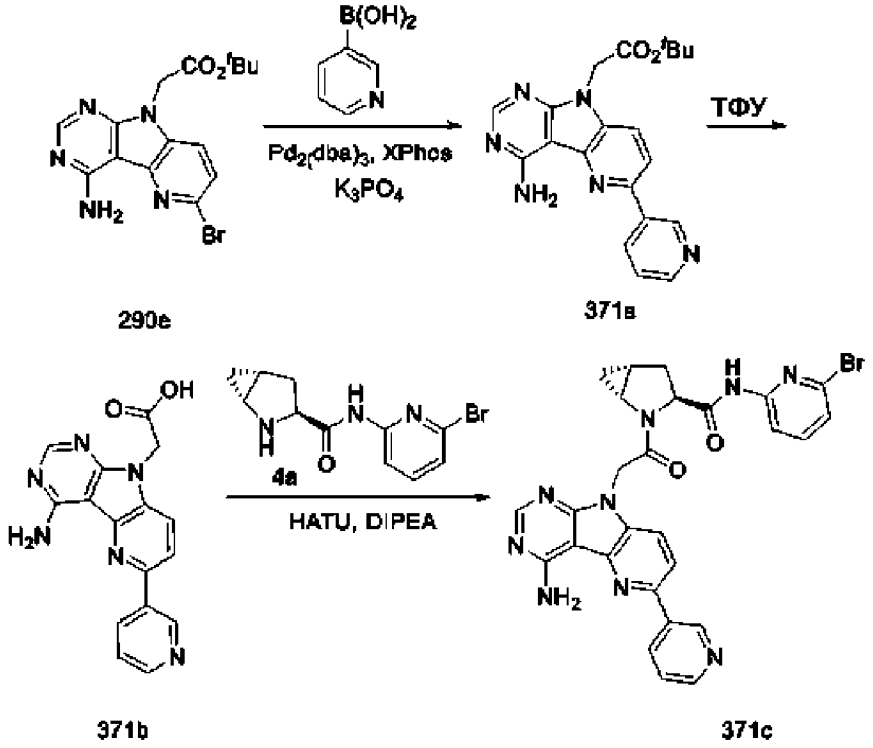


359b 370a

Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(фуран-2-ил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**370a**)

Соединение **370a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-(фуран-2-ил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**359b**) (100 мг, 0,182 ммоль) в DMF (8 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (69,5 мг, 0,218 ммоль), HATU (138 мг, 0,363 ммоль), DIPEA (0,158 мл, 0,908 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(фуран-2-ил)-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**370a**) (9 мг, выход 8%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,83 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,52 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,01 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 6,65 – 6,62 (m, 1H), 5,91 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 5,64 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,43 (dd, J = 9,1, 5,8 Гц, 1H), 3,99 – 3,84 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,43 – 2,12 (m, 2H), 2,01 – 1,81 (m, 1H), 1,18 – 0,98 (m, 1H), 0,75 – 0,63 (m, 1H); МС (ЭР+): 586,1 (M+1); (ЭС-): 584,0 (M-1).

Схема 371



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(пиридин-3-ил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**371c**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-6-(пиридин-3-ил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**371a**)

Соединение **371a** получали согласно процедуре, указанной на схеме 263 и стадии 1 схемы 354, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-бром-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**290e**) (300 мг, 0,793 ммоль) и пиридин-3-илбороновой кислоты (146 мг, 1,190 ммоль) с получением *трет*-бутил-2-(4-амино-6-(пиридин-3-ил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**371a**) (260 мг, выход 87%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,08 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,91 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,65 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,54 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,26 (dt, J = 8,1, 1,9 Гц, 1H), 8,03 (bs, 1H), 7,70 - 7,46 (m, 1H), 6,86 (bs, 1H), 5,23 (s, 2H), 1,41 (s, 9H); МС (ЭР+): 377 (M+1).

Стадия 2: Получение 2-(4-амино-6-(пиридин-3-ил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**371b**)

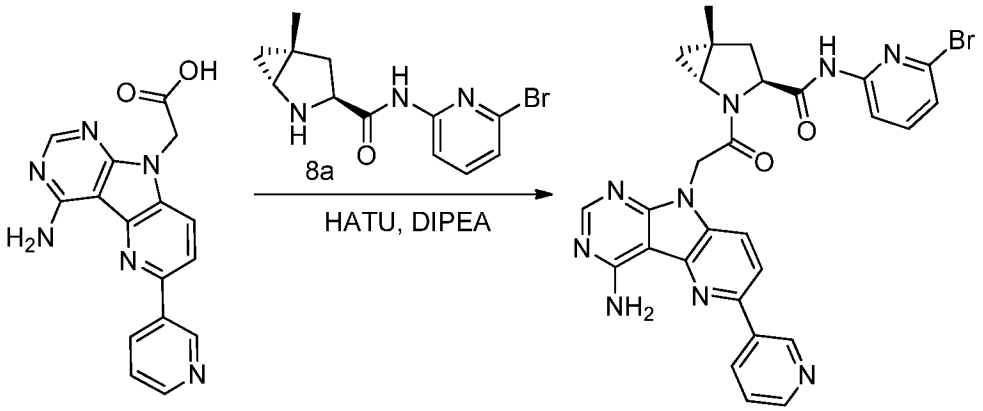
Соединение **371b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-(пиридин-3-ил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетата (**371a**) (260 мг, 0,691 ммоль) в ДХМ (5 мл) с применением TFA (788 мг, 6,91 ммоль) с получением соли TFA 2-(4-амино-6-(пиридин-3-ил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**371b**) (344 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,18 (s, 1H), 9,01 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 8,71 (d, J = 11,4 Гц, 2H), 8,58 - 8,26 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 5,29 (s, 2H); МС (ЭР+): 321 (M+1), (ЭР-): 319 (M-1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(пиридин-3-ил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**371c**)

Соединение **371c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-(пиридин-3-ил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**371b**) (75 мг, 0,173 ммоль) в DMF (8 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-

азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (66 мг, 0,207 ммоль), HATU (131 мг, 0,345 ммоль), DIPEA (0,150 мл, 0,863 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(пиридин-3-ил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**371c**) (47 мг, выход 47%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,78 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,45 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 9,22 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 9,15 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 9,00 – 8,93 (m, 2H), 8,83 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,16 (dd, J = 7,9, 5,8 Гц, 1H), 7,95 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,67 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,91 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,55 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,45 (dd, J = 9,0, 5,5 Гц, 1H), 3,97 – 3,89 (m, 1H), 2,42 – 2,15 (m, 2H), 2,00 – 1,85 (m, 1H), 1,17 – 1,03 (m, 1H), 0,88 – 0,76 (m, 1H); МС (ЭР+): 584,10 (M+1); (ЭС-): 582,00 (M-1).

Схема 372

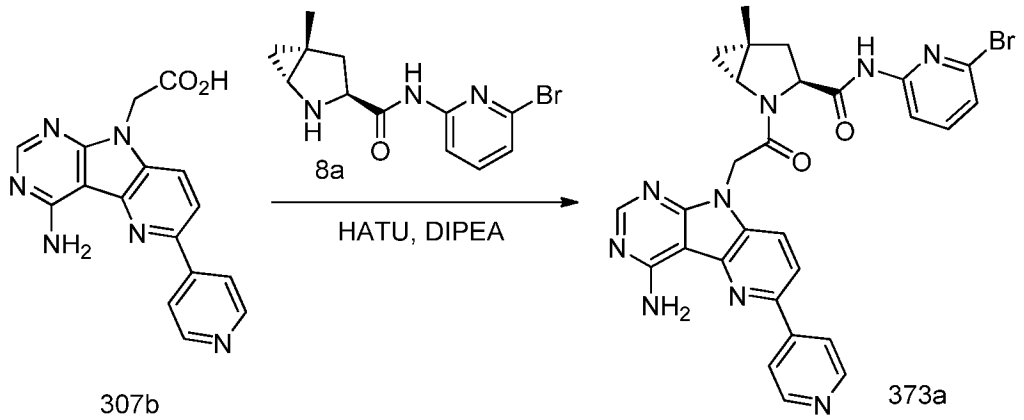


371b 372a

Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(пиридин-3-ил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**372a**)

Соединение **372a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-(пиридин-3-ил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**371b**) (75 мг, 0,234 ммоль) в DMF (8 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (93 мг, 0,281 ммоль), HATU (178 мг, 0,468 ммоль), DIPEA (0,204 мл, 1,171 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(пиридин-3-ил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**372a**) (48 мг, выход 34%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,78 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,33 (s, 1H), 9,10 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,81 – 8,63 (m, 3H), 8,09 – 7,89 (m, 2H), 7,67 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,83 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,48 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,40 (dd, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,73 – 3,63 (m, 1H), 2,50 – 2,41 (m, 1H), 1,99 (dd, J = 13,3, 5,8 Гц, 1H), 1,09 – 1,00 (m, 1H), 1,00 – 0,92 (m, 1H); МС (ЭР+): 598,1 (M+1); (ЭС-): 596,1 (M-1).

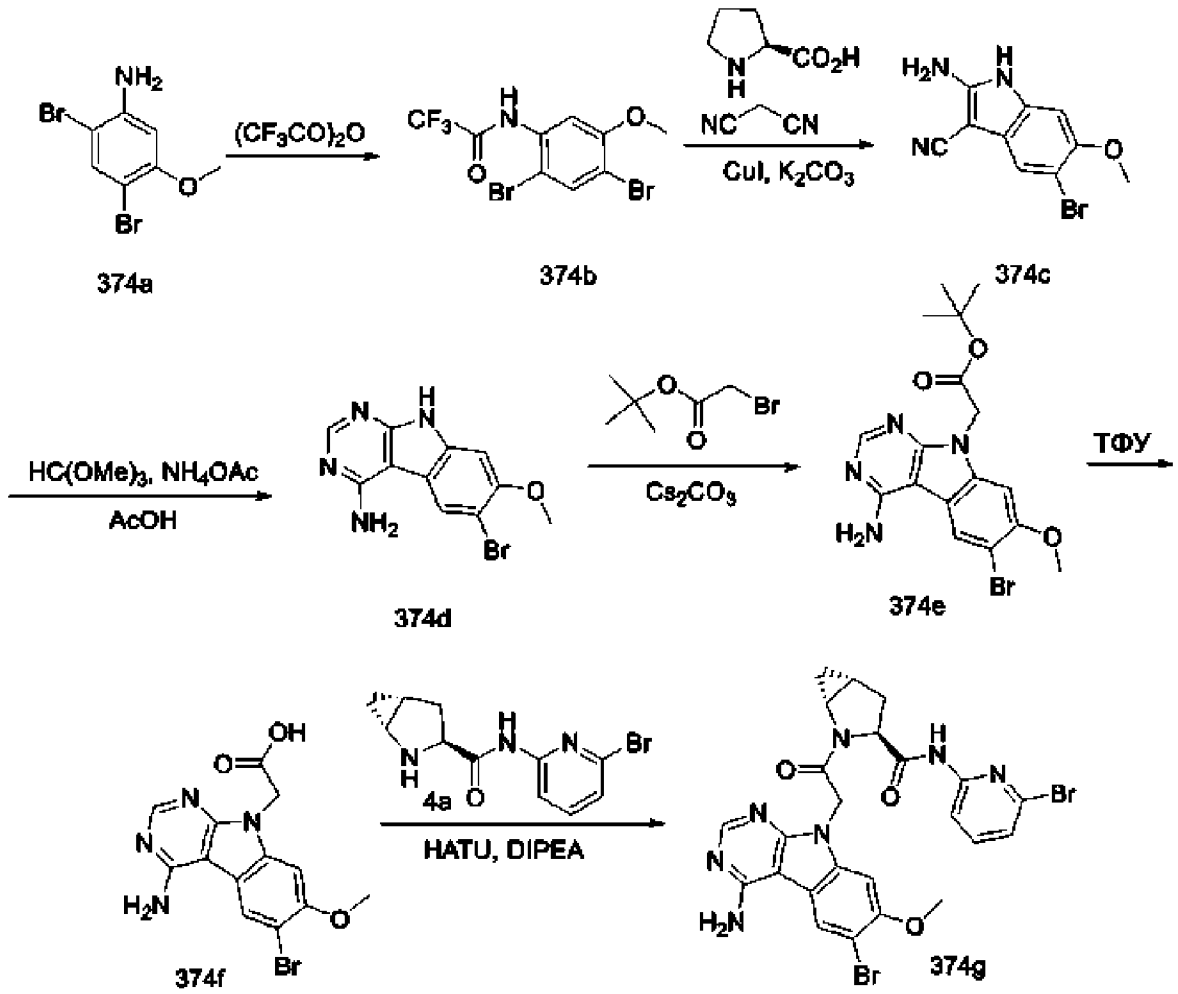
Схема 373



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(пиридин-4-ил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**373a**)

Соединение **373a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-(пиридин-4-ил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)уксусной кислоты (**307b**) (80 мг, 0,250 ммоль) в DMF (8 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (100 мг, 0,300 ммоль), HATU (190 мг, 0,500 ммоль), DIPEA (0,218 мл, 1,249 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-(пиридин-4-ил)-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**373a**) (72 мг, выход 48%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 9,23 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 9,09 – 9,02 (m, 2H), 8,96 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,84 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,56 – 8,48 (m, 2H), 8,26 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 7,97 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,67 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,84 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,50 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,40 (dd, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 3,69 (dd, J = 5,6, 2,4 Гц, 1H), 2,55 – 2,40 (m, 1H), 1,99 (dd, J = 13,2, 5,8 Гц, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,08 – 1,01 (m, 1H), 1,00 – 0,94 (m, 1H); МС (ЭР+): 598,10 (M+1); (ЭС-): 596,0 (M-1).

Схема 374



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-бром-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**374g**)

Стадия 1: Получение N-(2,4-дибром-5-метоксифенил)-2,2,2-трифторацетамида (**374b**)

Соединение **374b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 46, из 2,4-дибром-5-метоксианилина (**374a**) (5,0 г, 17,80 ммоль; № CAS 35736-52-8) в ДХМ (50 мл) с применением ангидрида трифторуксусной кислоты (3,78 мл, 26,68 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 1 ч. Это обеспечило получение после обработки N-(2,4-дибром-5-метоксифенил)-2,2,2-трифторацетамида (**374b**) (6,5 г, выход 97%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,37 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,86 (s, 3H).

Стадия 2: Получение 2-амино-5-бром-6-метокси-1H-индол-3-карбонитрила (**374c**)

Соединение **374c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11, из N-(2,4-дибром-5-метоксифенил)-2,2,2-трифторацетамида (**374b**) (6,1 г, 16,18 ммоль) в ДМСО (24,4 мл) с применением малононитрила (1,28 г, 19,41 ммоль), L-пролина (0,37 г, 3,23 ммоль), CuI (0,31 г, 1,61 ммоль), раствора K_2CO_3 (2,80 г, 20,22 ммоль) в воде (3,05 мл) и нагреванием при 65°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [гель SiO_2, с элюированием с помощью EtOAc в н-гептане из 0 - 100%] 2-амино-5-бром-6-метокси-1H-индол-3-карбонитрила (**374c**) (1,48 г, выход 34%) в виде красноватого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,69 (s, 1H), 7,24 – 7,19 (m, 1H), 6,95 – 6,89 (m, 1H), 6,79 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

Стадия 3: Получение 6-бром-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**374d**)

Соединение **374d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 6, из 2-амино-5-бром-6-метокси-1H-индол-3-карбонитрила (**374c**) (1,6 г, 6,01 ммоль) с применением триметилортоформиата (19,73 мл, 180,3 ммоль), AcOH (1,72 мл, 30,05 ммоль) и NH_4OAc (2,32 г, 30,05) при к. т. Это обеспечило получение после обработки соли AcOH 6-бром-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**374d**) (1,65 г, выход 78%) в виде зеленоватого твердого вещества; МС (ЭР-) 291,3 (M-1).

Стадия 4: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-6-бром-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**374e**)

Соединение **374e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 16, из соли AcOH 6-бром-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**374d**) (1,65 г, 4,67 ммоль) в DMF (66 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,83 мл, 5,62 ммоль) и Cs_2CO_3 (3,67 г, 11,24 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [гель SiO_2, с элюированием с помощью MeOH в ДХМ из 0 - 10%] *трет*-бутил-2-(4-амино-6-бром-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**374e**) (0,97 г, выход 51%) в виде грязно-белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,62 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

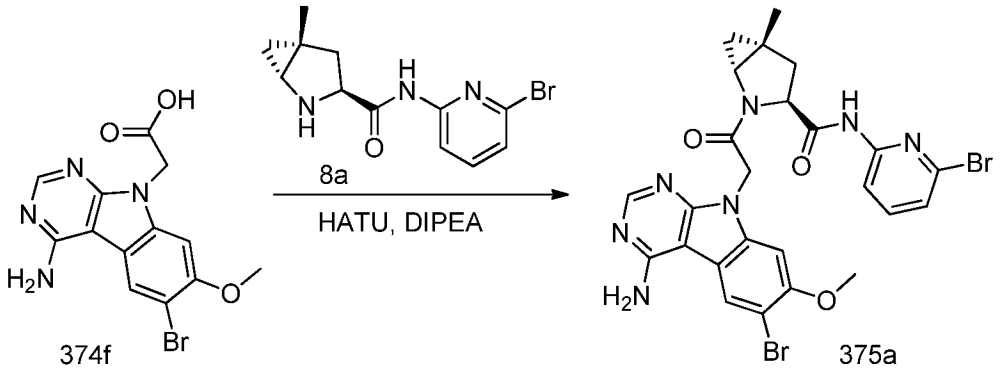
Стадия 5: Получение 2-(4-амино-6-бром-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**374f**)

Соединение **374f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-бром-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетат (**374e**) (0,97 г, 2,38 ммоль) в ДХМ (4,0 мл) с применением TFA (4,0 мл, 52,36 ммоль) в ДХМ (11,60 мл) с получением соли TFA 2-(4-амино-6-бром-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**374f**) (1,1 г, выход 99%) в виде грязно-белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,44 (s, 2H), 7,62 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,96 (s, 3H).

Стадия 6: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-бром-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**374g**)

Соединение **374g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-бром-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**374f**) (87 мг, 0,15 ммоль) в DMF (8 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (57,3 мг, 0,180 ммоль), HATU (114 мг, 0,300 ммоль), DIPEA (0,131 мл, 0,750 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-бром-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (**374g**) (67 мг, выход 73%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,71 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,82 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,53 (s, 3H, D_2O способный к обмену), 8,00 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,72 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,46 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,41 (dd, J = 9,1, 5,7 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,94 – 3,86 (m, 1H), 2,42 – 2,15 (m, 2H), 2,01 – 1,79 (m, 1H), 1,13 – 0,97 (m, 1H), 0,82 – 0,67 (m, 1H); МС (ЭР+): 614/616 (M+1).

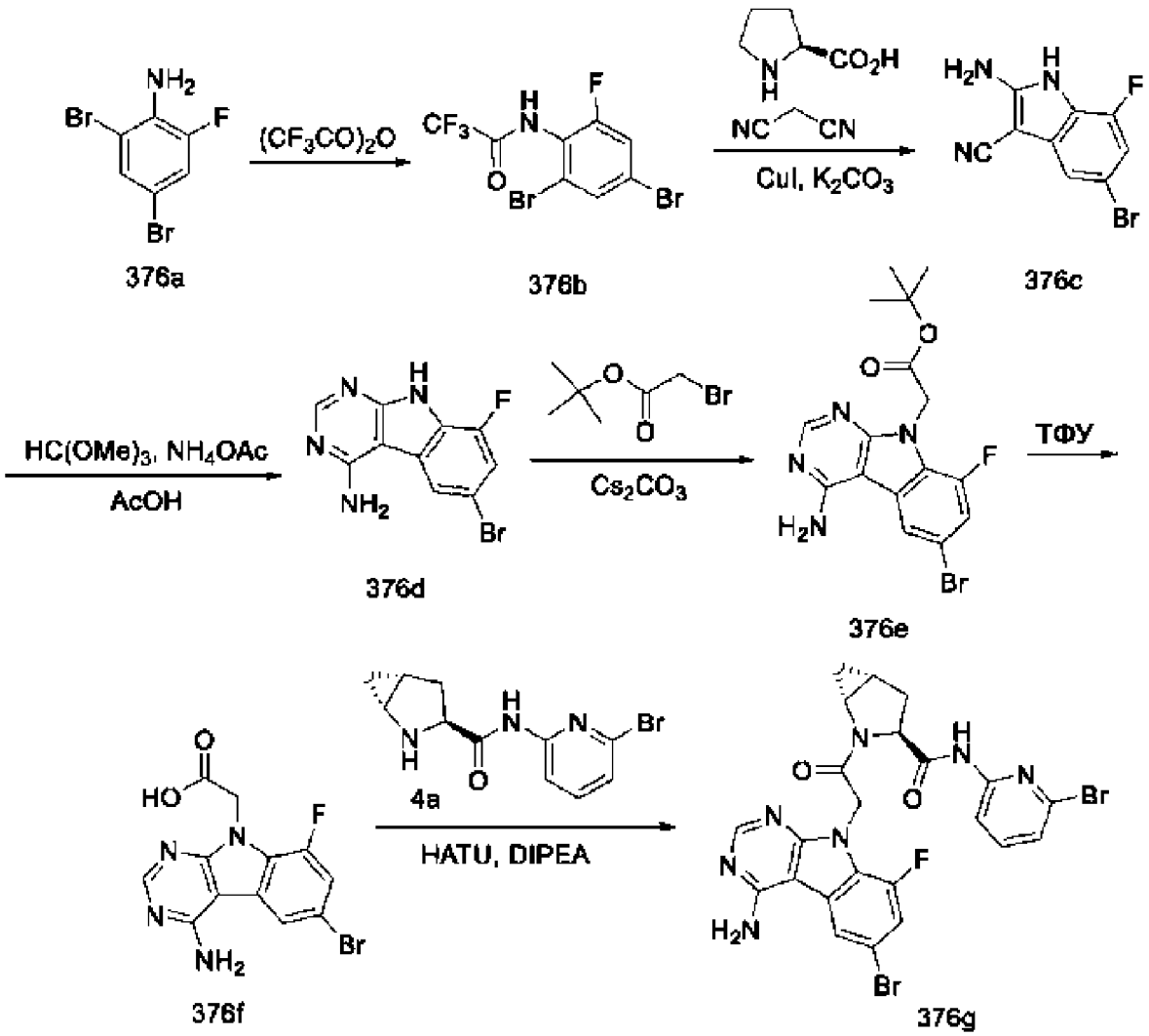
Схема 375



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-бром-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**375a**)

Соединение **375a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-бром-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**374f**) (87 мг, 0,15 ммоль) в DMF (8 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (59,9 мг, 0,1800 ммоль), HATU (114 мг, 0,300 ммоль), DIPEA (0,131 мл, 0,750 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-бром-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**375a**) (47 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,70 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,81 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,51 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,68 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,41 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,36 (dd, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,73 – 3,63 (m, 1H), 2,56 – 2,40 (m, 1H), 1,99 (dd, J = 13,1, 6,1 Гц, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,07 – 0,96 (m, 1H), 0,94 – 0,87 (m, 1H); МС (ЭР+): 628/630 (M+1).

Схема 376



376a 376b 376c

376d 376e

376f 376g

Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-бром-8-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**376g**)

Стадия 1: Получение N-(2,4-дибром-6-фторфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**376b**)

Соединение **376b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 46, из 2,4-дибром-6-фторанилина (**376a**) (10,0 г, 37,19 ммоль; № CAS 141474-37-5) в ДХМ (100 мл) с применением ангидрида трифторуксусной кислоты (8,4 мл, 55,78 ммоль) с получением N-(2,4-дибром-6-фторфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**376b**) (13,27 г, выход 98%) в виде грязно-белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,55 (s, 1H), 7,97 (t, J = 1,9 Гц, 1H), 7,87 (dd, J = 9,1, 2,1 Гц, 1H).

Стадия 2: Получение 2-амино-5-бром-7-фтор-1H-индол-3-карбонитрила (**376c**)

Соединение **376c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11 и стадии 2 схемы 374, из N-(2,4-дибром-6-фторфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**376b**) (7,40 г, 20,28 ммоль) в ДМСО (20,0 мл) с применением малононитрила (1,35 мл, 24,32 ммоль), L-пролина (0,47 мг, 4,06 ммоль), CuI (386 мг, 2,03 ммоль), раствора K_2CO_3 (3,50 г, 25,34 ммоль) в воде (1,4 мл) с получением 2-амино-5-бром-7-фтор-1H-индол-3-карбонитрила (**376c**) (1,84 г, выход 36%) в виде коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,57 (s, 1H), 7,14 – 7,07 (m, 1H), 7,06 – 7,00 (m, 1H), 6,97 (s, 2H).

Стадия 3: Получение 6-бром-8-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**376d**)

Соединение **376d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 6 и стадии 3 схемы 374, из 2-амино-5-бром-7-фтор-1H-индол-3-карбонитрила (**376c**) (3,40 г, 13,38 ммоль) с применением триметилортоформиата (42,61 г, 401,47 ммоль), AcOH (4,017 г, 66,9 ммоль), NH_4OAc (5,156 г, 66,9 ммоль) с получением соли AcOH 6-бром-8-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**376d**) (3,50 г, выход 93%) в виде грязно-белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,54 (s, 1H), 8,46 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 10,4, 1,5 Гц, 1H), 7,42 (s, 2H).

Стадия 4: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-6-бром-8-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**376e**)

Соединение **376e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 16 и стадии 4 схемы 374, из соли AcOH 6-бром-8-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**376d**) (3,50 г, 12,45 ммоль) в DMF (140 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (2,43 г, 12,45 ммоль), Cs_2CO_3 (8,11 г, 24,90 ммоль) с получением *трет*-бутил-2-(4-амино-6-бром-8-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**376e**) (3,10 г, выход 63%) в виде грязно-белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,68 – 7,46 (m, 3H), 5,25 – 5,07 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

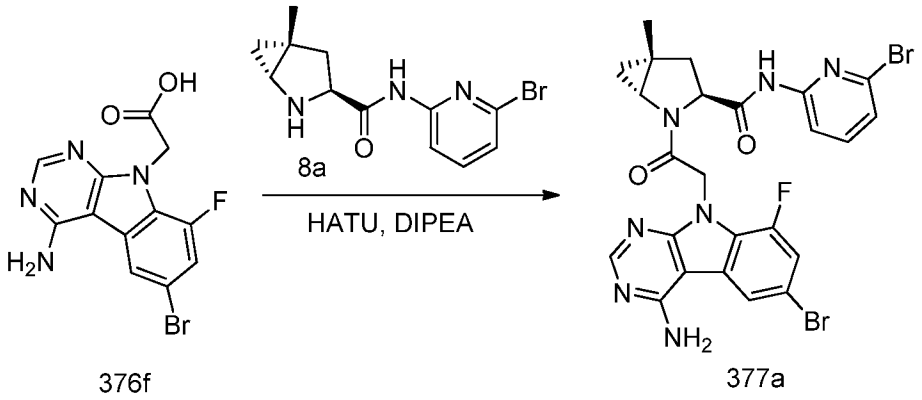
Стадия 5: Получение 2-(4-амино-6-бром-8-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**376f**)

Соединение **376f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-бром-8-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**376e**) (3,0 г, 7,59 ммоль) в ДХМ (50 мл) с применением TFA (12,77 мл, 166,99 ммоль) с получением соли TFA 2-(4-амино-6-бром-8-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**376f**) (3,5 г) в виде грязно-белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,64 (dd, J = 11,7, 1,6 Гц, 1H), 5,22 (d, J = 1,9 Гц, 2H).

Стадия 6: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-бром-8-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**376g**)

Соединение **376g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-бром-8-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**376f**) (85 мг, 0,15 ммоль) в DMF (8 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (57,3 мг, 0,180 ммоль), HATU (114 мг, 0,300 ммоль), DIPEA (0,131 мл, 0,750 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-бром-8-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**376g**) (52 мг, выход 58%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,32 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,08 – 7,92 (m, 1H), 7,79 – 7,56 (m, 2H), 7,39 – 7,22 (m, 1H), 5,76 (d, J = 17,7 Гц, 1H), 5,42 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 4,53 – 4,26 (m, 1H), 3,95 – 3,77 (m, 1H), 2,43 – 2,13 (m, 2H), 2,02 – 1,81 (m, 1H), 1,14 – 1,01 (m, 1H), 0,72 – 0,50 (m, 1H); МС (ЭР+): 602,00 и 604,00 (M+1).

Схема 377

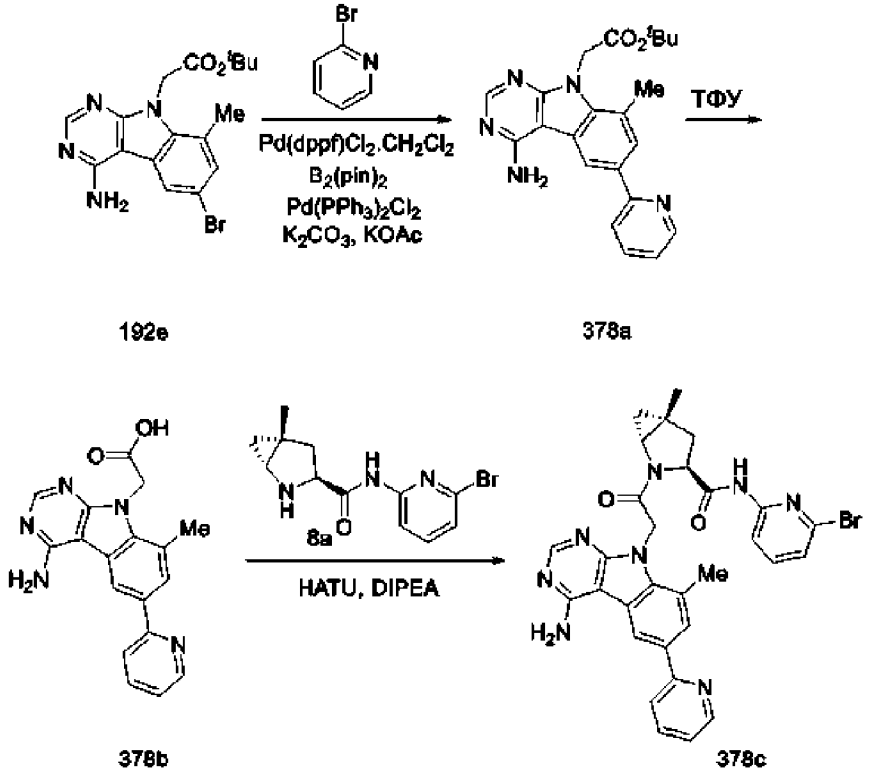


376f 377a

Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-бром-8-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**377a**)

Соединение **377a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-бром-8-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**376f**) (85 мг, 0,15 ммоль) в DMF (8 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (59,9 мг, 0,180 ммоль), HATU (114 мг, 0,300 ммоль), DIPEA (0,131 мл, 0,750 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-бром-8-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (**377a**) (84 мг, выход 91%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 8,70 – 8,49 (m, 4H, 2H D_2O способный к обмену), 8,05 – 7,96 (m, 1H), 7,78 – 7,55 (m, 2H), 7,37 – 7,23 (m, 1H), 5,72 (d, J = 17,5 Гц, 1H), 5,38 (d, J = 17,5 Гц, 1H), 4,43 – 4,32 (m, 1H), 3,13 – 2,98 (m, 1H), 2,61 – 2,32 (m, 1H), 2,17 – 1,76 (m, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,08 – 0,95 (m, 1H), 0,83 – 0,70 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -131,77; МС (ЭР+): 616,00 и 618,00 (M+1).

Схема 378



192e 378a

378b 378c

Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(пиридин-2-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**378c**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-6-(пиридин-2-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**378a**)

Смесь *трет*-бутил-2-(4-амино-6-бром-8-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**192e**) (300 мг, 0,767 ммоль), $B_2(pin)_2$ (292 мг, 1,150 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (62,6 мг, 0,077 ммоль), KOAc (226 мг, 2,300 ммоль) в безводном диоксане (15 мл) нагревали при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере азота. В эту смесь 2-бромпиридин (182 мг, 1,150 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (53,8 мг, 0,077 ммоль) и 3,3 М водный раствор K_2CO_3 (0,697 мл, 2,300 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и фильтровали. Фильтрат промывали с помощью H_2O (25 мл x 3), солевого раствора (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с применением колоночной флэш-хроматографии [гель SiO_2 (12 г), с элюированием с помощью DMA-80 в ДХМ из 0-20%] с получением *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-6-(пиридин-2-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**378a**) (60 мг, выход 20%) в виде желтого полутвердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,75 (d, *J* = 3,7 Гц, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,43 – 8,21 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,92 (t, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,32 (d, *J* = 6,6 Гц, 1H), 5,37 (s, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,44 (s, 9H); МС (ЭР+): 390 (M+1), (ЭР-): 388 (M-1).

Стадия 2: Получение 2-(4-амино-8-метил-6-(пиридин-2-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**378b**)

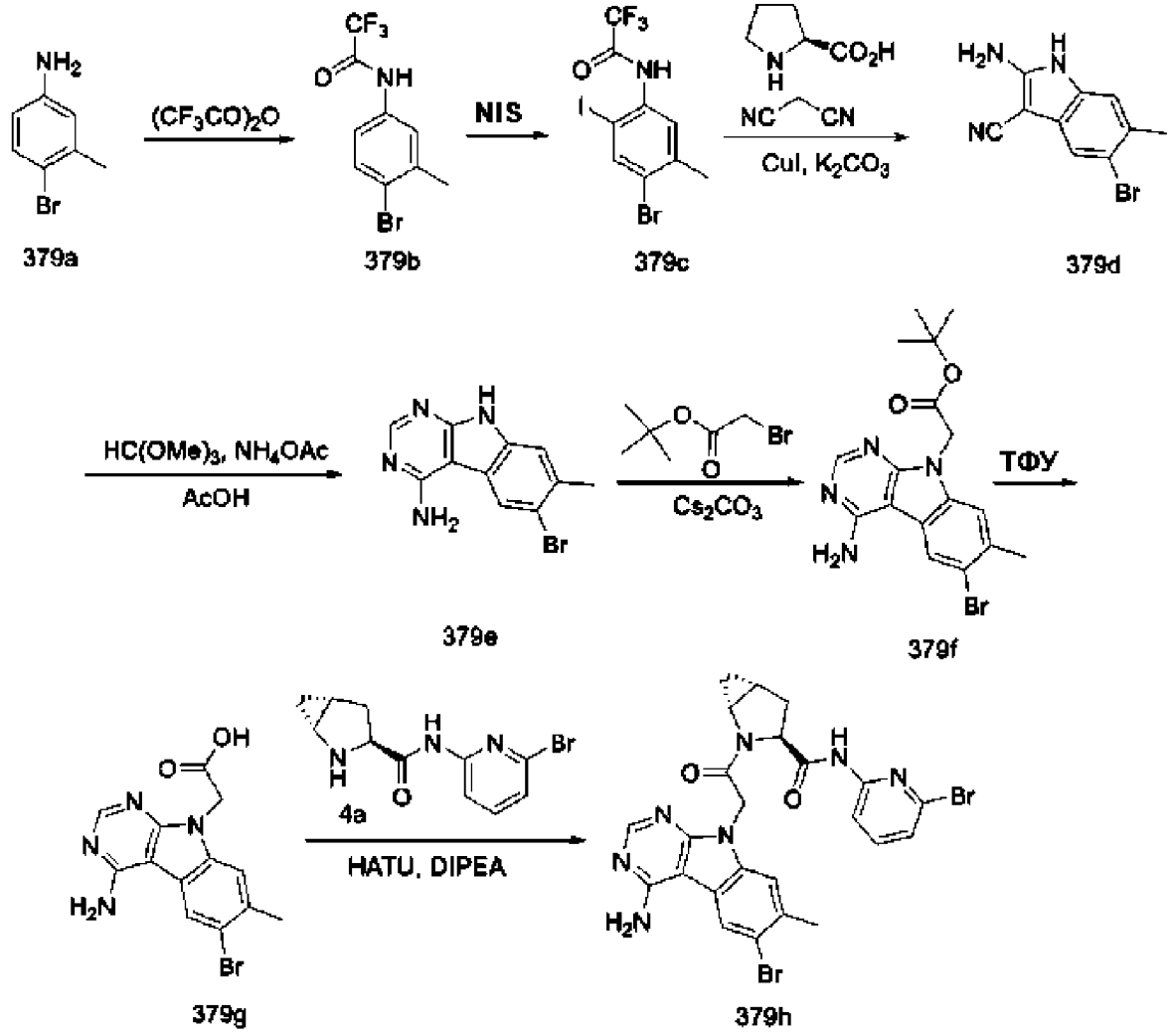
Соединение **378b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-8-метил-6-(пиридин-2-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**378a**) (60 мг, 0,154 ммоль) в ДХМ (5 мл) с применением TFA (176 мг, 1,541 ммоль) с получением после очистки, как указано на стадии 2 схемы 319, соли HCl 2-(4-амино-8-метил-6-(пиридин-2-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**378b**) (33 мг, выход 58%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,23 (s, 1H), 9,15 (bs, 2H), 8,81 (dd, *J* = 5,5, 1,7 Гц, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 8,38 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,84 – 7,66 (m, 1H), 5,52 (s, 2H), 2,79 (s, 3H); МС (ЭР+): 334 (M+1), (ЭР-): 332 (M-1).

Стадия 3: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(пиридин-2-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**378c**)

Соединение **378c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли HCl 2-(4-амино-8-метил-6-(пиридин-2-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**378b**) (30 мг, 0,081 ммоль) в DMF (5 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (32,4 мг, 0,097 ммоль), HATU (61,7 мг, 0,162 ммоль), DIPEA (0,071 мл, 0,406 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-метил-6-(пиридин-2-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**378c**) (32 мг, выход 65%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,84 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,95 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,80 – 8,74 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 8,24 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,70 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,66 – 7,58 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,94 (d, *J* = 18,0 Гц, 1H), 5,65 (d, *J* = 17,9 Гц, 1H), 4,40 (dd, *J* = 9,0, 6,2 Гц, 1H), 3,72 (dd, *J* = 5,5, 2,4 Гц, 1H), 2,79 (s, 3H),

2,56 – 2,42 (m, 1H), 1,99 (dd, *J* = 13,2, 6,0 Гц, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,08 – 0,99 (m, 1H), 0,89 – 0,83 (m, 1H); МС (ЭР+): 611,10 (M+1); (ЭС-): 609,10 (M-1).

Схема 379



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-бром-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**379h**)

Стадия 1: Получение N-(4-бром-3-метилфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**379b**)

Соединение **379b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 46, из 4-бром-3-метиланилина (**379a**) (15,0 г, 80,62 ммоль; № CAS 6933-10-4) в ДХМ (30 мл) с применением ангидрида трифторуксусной кислоты (25,40 г, 120,93 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 30 мин. Это обеспечило получение после обработки N-(4-бром-3-метилфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**379b**) (22,8 г) в виде коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,31 (s, 1H), 7,88 – 7,54 (m, 2H), 7,45 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 2,35 (s, 3H).

Стадия 2. Получение N-(4-бром-2-йод-5-метилфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**379c**)

В перемешиваемый раствор N-(4-бром-3-метилфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**379b**) (22,8 г, 80,83 ммоль) в ацетонитриле (228 мл) добавляли при к. т. NIS (18,18 г, 80,83 ммоль), трифлатную кислоту (0,6 г, 4,05 ммоль)

и перемешивали в течение ночи при к. т. Реакционную смесь гасили водой (250,0 мл), экстрагировали этилацетатом (2 X 250 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (150 мл), сушили, фильтровали и концентрировали с получением N-(4-бром-2-йод-5-метилфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**379c**) (31,4 г, выход 95%) в виде коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,29 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 2,31 (s, 3H).

Стадия 3. Получение 2-амино-5-бром-6-метил-1H-индол-3-карбонитрила (**379d**)

Соединение **379d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11 и стадии 2 схемы 374, из N-(4-бром-2-йод-5-метилфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**379c**) (10,0 г, 24,51 ммоль) в ДМСО (40,0 мл) с применением малононитрила (1,94 г, 29,41 ммоль), L-пролина (0,569 г, 4,92 ммоль), CuI (0,47 г, 2,45 ммоль), раствора K_2CO_3 (4,064 г, 29,41 ммоль) в воде (0,5 мл) с получением 2-амино-5-бром-6-метил-1H-индол-3-карбонитрила (**379d**) (4,0 г, выход 65%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 7,25 – 7,23 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,88 (s, 2H), 2,35 – 2,31 (m, 3H).

Стадия 4: Получение 6-бром-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**379e**)

Соединение **379e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 6, из 2-амино-5-бром-6-метил-1H-индол-3-карбонитрила (**379d**) (4,0 г, 15,99 ммоль) с применением триметилортоформиата (50,90 г, 479,7 ммоль), AcOH (4,80 г) и NH_4OAc (6,16 г, 79,96 ммоль) при 100°C в течение 16 ч. Это обеспечило получение после обработки соли AcOH 6-бром-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**379e**) (3,13 г, выход 58%) в виде серого твердого вещества; МС (ЭР+): 277,1 (M+1).

Стадия 5: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-6-бром-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**379f**)

Соединение **379f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 16 и стадии 4 схемы 374, из соли AcOH 6-бром-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**379e**) (3,13 г, 9,28 ммоль) в DMF (125,2 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (2,2 г, 11,29 ммоль), Cs_2CO_3 (7,35 г, 22,59 ммоль) с получением *трет*-бутил-2-(4-амино-6-бром-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**379f**) (1,32 г, выход 36%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,64 (s, 1H), 8,27 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,36 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,57 – 1,30 (m, 9H).

Стадия 6: Получение 2-(4-амино-6-бром-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**379g**)

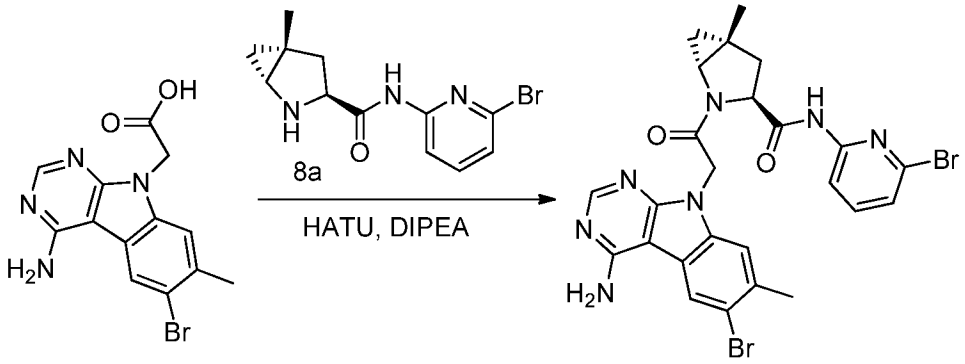
Соединение **379g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-бром-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**379f**) (1,3 г, 3,32 ммоль) в ДХМ (10 мл) с применением TFA (8,33 г, 73,10 ммоль) в ДХМ (15 мл) с получением соли TFA 2-(4-амино-6-бром-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**379g**) (1,35 г, выход 91%) в виде грязно-белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 2,45 (s, 3H).

Стадия 7: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-бром-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**379h**)

Соединение **379h** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-бром-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**379g**) (84 мг, 0,15 ммоль) в DMF (8 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (57,3 мг, 0,180 ммоль), HATU (114 мг, 0,300 ммоль), DIPEA (0,131 мл, 0,750 ммоль) и перемешиванием при к.

т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-бром-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**379h**) (45 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,48 (s, 3H, D_2O способный к обмену), 8,06 – 7,93 (m, 1H), 7,76 – 7,62 (m, 2H), 7,36 – 7,25 (m, 1H), 5,70 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 5,37 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,52 – 4,31 (m, 1H), 3,99 – 3,82 (m, 1H), 2,41 – 2,13 (m, 2H), 2,00 – 1,81 (m, 1H), 1,11 – 0,97 (m, 1H), 0,88 – 0,62 (m, 1H); МС (ЭР+): 598,00 (M+1); (ЭС-): 595,95 (M-1).

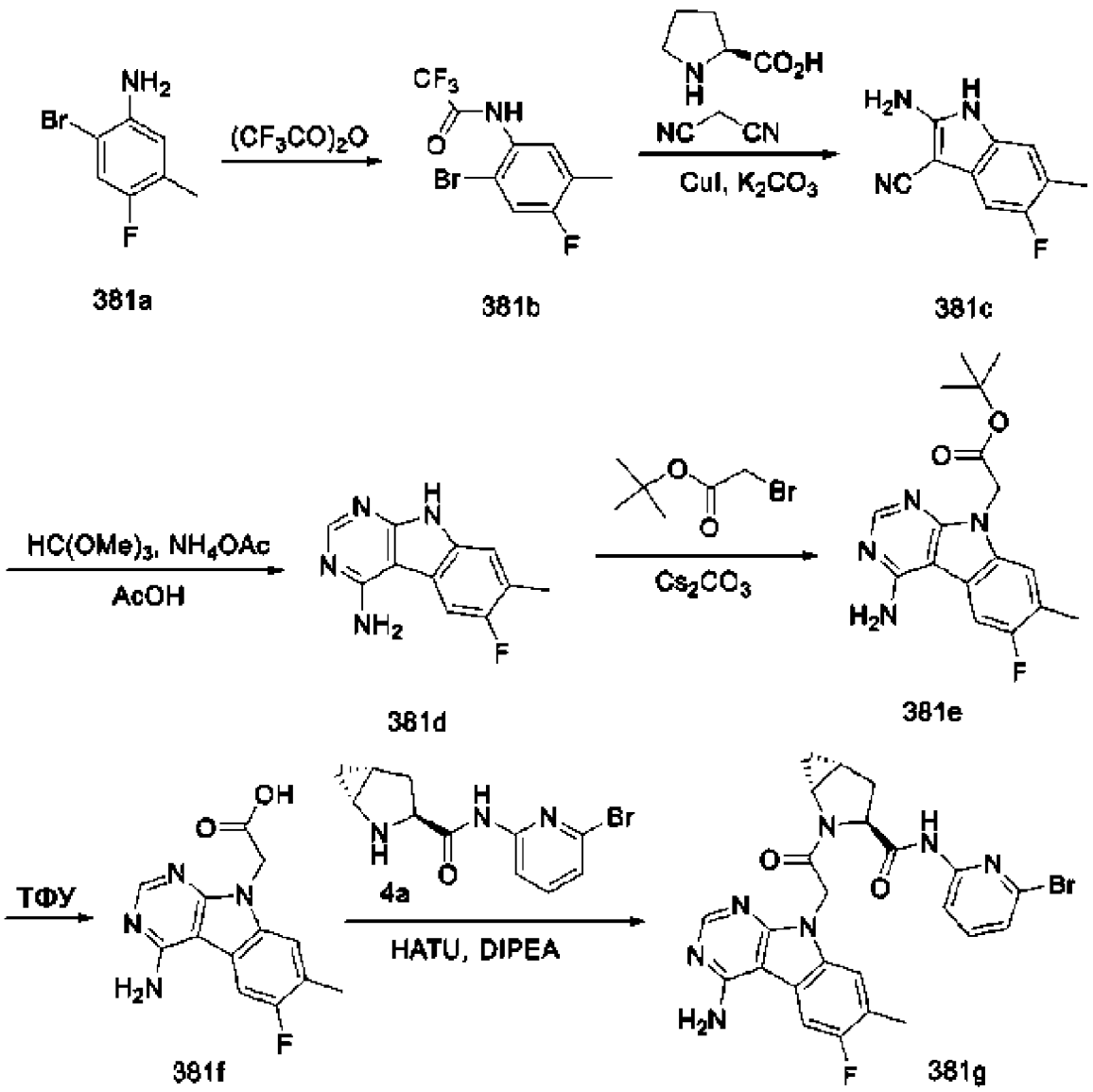
Схема 380



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-бром-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**380a**)

Соединение **380a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-бром-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**379g**) (84 мг, 0,15 ммоль) в DMF (8 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (59,9 мг, 0,180 ммоль), HATU (114 мг, 0,300 ммоль), DIPEA (0,131 мл, 0,750 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-бром-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**380a**) (73 мг, выход 79%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,76 (s, 1H, D2O способный к обмену), 8,80 (s, 1H), 8,70 – 8,47 (m, 3H, 2H D2O способный к обмену), 8,06 – 7,94 (m, 1H), 7,77 – 7,58 (m, 2H), 7,35 – 7,25 (m, 1H), 5,65 (d, J = 17,2, 3,8 Гц, 1H), 5,31 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 4,42 – 4,30 (m, 1H), 3,70 – 3,61 (m, 1H), 2,65 – 2,33 (m, 4H), 2,09 – 1,89 (m, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,07 – 0,87 (m, 2H); МС (ЭР+): 612,00 (M+1); (ЭС-): 609,90 (M-1).

Схема 381



381a 381b 381c

381d 381e

381f 381g

Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-фтор-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**381g**)

Стадия 1: Получение N-(2-бром-4-фтор-5-метилфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**381b**)

Соединение **381b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 46, из 2-бром-4-фтор-5-метиланилина (**381a**) (4,0 г, 19,60 ммоль; № CAS 1065076-39-2) в ДХМ (20 мл) с применением ангидрида трифторуксусной кислоты (6,17 г, 29,40 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 1 ч. Это обеспечило получение после обработки N-(2-бром-4-фтор-5-метилфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**381b**) (6,25 г) в виде светло-фиолетового твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,26 (s, 1H), 7,66 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 2,22 (d, J = 2,1 Гц, 3H).

Стадия 2: Получение 2-амино-5-фтор-6-метил-1H-индол-3-карбонитрила (**381c**)

Соединение **381c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11 и стадии 2 схемы 374, из N-(2-бром-4-фтор-5-метилфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**381b**) (6,25 г, 20,83 ммоль) в ДМСО (16 мл) с применением малононитрила (1,65 г, 24,99 ммоль), L-пролина (0,48 г, 4,16 ммоль), CuI (0,40 г, 2,08 ммоль), раствора K_2CO_3 (5,75 г, 41,64 ммоль) в воде (16 мл) с получением 2-амино-5-фтор-6-метил-1H-индол-3-

карбонитрила (**381c**) (1,4 г, выход 36%) в виде серого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,64 (s, 1H), 6,97 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 6,77 (s, 2H), 2,21 (d, J = 2,2 Гц, 3H).

Стадия 3: Получение 6-фтор-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**381d**)

Соединение **381d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 6 и стадии 3 схемы 374, из 2-амино-5-фтор-6-метил-1H-индол-3-карбонитрила (**381c**) (1,35 г, 7,14 ммоль) с применением триметилортоформиата (22,69 г, 213,9 ммоль), AcOH (2,03 мл) NH_4OAc (2,75 г, 35,67 ммоль) с получением соли AcOH 6-фтор-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**381d**) (1,0 г, выход 65%) в виде серого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,77 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 7,16 (s, 2H), 2,37 (d, J = 2,2 Гц, 3H).

Стадия 4: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-6-фтор-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**381e**)

Соединение **381e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 16 и стадии 2 схемы 374, из соли AcOH 6-фтор-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**381d**) (1,0 г, 3,82 ммоль) в DMF (40 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,745 г, 3,82 ммоль), Cs_2CO_3 (2,49 г, 7,65 ммоль) с получением *трет*-бутил-2-(4-амино-6-фтор-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**381e**) (1,21 г, выход 80%) в виде грязно-белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (s, 1H), 8,21 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,29 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 2,39 (d, J = 2,2 Гц, 3H), 1,40 (s, 9H).

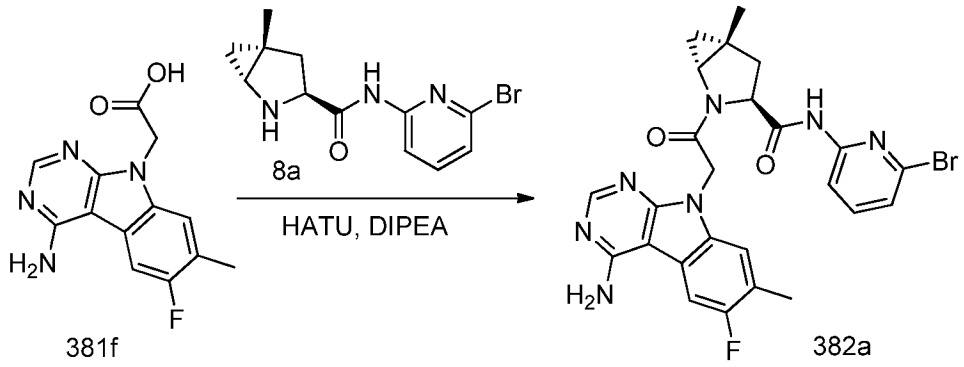
Стадия 5: Получение 2-(4-амино-6-фтор-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**381f**)

Соединение **381f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-фтор-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**381e**) (1,44 г, 4,36 ммоль) в ДХМ (6 мл) с применением TFA (10,93 г, 95,90 ммоль) в ДХМ (18 мл) с получением соли TFA 2-(4-амино-6-фтор-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**381f**) (1,62 г, выход 96%) в виде грязно-белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,71 (s, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,37 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,42 (d, J = 2,2 Гц, 3H).

Стадия 6: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-фтор-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**381g**)

Соединение **381g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-фтор-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**381f**) (75 мг, 0,15 ммоль) в DMF (8 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (57,3 мг, 0,180 ммоль), HATU (114 мг, 0,300 ммоль), DIPEA (0,131 мл, 0,750 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 22 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-фтор-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**381g**) (36 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,41 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 5,73 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,39 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,42 (dd, J = 9,1, 5,6 Гц, 1H), 3,97 – 3,83 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,39 – 2,16 (m, 2H), 1,99 – 1,85 (m, 1H), 1,13 – 1,00 (m, 1H), 0,84 – 0,75 (m, 1H); МС (ЭР+): 538,1 (M+1); (ЭС-): 536,0 (M-1).

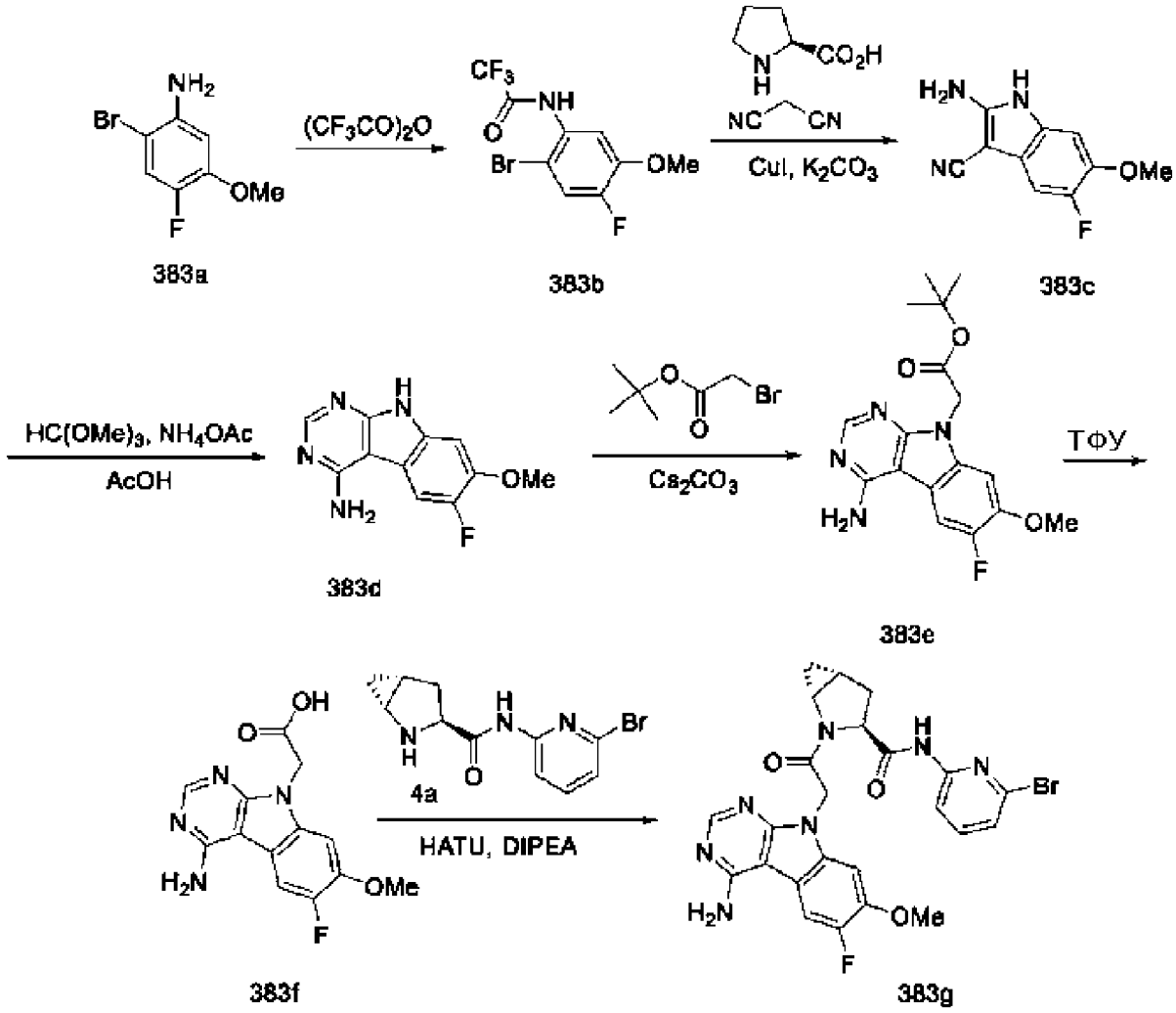
Схема 382



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-фтор-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**382a**)

Соединение **382a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-фтор-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**381f**) (75 мг, 0,15 ммоль) в DMF (8 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (59,9 мг, 0,180 ммоль), HATU (114 мг, 0,3 ммоль), DIPEA (0,131 мл, 0,750 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-фтор-7-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**382a**) (77 мг, выход 93%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 8,67 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,60 (s, 1H), 8,41 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,69 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,34 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,42 – 4,31 (m, 1H), 3,67 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 2,47 – 2,43 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,04 – 1,91 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,06 – 0,87 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -123,40; МС (ЭР+): 552,10 (M+1); (ЭС-): 550,0 (M-1).

Схема 383



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-фтор-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**383g**)

Стадия 1: Получение N-(2-бром-4-фтор-5-метоксифенил)-2,2,2-трифторацетамида (**383b**)

Соединение **383b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 46, из 2-бром-4-фтор-5-метоксианилина (**383a**) (5,0 г, 22,72 ммоль; № CAS 420786-92-1) в ДХМ (50 мл) с применением ангидрида трифторуксусной кислоты (4,80 мл, 34,08 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 1 ч. Это обеспечило получение после обработки N-(2-бром-4-фтор-5-метоксифенил)-2,2,2-трифторацетамида (**383b**) (7,0 г, выход 97%) в виде светло-пурпурного твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,29 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 10,8, 1,2 Гц, 1H), 7,34 (dd, J = 8,5, 1,2 Гц, 1H), 3,84 (d, J = 1,3 Гц, 3H).

Стадия 2: Получение 2-амино-5-фтор-6-метокси-1H-индол-3-карбонитрила (**383c**)

Соединение **383c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11 и стадии 2 схемы 374, из N-(2-бром-4-фтор-5-метоксифенил)-2,2,2-трифторацетамида (**383b**) (6,5 г, 20,57 ммоль) в ДМСО (26 мл) с применением малононитрила (1,63 г, 24,67 ммоль), L-пролина (0,47 г, 4,11 ммоль), CuI (0,39 г, 2,05 ммоль), раствора K_2CO_3 (4,26 г, 30,84 ммоль) в воде (6,5 мл) с получением 2-амино-5-фтор-6-метокси-1H-индол-3-карбонитрила (**383c**) (1,42 г, выход 34%) в виде черного твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,58 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,91 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 6,68 (s, 2H), 3,78 (s, 3H).

Стадия 3: Получение 6-фтор-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**383d**)

Соединение **383d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 6 и стадии 3 схемы 374, из 2-амино-5-фтор-6-метокси-1H-индол-3-карбонитрила (**383c**) (1,48 г, 7,21 ммоль) с применением триметилортоформиата (23,67 мл, 216,3 ммоль), AcOH (2,06 мл, 36,05 ммоль), NH_4OAc (2,78 г, 36,05 ммоль) с получением 6-фтор-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**383d**) (1,20 г, выход 72%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,80 (s, 1H), 8,40 – 8,10 (m, 2H), 7,22-6,98 (m, 3H), 3,91 (s, 3H).

Стадия 4: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-6-фтор-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**383e**)

Соединение **383e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 16 и стадии 4 схемы 374, из 6-фтор-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**383d**) (1,20 г, 5,17 ммоль,) в DMF (48 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (0,95 мл, 6,19 ммоль), Cs_2CO_3 (3,86 г, 11,35 ммоль) с получением *трет*-бутил-2-(4-амино-6-фтор-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**383e**) (0,95 г, выход 53%) в виде грязно-белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,22 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,40 (s, 10H).

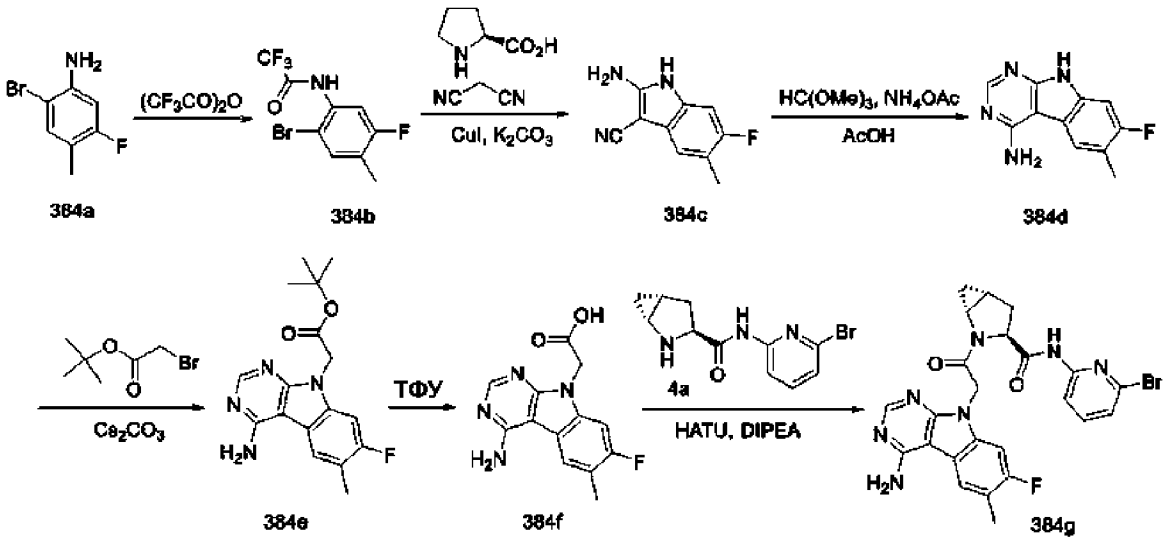
Стадия 5: Получение 2-(4-амино-6-фтор-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**383f**)

Соединение **383f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-фтор-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**383e**) (0,95 г, 2,74 ммоль) в ДХМ (4,75 мл) с применением TFA (4,62 мл, 60,28 ммоль) в ДХМ (10,45 мл) с получением соли TFA 2-(4-амино-6-фтор-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**383f**) (1,10 г, выход 99,2%) в виде грязно-белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,62 – 8,51 (m, 3H), 8,47 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,96 (s, 3H).

Стадия 6: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-фтор-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**383g**)

Соединение **383g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-фтор-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**383f**) (78 мг, 0,15 ммоль) в DMF (8 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (57,3 мг, 0,180 ммоль), HATU (114 мг, 0,300 ммоль), DIPEA (0,131 мл, 0,750 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-фтор-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**383g**) (36 мг, выход 43%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,72 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,52 – 8,43 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,00 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,72 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,46 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,48 – 4,37 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,93 – 3,82 (m, 1H), 2,40 – 2,13 (m, 2H), 2,00 – 1,83 (m, 1H), 1,15 – 0,96 (m, 1H), 0,85 – 0,66 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -140,13; МС (ЭР+):554,10 (M+1); (ES-):552,0 (M-1).

Схема 384



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-фтор-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**384g**)

Стадия 1: Получение N-(2-бром-5-фтор-4-метилфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**384b**)

Соединение **384b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 46, из 2-бром-5-фтор-4-метиланилина (**384a**) (3,0 г, 14,70 ммоль; № CAS 202865-78-9) в ДХМ (30 мл) с применением ангидрида трифторуксусной кислоты (4,63 г, 22,05 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 1 ч. Это обеспечило получение после обработки N-(2-бром-5-фтор-4-метилфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**384b**) (3,5 г, выход 79%) в виде темно-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,33 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 2,26 (d, J = 2,0 Гц, 3H).

Стадия 2: Получение 2-амино-6-фтор-5-метил-1H-индол-3-карбонитрила (**384c**)

Соединение **384c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11 и стадии 2 схемы 374, из N-(2-бром-5-фтор-4-метилфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**384b**) (5,0 г, 16,66 ммоль) в ДМСО (15 мл) с применением малононитрила (1,32 г, 19,98 ммоль), L-пролина (0,38 г, 3,32 ммоль), CuI (0,31 г, 1,66 ммоль), раствора K_2CO_3 (4,60 г, 33,35 ммоль) в воде (15 мл) с получением 2-амино-6-фтор-5-метил-1H-индол-3-карбонитрила (**384c**) (1,5 г, выход 48%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,62 (s, 1H), 6,96 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 6,73 (s, 2H), 2,22 (s, 3H).

Стадия 3: Получение 7-фтор-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**384d**)

Соединение **384d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 6 и стадии 3 схемы 374, из 2-амино-6-фтор-5-метил-1H-индол-3-карбонитрила (**384c**) (1,5 г, 7,93 ммоль) с применением триметилортоформиата (25,24 г, 237,85 ммоль), AcOH (7,5 мл), NH_4OAc (3,05 г, 39,65 ммоль) с получением 7-фтор-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**384d**) (1,2 г, выход 70%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Стадия 4: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-7-фтор-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**384e**)

Соединение **384e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 16 и стадии 4 схемы 374, из 7-фтор-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**384d**) (1,2 г, 5,55 ммоль) в DMF (36,0 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (1,07 г, 5,55 ммоль), Cs_2CO_3 (3,60 г, 11,09 ммоль) с получением *трет*-бутил-2-(4-

амино-7-фтор-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**384e**) (500,0 мг, выход 27%) в виде грязно-белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30 – 8,24 (m, 2H), 7,47 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 7,25 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 2,37 (d, J = 2,2 Гц, 3H), 1,40 (s, 9H).

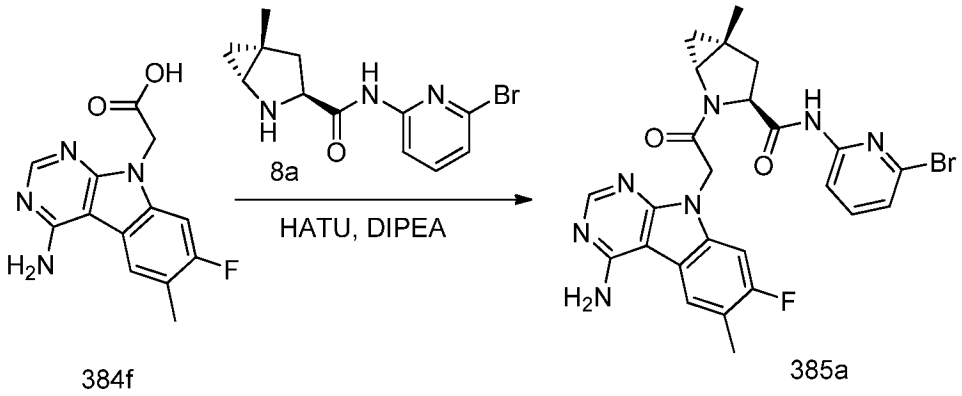
Стадия 5: Получение 2-(4-амино-7-фтор-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**384f**)

Соединение **384f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-7-фтор-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**384e**) (700,0 мг, 2,12 ммоль) в ДХМ (7,0 мл) с применением TFA (5,31 г, 46,6 ммоль) в ДХМ (10 мл) с получением соли TFA 2-(4-амино-7-фтор-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**384f**) (590,0 мг, выход 72%) в виде грязно-белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,52 (s, 1H), 8,47 – 8,29 (m, 3H), 7,70 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,40 (d, J = 2,1 Гц, 3H).

Стадия 6: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-фтор-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**384g**)

Соединение **384g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-7-фтор-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**384f**) (75 мг, 0,15 ммоль) в DMF (8 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (57,3 мг, 0,180 ммоль), HATU (114 мг, 0,300 ммоль), DIPEA (97 мг, 0,750 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-фтор-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**384g**) (50 мг, выход 62%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,55 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,46 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,73 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,37 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,42 (dd, J = 9,0, 5,6 Гц, 1H), 3,92 – 3,83 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,37 – 2,14 (m, 2H), 1,98 – 1,84 (m, 1H), 1,13 – 0,97 (m, 1H), 0,85 – 0,74 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -117,36; МС (ЭР+): 538,10 (M+1); (ЭС-): 536,10 (M-1).

Схема 385

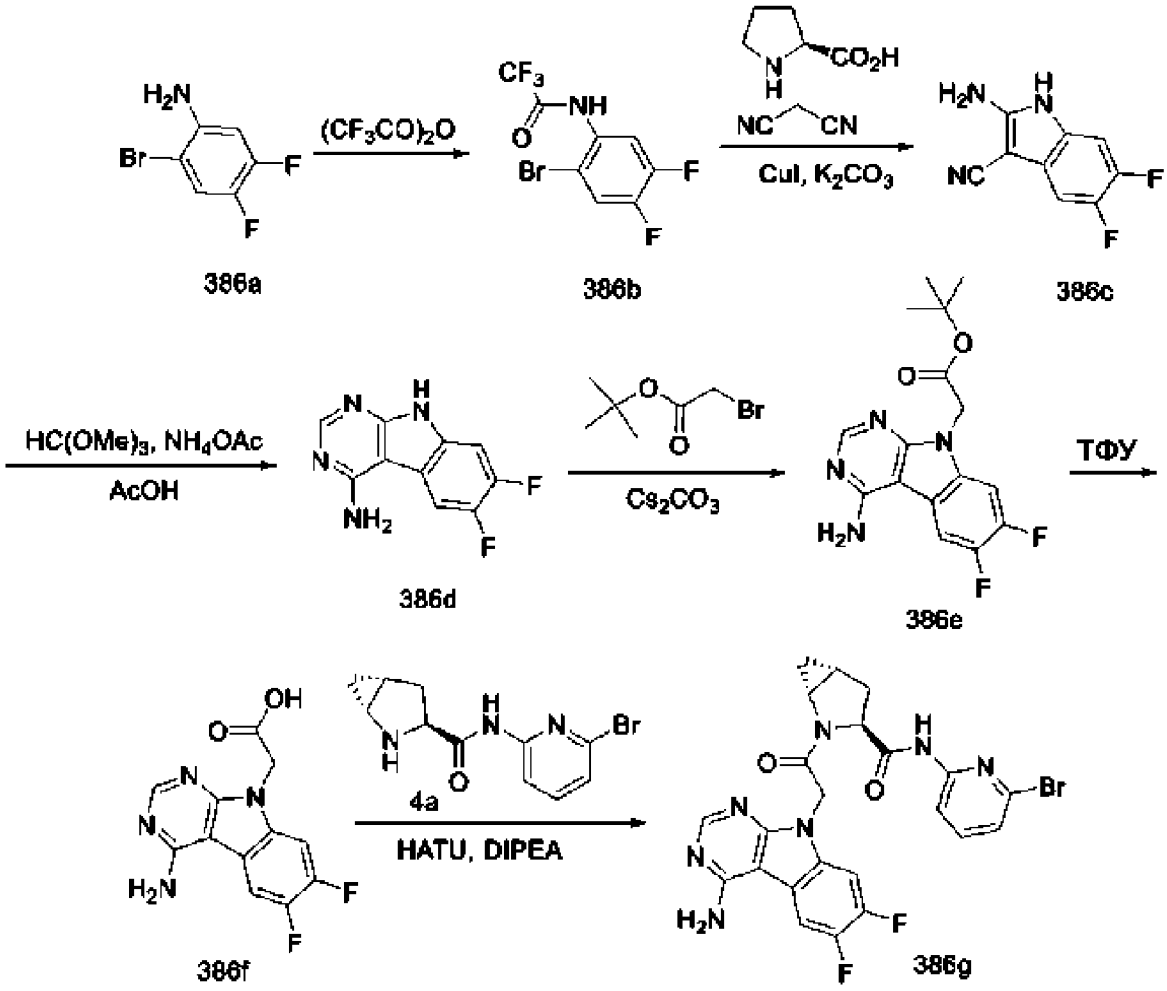


Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-фтор-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**385a**)

Соединение **385a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-7-фтор-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**384f**) (75 мг, 0,15 ммоль) в DMF (8 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-

карбоксамида (**8a**) (60 мг, 0,180 ммоль), HATU (114 мг, 0,300 ммоль), DIPEA (97 мг, 0,750 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-7-фтор-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (**385a**) (75 мг, выход 82%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 8,71 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,61 (s, 1H), 8,48 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,69 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,69 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,32 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,37 (dd, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,71 – 3,63 (m, 1H), 2,47 – 2,41 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,97 (dd, J = 13,3, 5,8 Гц, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,06 – 0,89 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -116,70; МС (ЭР+): 552,10 (M+1); (ЭС-): 550,0 (M-1).

Схема 386



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6,7-дифтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**386g**)

Стадия 1: Получение N-(2-бром-4,5-дифторфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**386b**)

Соединение **386b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 46, из 2-бром-4,5-дифторанилина (**386a**) (3,0 г, 14,70 ммоль; № CAS 64695-79-0) в ДХМ (30 мл) с применением ангидрида трифторуксусной кислоты (4,54 г, 21,62 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 1 ч. Это обеспечило получение после обработки N-(2-бром-4,5-дифторфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**386b**) (3,5 г, выход 79%) в

виде темно-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,43 (s, 1H), 8,11 – 7,98 (m, 1H), 7,78 (dd, J = 11,2, 7,9 Гц, 1H).

Стадия 2: Получение 2-амино-5,6-дифтор-1H-индол-3-карбонитрила (**386c**)

Соединение **386c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11 и стадии 2 схемы 374, из N-(2-бром-4,5-дифторфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**386b**) (4,5 г, 14,80 ммоль) в ДМСО (13,5 мл) с применением малононитрила (1,17 г, 17,71 ммоль), L-пролина (0,34 г, 2,95 ммоль), CuI (0,28 г, 1,47 ммоль), раствора K_2CO_3 (4,09 г, 29,60 ммоль) в воде (13,5 мл) с получением 2-амино-5,6-дифтор-1H-индол-3-карбонитрила (**386c**) (1,4 г, выход 49%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,80 (s, 1H), 7,12 (ddd, J = 20,0, 10,9, 7,3 Гц, 2H), 6,93 (s, 2H).

Стадия 3: Получение 6,7-дифтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**386d**)

Соединение **386d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 6 и стадии 3 схемы 374, из 2-амино-5,6-дифтор-1H-индол-3-карбонитрила (**386c**) (1,4 г, 7,25 ммоль) с применением триметилортоформиата (23,07 г, 217,43 ммоль), AcOH (7 мл), NH_4OAc (2,79 г, 36,23 ммоль) с получением 6,7-дифтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**386d**) (500 мг, выход 32%) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 4: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-6,7-дифтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**386e**)

Соединение **386e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 16 и стадии 4 схемы 374, из 6,7-дифтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**386d**) (500 мг, 2,27 ммоль) в DMF (6,5 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (443,0 мг, 2,27 ммоль), Cs_2CO_3 (1,48 г, 4,54 ммоль) с получением *трет*-бутил-2-(4-амино-6,7-дифтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**386e**) (220,0 мг, выход 29%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Стадия 5: Получение 2-(4-амино-6,7-дифтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**386f**)

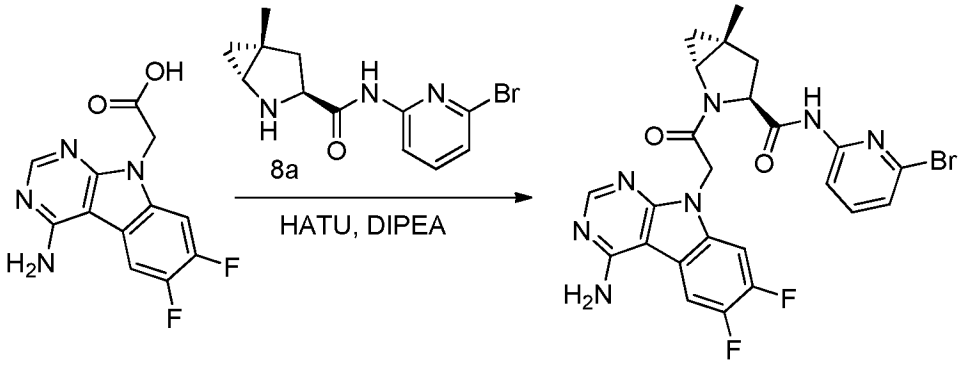
Соединение **386f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6,7-дифтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**386e**) (500,0 мг, 1,50 ммоль) в ДХМ (5,0 мл) с применением TFA (3,75 г, 32,90 ммоль) в ДХМ (10 мл) с получением соли TFA 2-(4-амино-6,7-дифтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**386f**) (360,0 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (dd, J = 11,5, 7,9 Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,99 (dd, J = 11,3, 6,9 Гц, 1H), 5,20 (s, 2H).

Стадия 6: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6,7-дифтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**386g**)

Соединение **386g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6,7-дифтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**386f**) (76 мг, 0,15 ммоль) в DMF (8 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (52 мг, 0,180 ммоль), HATU (114 мг, 0,300 ммоль), DIPEA (97 мг, 0,750 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6,7-дифтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**386g**) (57 мг, выход 64%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 8,82 – 8,54 (m, 4H, 2H способный к обмену), 8,06 – 7,87 (m, 2H), 7,70 (t, J

= 7,9 Гц, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,76 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 5,39 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 4,42 (dd, *J* = 9,0, 5,5 Гц, 1H), 3,94 – 3,83 (m, 1H), 2,41 – 2,11 (m, 2H), 2,00 – 1,82 (m, 1H), 1,14 – 0,99 (m, 1H), 0,90 – 0,74 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -138,00, -144,42; МС (ЭР+): 542,10 (M+1); (ЭС-): 540,0 (M-1).

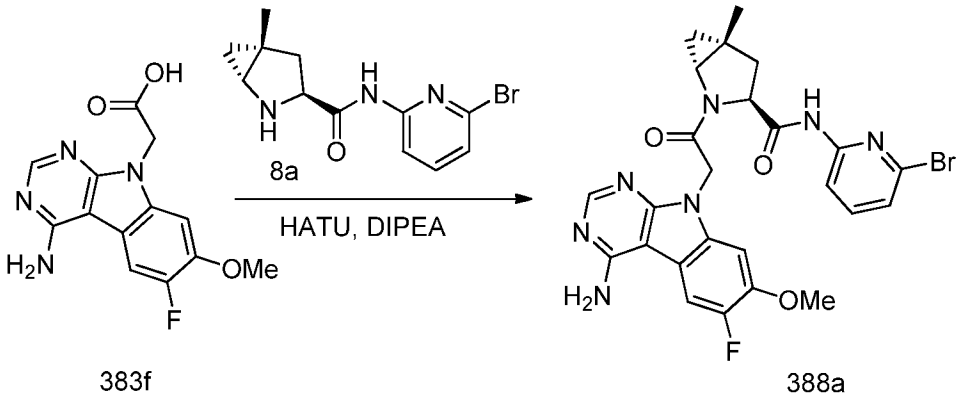
Схема 387



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6,7-дифтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**387a**)

Соединение **387a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6,7-дифтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**386f**) (76 мг, 0,15 ммоль) в DMF (8 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (60 мг, 0,180 ммоль), HATU (114 мг, 0,300 ммоль), DIPEA (97 мг, 0,750 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6,7-дифтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (**387a**) (55 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 8,76 – 8,63 (m, 1H), 8,62 – 8,50 (m, 3H, 2H D_2O способный к обмену), 8,01 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,93 (dd, *J* = 11,2, 6,9 Гц, 1H), 7,71 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,71 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 5,34 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 4,38 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 3,71 – 3,62 (m, 1H), 2,51 – 2,39 (m, 1H), 1,99 (dd, *J* = 13,1, 5,8 Гц, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,08 – 0,90 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -138,26, -144,69; МС (ЭР+): 556,10 (M+1); (ЭС-): 554,0 (M-1).

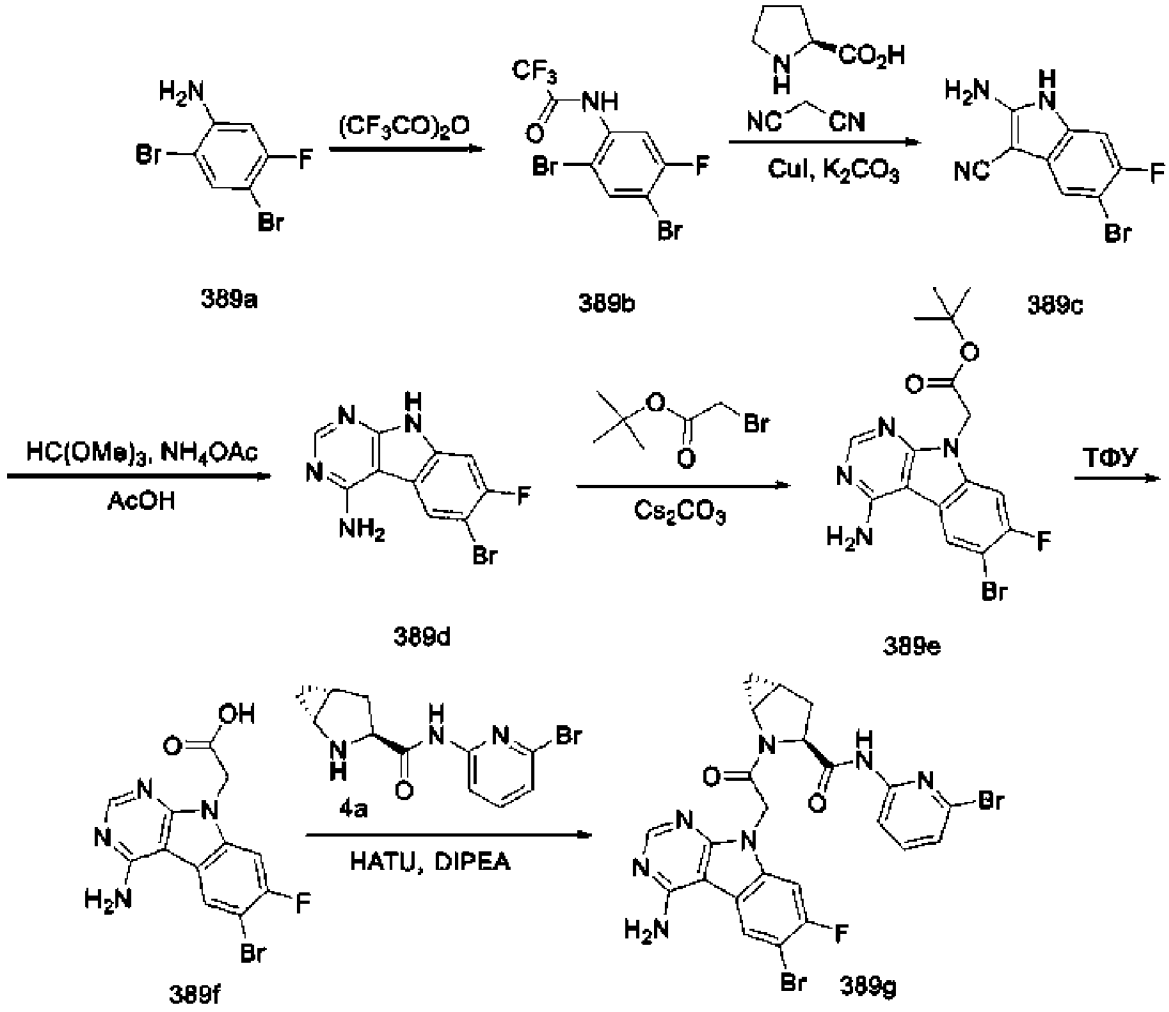
Схема 388



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-фтор-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**388a**)

Соединение **388a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-фтор-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**383f**) (78 мг, 0,15 ммоль) в DMF (8 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (59,9 мг, 0,180 ммоль), HATU (114 мг, 0,300 ммоль), DIPEA (0,131 мл, 0,750 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-фтор-7-метокси-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**388a**) (40 мг, выход 47%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,71 (s, 1H), 8,65 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,58 (s, 1H), 8,50 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,70 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,42 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 4,37 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,72 – 3,66 (m, 1H), 2,52 – 2,42 (m, 1H), 2,00 (dd, J = 13,4, 5,9 Гц, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,06 – 0,87 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -139,92; МС (ЭР+): 568,10 (M+1); (ЭС-): 566,0 (M-1).

Схема 389



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-бром-7-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**389g**)

Стадия 1: Получение N-(2,4-дибром-5-фторфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**389b**)

Соединение **389b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 46, из 2,4-дибром-5-фторанилина (**389a**)(5 г, 18,59 ммоль; № CAS 1000578-04-0) в ДХМ (25 мл) с применением ангидрида

трифторуксусной кислоты (5,86 г, 27,89 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 1 ч. Это обеспечило получение после обработки N-(2,4-дибром-5-фторфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**389b**) (6,4 г, выход 94%) в виде грязно-белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,47 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 7,1, 2,1 Гц, 1H), 7,69 (dd, J = 9,2, 2,0 Гц, 1H).

Стадия 2: Получение 2-амино-5-бром-6-фтор-1H-индол-3-карбонитрила (**389c**)

Соединение **389c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11 и стадии 2 схемы 374, из N-(2,4-дибром-5-фторфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**389b**) (6,4 г, 17,54 ммоль) в ДМСО (20 мл) с применением малононитрила (1,39 г, 21,046 ммоль), L-пролина (0,404 г, 3,51 ммоль), CuI (0,334 г, 1,75 ммоль), раствора K_2CO_3 (3,647 г, 26,31 ммоль) в DMW (6,4 мл) с получением 2-амино-5-бром-6-фтор-1H-индол-3-карбонитрила (**389c**) (1,7 г, выход 38%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,93 (s, 1H), 7,27 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,01 (s, 2H).

Стадия 3: Получение 6-бром-7-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**389d**)

Соединение **389d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 6 и стадии 3 схемы 374, из 2-амино-5-бром-6-фтор-1H-индол-3-карбонитрил (**389c**) (1,8 г, 7,08 ммоль) с применением триметилортоформиата (22,55 г, 212,55 ммоль), AcOH (2,127 г, 35,425 ммоль), NH_4OAc (2,731 г, 35,425 ммоль) с получением 6-бром-7-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**389d**)(1,52 г, выход 76%) в виде коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,12 (s, 1H), 8,70 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,39 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,34 (s, 2H).

Стадия 4: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-6-бром-7-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**389e**)

Соединение **389e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 16 и стадии 4 схемы 374, из 6-бром-7-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**389d**) (1,5 г, 5,34 ммоль) в DMF (60 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (1,15 г, 5,87 ммоль), Cs_2CO_3 (3,65 г, 11,21 ммоль) с получением *трет*-бутил-2-(4-амино-6-бром-7-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**389e**) (1,5 г, выход 71%) в виде коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,78 – 8,72 (m, 1H), 8,30 (d, J= 1,0 Гц, 1H), 7,82 – 7,76 (m, 1H), 7,46 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 1,42 – 1,37 (m, 9H).

Стадия 5: Получение 2-(4-амино-6-бром-7-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**389f**)

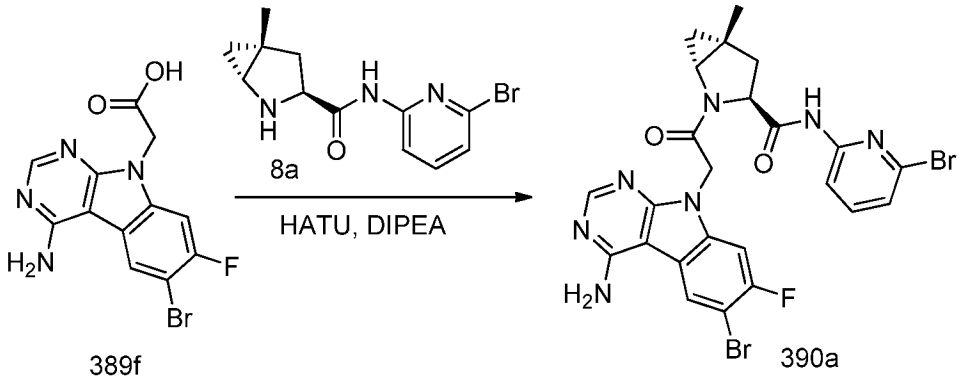
Соединение **389f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-6-бром-7-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**389e**) (1,5 г, 3,80 ммоль) в ДХМ (24 мл) с применением TFA (9,52 г, 83,50 ммоль) с получением соли TFA 2-(4-амино-6-бром-7-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**389f**) (1,8 г) в виде грязно-белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,86 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,95 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 5,20 (s, 2H).

Стадия 6: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-бром-7-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**389g**)

Соединение **389g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-бром-7-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**389f**) (85 мг, 0,15 ммоль) в DMF (8 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (57,3 мг, 0,180 ммоль), HATU (114 мг, 0,300 ммоль), DIPEA (97 мг, 0,75 ммоль) и перемешиванием при к. т. в

течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-бром-7-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**389g**) (62 мг, выход 69%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 8,88 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,28 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,00 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,71 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,35 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 4,41 (dd, J = 9,3, 5,5 Гц, 1H), 3,90 – 3,80 (m, 1H), 2,39 – 2,12 (m, 2H), 1,98 – 1,84 (m, 1H), 1,11 – 0,98 (m, 1H), 0,87 – 0,75 (m, 1H); МС (ЭР+): 601,90 (M+1).

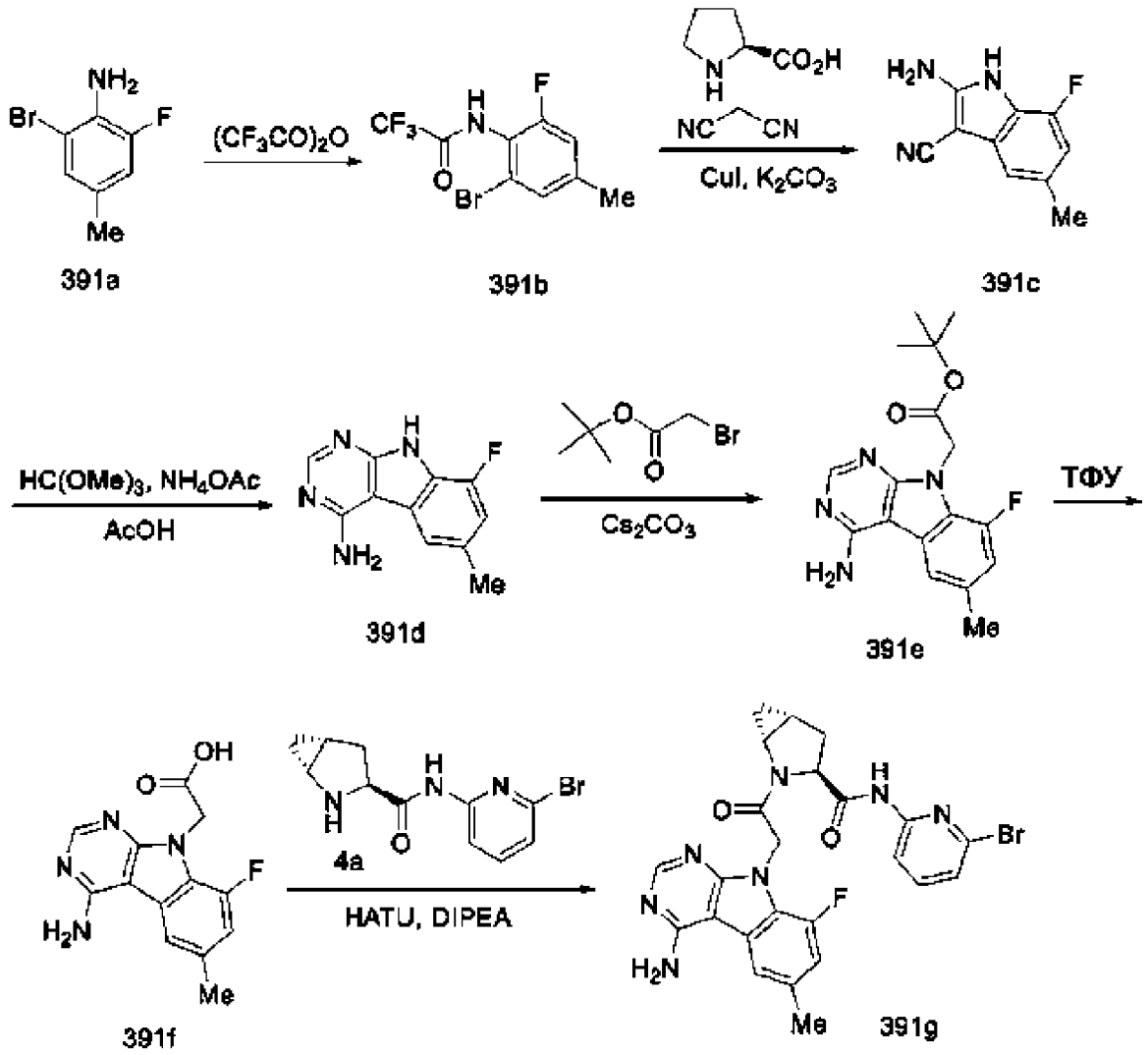
Схема 390



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-бром-7-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**390a**)

Соединение **390a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-6-бром-7-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**389f**) (85 мг, 0,15 ммоль) в DMF (8 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (60 мг, 0,180 ммоль), HATU (114 мг, 0,300 ммоль), DIPEA (97 мг, 0,750 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-6-бром-7-фтор-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**390a**) (85 мг, выход 84%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 8,89 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,35 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,68 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,31 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,42 – 4,27 (m, 1H), 3,68 – 3,61 (m, 1H), 2,49 – 2,40 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,04 – 0,90 (m, 2H); МС (ЭР+): 616,00 (M+1); (ЭС-): 613,85 (M-1).

Схема 391



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-фтор-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**391g**)

Стадия 1: Получение N-(2-бром-6-фтор-4-метилфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**391b**)

Соединение **391b** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 46, из 2-бром-6-фтор-4-метиланилина (**391a**) (5 г, 24,50 ммоль; № CAS 18349-09-2) в ДХМ (25 мл) с применением ангидрида трифторуксусной кислоты (7,72 г, 36,76 ммоль) в ДХМ (25 мл) и перемешиванием при к. т. в течение 1 ч. Это обеспечило получение после обработки N-(2-бром-6-фтор-4-метилфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**391b**) (6,8 г, выход 93%) в виде черного твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,35 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 – 7,24 (m, 1H), 2,35 (s, 3H).

Стадия 2: Получение 2-амино-7-фтор-5-метил-1H-индол-3-карбонитрила (**391c**)

Соединение **391c** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 11 и стадии 2 схемы 374, из N-(2-бром-6-фтор-4-метилфенил)-2,2,2-трифторацетамида (**391b**) (6,2 г, 20,66 ммоль) в ДМСО (19,3 мл) с применением малононитрила (1,64 г, 24,80 ммоль), L-пролина (0,476 г, 4,13 ммоль), CuI (0,393 г, 2,07 ммоль), раствора K_2CO_3 (4,28 г, 30,99 ммоль) в DMW (6,2 мл) с получением 2-амино-7-фтор-5-метил-1H-индол-3-

карбонитрила (**391c**) (1,55 г, выход 40%) в виде коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,16 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,68 (s, 2H), 6,63 – 6,53 (m, 1H), 2,31 (s, 3H).

Стадия 3: Получение 8-фтор-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**391d**)

Соединение **391d** получали согласно процедуре, указанной на стадии 1 схемы 6 и стадии 3 схемы 374, из 2-амино-7-фтор-5-метил-1H-индол-3-карбонитрила (**391c**) (1,6 г, 8,46 ммоль) с применением триметилортоформиата (26,92 г, 253,71 ммоль), AcOH (2,54 г, 42,29 ммоль), NH_4OAc (3,26 г, 42,29 ммоль) с получением 8-фтор-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**391d**) (1,45 г, выход 79%) в виде грязно-белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,19 (s, 1H), 8,26 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 8,03 – 7,93 (m, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,06 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 2,46 (s, 3H).

Стадия 4: Получение *трет*-бутил-2-(4-амино-8-фтор-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**391e**)

Соединение **391e** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 16 и стадии 4 схемы 374, из 8-фтор-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-амина (**391d**) (1,45 г, 6,71 ммоль) в DMF (58 мл) с применением *трет*-бутил-2-бромацетата (1,44 г, 7,38 ммоль), Cs_2CO_3 (4,588 г, 14,08 ммоль) с получением *трет*-бутил-2-(4-амино-8-фтор-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**391e**) (1,6 г, выход 72%) в виде грязно-белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30 (s, 1H), 8,08 – 8,01 (m, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,09 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 5,12 (d, J = 1,8 Гц, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

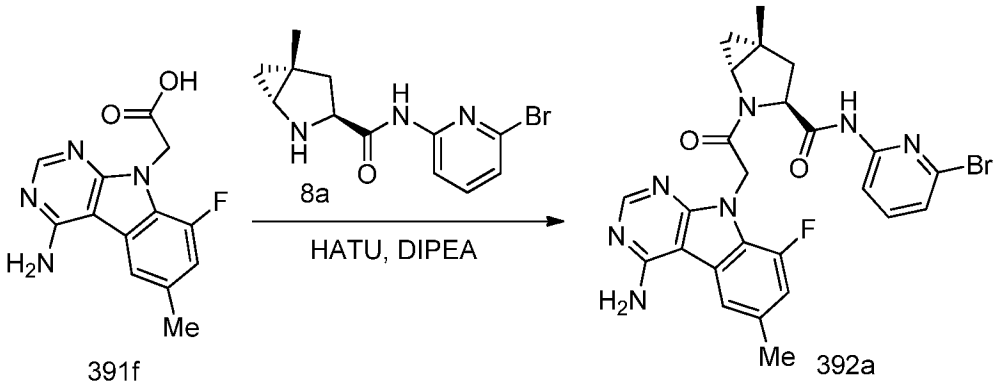
Стадия 5: Получение 2-(4-амино-8-фтор-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**391f**)

Соединение **391f** получали согласно процедуре, указанной на стадии 2 схемы 1, из *трет*-бутил-2-(4-амино-8-фтор-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетата (**391e**) (1,6 г, 4,84 ммоль) в ДХМ (25,6 мл) с применением TFA (12,15 г, 106,55 ммоль) с получением соли TFA 2-(4-амино-8-фтор-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**391f**) (1,85 г, выход 98%) в виде кремового твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,56 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 8,46 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,23 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 5,25 – 5,21 (m, 2H), 2,49 (s, 3H).

Стадия 6: Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-фтор-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**391g**)

Соединение **391g** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-фтор-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**391f**) (75 мг, 0,15 ммоль) в DMF (8 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**4a**) (57,3 мг, 0,180 ммоль), HATU (114 мг, 0,300 ммоль), DIPEA (97 мг, 0,750 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-фтор-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**391g**) (56 мг, выход 69%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,76 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,61 (s, 1H), 8,58 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,18 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 5,77 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,48 – 5,38 (m, 1H), 4,42 (dd, J = 9,1, 5,6 Гц, 1H), 3,91 – 3,81 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,39 – 2,14 (m, 2H), 2,02 – 1,83 (m, 1H), 1,16 – 0,97 (m, 1H), 0,68 – 0,53 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -135,24; МС (ЭР+): 538,10 (M+1); (ЭС-): 536,10 (M-1).

Схема 392



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-фтор-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**392a**)

Соединение **392a** получали согласно процедуре, указанной на стадии 3 схемы 1, из соли TFA 2-(4-амино-8-фтор-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)уксусной кислоты (**391f**) (75 мг, 0,15 ммоль) в DMF (8 мл) с применением соли HCl (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**8a**) (59,9 мг, 0,180 ммоль), HATU (114 мг, 0,300 ммоль), DIPEA (97 мг, 0,750 ммоль) и перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Это обеспечило получение после обработки и очистки, как описано на схеме 299, соли HCl (1R,3S,5R)-2-(2-(4-амино-8-фтор-6-метил-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**392a**) (31 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,76 (s, 1H, D_2O способный к обмену), 8,59 (s, 1H), 8,51 (s, 2H, D_2O способный к обмену), 8,17 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 5,72 (d, J = 17,5 Гц, 1H), 5,38 (d, J = 17,5 Гц, 1H), 4,37 (dd, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,64 (dd, J = 5,5, 2,3 Гц, 1H), 2,49 – 2,42 (m, 4H), 1,98 (dd, J = 13,3, 5,9 Гц, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,06 – 0,97 (m, 1H), 0,83 – 0,74 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -135,26; МС (ЭР+): 552,10 (M+1); (ЭС-): 549,95 (M-1).

Пример 393

Значение IC_{50} соединения (т. е. концентрация соединения, которая ингибирует 50% ферментной активности) рассчитывали в соответствии с процедурой, описанной в патента США 6653340 B1, например столбец 74 (включенного посредством ссылки).

В частности, соединения растворяли в исходном растворе ДМСО с концентрацией 10,0 или 100 мМ. Часть этого маточного раствора добавляли к буферу для анализа в конечном объеме 50 мкл. Контроли включали только буфер и растворы ферментов, к которым добавляли ДМСО. Субстрат добавляли в реакционные лунки немедленно или после инкубации при комнатной температуре. Скорости реакции измеряли спектрофотометрически по образованию продукта при 405 нм в течение 600 с. Измеряли фоновое поглощение при 690 нм и вычитали из поглощения при 405 нм для каждой лунки.

Скорость реакции для только одного фермента сравнивали со скоростью фермента в присутствии ингибитора и процент ингибирования рассчитывали, как показано ниже:

Процент ингибирования = [Скорость без ингибитора - Скорость с ингибитором) / (Скорость без ингибитора)] × 100

Эстеролитический анализ фактора D:

Для измерения активности фактора D и ингибирования активности фактора D использовали общепринятый эстеролитический анализ (Kam, C. M.; McRae, B. J.; Harper, J. W.; Niemann, M. A.; Volanakis,

J. E.; Powers, J. C. Human complement proteins D, C2, and B Active site mapping with peptide thioester substrates. J Biol. Chem. 1987, 262, 3444-3451). Для этого анализа использовали Z-Lys-SBzl, 1,29 мМ (Kim, S.; Narayana, S. V. L; Volanakis, J. E. Mutational analysis of the substrate binding site of human complement Factor D. Biochemistry. 1994, 33, 14393-14399.) использовали в качестве субстрата для фактора D (104 мМ). Гидролиз этого соединения с помощью фактора D высвобождает свободную сульфгидрильную группу, которая затем реагирует с 5,5'-дитиобис(2-нитробензойной кислотой) с образованием интенсивного желтого цвета (Habeeb, A. F. S. A. Reaction of protein sulfhydryl groups with Ellman's Reagent. Methods in Enzymol. 1976, 25, 457-464.). Анализы проводили в 96-луночных титрационных микропланшетах, а скорость гидролиза контролировали при 405 нм на планшет-ридере Biotek Synergy H1. О скорости гидролиза сообщали как об изменении в мОД/мин. Анализ проводили в 100 мМ HEPES, 500 мМ NaCl, pH 7,5, содержащем 10% ДМСО, в конечном объеме 50 мкл на лунку.

Рассчитывали IC_{50}, концентрацию соединения, которая ингибирует 50% ферментной активности. Соединения в примерах тестировали минимум три раза. В приведенной ниже таблице три символа «плюс» (+++) используются для обозначения соединений со значением IC_{50}, превышающим концентрацию 1 микромоль (> 1000 нМ); два (++) обозначают соединения со значением IC_{50} в концентрации от 1 до 0,1 микромоль (1000-100 нМ); один (+) обозначает соединения со значением IC_{50} в концентрации менее 0,1 микромоль (<100 нМ).

Таблица 1. Измеренное значение Ki (IC_{50}) для соединений.

Три (+++) используются для обозначения соединений со значением IC_{50} концентрацию 1 микромоль (> 1000 нМ); два (++) обозначают соединения со значением IC_{50} в концентрации от 1 до 0,1 микромоль (1000-100 нМ); один (+) обозначает соединения со значением IC_{50} в концентрации менее 0,1 микромоль (<100 нМ).

Соединение	IC_{50}	Соединение	IC_{50}	Соединение	IC_{50}
75d	+++	93a	++	106b	+++
76b	+++	94b	+++	112b	+
77b	+++	95c	+++	119a	++
78a	++	96e	+++	120c	+++
79a	++	97b	+++	121d	+++
80a	+	98b	++	122c	++
81a	+	99b	+++	123g	+++
82a	+++	100b	+++	118a	+++
83d	++	101b	++	117d	++
84a	++	102b	++	116b	++
85b	+++	103b	++	115e	++
86b	++	104a	+	114f	+
87f	+++	105b	++	113a	++
88f	+++	111b	++	66b	++
89b	++	107b	+++	124b	+++
90d	+++	108b	+++	68a	++
91a	+	109e	++	67c	++
92b	+++	110d	+++	65a	+

Соединение	IC_{50}	Соединение	IC_{50}	Соединение	IC_{50}
64a	+	144g	++	151a	++
130e	++	145a	++	152d	++
131e	++	146a	+++	1e	+
132d	+++	235a	+++	6e	+
133b	+	147a	+++	7b	+
20a	+	148d	++	21a	+
134b	+	19a	+	73a	+
135a	++	3b	+	74a	++
136a	+++	149b	++	153a	+++
137b	+	4b	+	27a	+
140a	+++	5e	++	25a	+
141a	+++	150d	++	26a	+
138d	++	69a	++	8b	+
139b	+	70a	++	28a	+
125d	++	2d	+++	10b	+
126f	++	71a	++	11f	+
142d	+++	72a	++	12a	+
143d	++	9a	+	127d	+++

5

Соединение	IC_{50}	Соединение	IC_{50}	Соединение	IC_{50}
128a	+++	50f	++	49c	+
154e	++	157a	++	58c	+
34e	+	158e	++	59c	+
13b	++	32f	+	17f	+
14a	+	43a	+	18a	+
15a	+	35f	+	31f	+
155f	+++	30f	+	60c	+
156e	++	47g	+	61a	+
45d	+	48d	+	129f	++
41f	+	38e	+	46g	++
37a	+	51g	+	62c	+
42a	+	52f	+	63d	+
16e	+	54g	+	53d	++
36e	+	44a	+	55a	+
39f	+	29f	+	56g	++
23f	+	22c	+++	57g	+
40a	+	22d	+++	159a	+
24a	+	33e	+	160a	+

5

Соединение	IC_{50}	Соединение	IC_{50}	Соединение	IC_{50}
171b	+	167a	+	204a	+
172a	+	168g	+	184g	+
173a	+	187c	+	185a	+
161a	+	188g	+	186a	+
174g	+++	195e	+	206c	++
175a	+++	198a	+	209b	+
176a	++	199a	+	210d	++
169f	+	200a	+	189g	+
177d	++	194a	+	193a	+
178d	++	201e	++	190a	+
162g	+	211e	++	191a	+
163g	+	212e	++	192g	+
164a	+	181a	+	196d	+
165a	+	182a	+	197c	+
170c	+	183a	+	214b	+
179d	+++	207b	+	213d	+
180e	++	208d	+	215g	+
166a	+	203a	+	216g	+

5

Соединение	IC_{50}	Соединение	IC_{50}	Соединение	IC_{50}
217a	+	224b	+++	271c	+
220a	++	225e	+	249a	+
202a	+	226c	+	252a	+
205c	+	219a	+	253a	+
221c	+	227c	+	254a	+
236f	+	228a	+	263c	+
237a	+	251f	++	272c	++
238g	+	233h	+	255c	+
239a	+	229c	+	256a	+
222a	+++	230a	+	273c	+
240g	+	231g	+	257g	+
241a	+	246b	+	258a	+
242g	+	247d	++	259d	++
243a	+	248d	+++	260a	+
244d	+	232a	+	261d	+
245a	+	234a	+	262a	+
218a	+	250b	+++	264a	+
223a	+	270a	+	265a	+

5

Соединение	IC_{50}
266b	+
267c	+
268b	+
269c	+
274g	+
275c	+
276g	+
277a	+
278g	+
279a	+
280g	+
281a	+
282a	+
283g	+
284a	+
285g	+
286a	+
287a	+

Соединение	IC_{50}
288c	+
289a	+
290g	+
291a	+
292a	+
293a	++
293b	+
294c	+++
295a	+
296a	+
297d	+
298c	+
299a	+
300a	+
301a	+
302a	+
303a	+

Соединение	IC_{50}	Соединение	IC_{50}	Соединение	IC_{50}
307c	+	313b	+	315a	+
304a	+	314a	+	316a	+
305a	+	312a	+	343a	+
308c	+	323a	+	344c	+
309a	+	324a	+	345c	+
310a	+	306a	+	346g	+
311a	+	325c	+	347a	+
317c	++	326c	+	338e	+
318c	+	327c	+	339g	+
319c	+	328f	+	348c	+
320c	+	329a	+	349c	+
321d	+	330f	+	350a	+
322c	+	331a	+	351a	+
334a	+	336c	+	332c	+
335c	+	337a	+	333c	+

Соединение	IC_{50}	Соединение	IC_{50}	Соединение	IC_{50}
365c	+	367g	+	389g	+
366c	+	368a	+	390a	+
352c	+	369g	+	376g	+
353a	+	362f	+	377a	+
354c	+	363a	+	379h	+
355a	+	364d	+	380a	+
340a	+	364e	+	374g	+
341c	+	381g	+	375a	+
342a	+	382a	+	391g	+
356c	+	385a	+	392a	+
357a	+	384g	+	370a	+
358c	++	386g	+	378c	+
359c	+	387a	+	371c	++
360c	+	383g	+	372a	++
361a	+	388a	+	373a	++

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

Все патенты США и опубликованные патентные заявки США и PCT, цитируемые в данном документе, настоящим включены посредством ссылки.

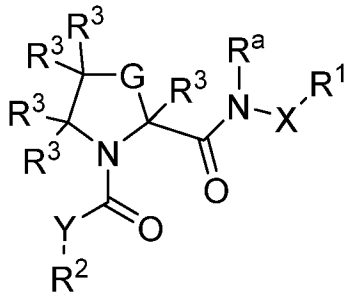
ЭКВИВАЛЕНТЫ

Приведенное выше письменное описание считается достаточным для обеспечения осуществления на практике настоящего изобретения специалистом в данной области. Данное изобретение не должно быть ограничено по объему примерами, так как эти примеры предназначены в качестве единственной иллюстрации одного аспекта изобретения, а другие функционально эквивалентные варианты реализации входят в пределы объема данного изобретения. Различные модификации изобретения в дополнение к показанным и описанным в данном документе станут очевидны для специалистов в данной области техники из вышеприведенного описания и входят в пределы объема прилагаемой формулы изобретения. Преимущества и объекты изобретения не обязательно охватываются каждым вариантом реализации данного изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Формула изобретения

1. Соединение, представленное формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль:



(I);

где, независимо для каждого случая

X представляет собой связь или $C(R^X)_2$;

Y представляет собой связь, $C(R^Y)_2$ или $–N(R^b)–$;

G представляет собой S или $C(R^3)_2$;

каждый из R^a и R^b независимо представляет собой H или $(C_1\text{-}C_6)$алкил;

R^1 представляет собой необязательно замещенный арил, гетероарил, алкил, циклоалкил, алкенил или циклоалкенил;

R^2 представляет собой необязательно замещенный бициклический или трициклический гетероарил;

R^3 независимо в каждом случае представляет собой H, галоген, $–CN$, $–NH_2$, $–CH_2NH_2$, $(C_1\text{-}C_6)$алкокси или $(C_1\text{-}C_6)$алкил; или в двух случаях присоединения к соседнему атому R^3, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный конденсированный $(C_3\text{-}C_7)$циклоалкил или (C_6)арил; или в двух случаях присоединения к одному и тому же атому R^3, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный спиро-$(C_3\text{-}C_7)$циклоалкил; или в двух гоминальных случаях R^3, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный мостиковый $(C_3\text{-}C_7)$циклоалкил;

R^X независимо в каждом случае представляет собой H, $(C_1\text{-}C_6)$алкил или $(C_3\text{-}C_7)$циклоалкил;

R^Y независимо в каждом случае представляет собой H, $(C_1\text{-}C_6)$алкил или $(C_3\text{-}C_7)$циклоалкил;

или в каждом случае R^Y и заместитель на R^2, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют кольцо;

каждый из необязательных заместителей на R^1 или R^2 независимо представляет собой галоген, $–CN$, $–NO_2$, $–OR^{13}$, $–NR^{13}R^{14}$, $–C(O)R^{13}$, $–C(O)OR^{13}$, $–C(O)NR^{13}R^{14}$, $–OC(O)R^{13}$, $–NR^{13}C(O)R^{14}$, $–OC(O)NR^{13}R^{14}$, $–OC(O)OR^{13}$, $–NR^{13}C(O)OR^{14}$, $–NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $–OS(O)_p(R^{13})$, $-SR^{13}$, $–NR^{13}S(O)_p(R^{14})$ или необязательно замещенный алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, циклоалкоксиалкил, арилоксиалкил, аралкил, гетероаралкил,

гетероарил, арил, арилокси, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклоалкил или (гетероциклоалкил)алкил;

или при этом два заместителя на R^1 или два заместителя на R^2, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют кольцо;

R^{13} и R^{14} независимо в каждом случае представляют собой H или необязательно замещенный алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил или гетероарил; и

p представляет собой 0, 1 или 2;

2. Соединение по п. 1, где Y представляет собой $C(R^Y)_2$.

3. Соединение по пп. 1 или 2, где Y представляет собой CH_2.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, где X представляет собой связь.

5. Соединение по любому из пп. 1-3, где X представляет собой CH_2.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, где R^1 представляет собой необязательно замещенный арил или гетероарил.

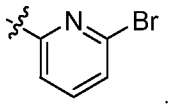
7. Соединение по любому из пп. 1-5, где R^1 представляет собой необязательно замещенный гетероарил.

8. Соединение по любому из пп. 1-5, где R^1 представляет собой необязательно замещенный фенил (например, 3-галогенфенил или 2,3-дигалогенфенил), (C_3-C_6)циклоалкил, алкенил, пиридинил (например, 6-галогенпиридин-2-ил) или пиразинил (например, 6-галогенпиразин-2-ил).

9. Соединение по любому из пп. 1-8, где R^1 является моно-, ди- или тризамещенным.

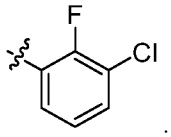
10. Соединение по любому из пп. 1-7, где R^1 представляет собой необязательно замещенный пиридинил.

11. Соединение по любому из пп. 1-7 и 10, где R^1 представляет собой необязательно замещенный 2-пиридинил.

12. Соединение по любому из пп. 1-7, 10 и 11, где R^1 представляет собой 

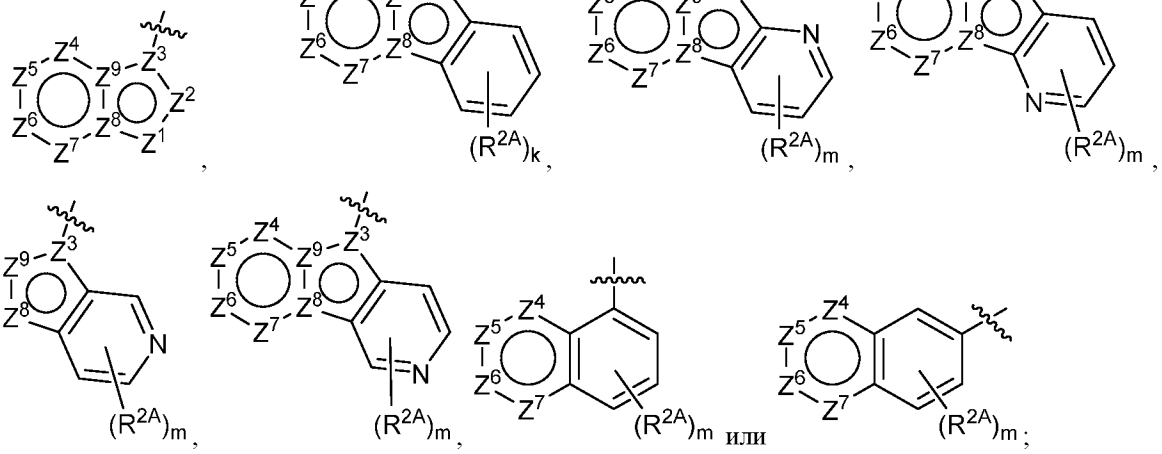
.

13. Соединение по любому из пп. 1-6, где R^1 представляет собой необязательно замещенный фенил.

14. Соединение по любому из пп. 1-6 и 13, где R^1 представляет собой 

.

15. Соединение по любому из пп. 1-14, где R^2 представляет собой



или

Z^1 представляет собой N или CR^{1Z};

Z^2 представляет собой N или CR^{2Z};

Z^3 представляет собой N или C;

Z^4 представляет собой N или CR^{4Z};

Z^5 представляет собой N или CR^{5Z};

Z^6 представляет собой N или CR^{6Z};

Z^7 представляет собой N или CR^{7Z};

Z^8 представляет собой C;

Z^9 представляет собой N или C;

k представляет собой целое число от 1 до 4;

m представляет собой целое число от 1 до 3; и

в каждом случае R^{1Z}, R^{2Z}, R^{4Z}, R^{5Z}, R^{6Z}, R^{7Z}, R^{2A} независимо представляет собой H, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)OR^{13}$, $-NR^{13}C(O)OR^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OS(O)_p(R^{13})$, $-SR^{13}$, $-NR^{13}S(O)_p(R^{14})$ или необязательно замещенный алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, циклоалкоксиалкил, арилоксиалкил, аралкил, гетероаралкил, гетероарил, арил, арилокси, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклоалкил или (гетероциклоалкил)алкил; или

где в случае R^{6Z} и в случае R^{7Z}, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют кольцо; или

где в случае R^Y и в случае R^{2Z}, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют кольцо.

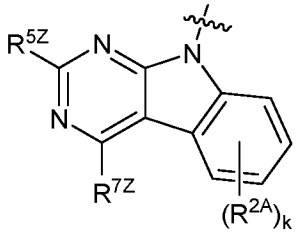
16. Соединение по п. 15, где Z^2, Z^3, Z^4 и Z^6 представляют собой N.

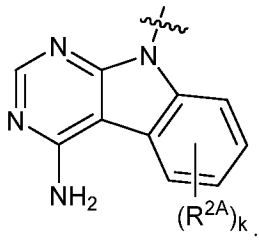
17. Соединение по п. 15, где Z^3, Z^4 и Z^6 представляют собой N.

18. Соединение по п. 15, где Z^9, Z^4 и Z^6 представляют собой N.

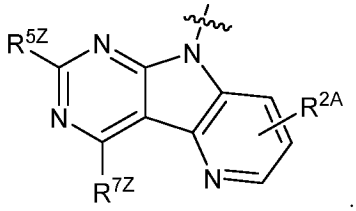
19. Соединение по п. 15, где Z^3 и Z^4 представляют собой N.

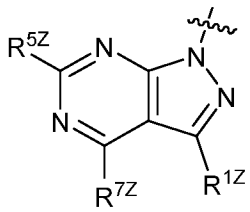
20. Соединение по п. 15, где Z^1, Z^3, Z^4 и Z^6 представляют собой N.

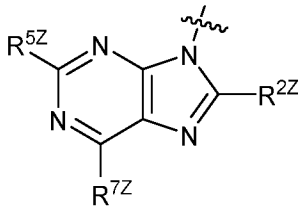
21. Соединение по п. 15, где R^2 представляет собой  .

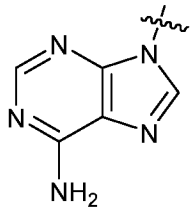
22. Соединение по п. 21, где R^2 представляет собой  .

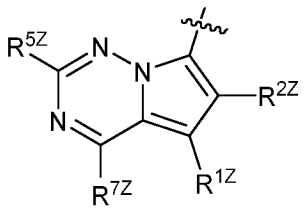
23. Соединение по п. 21 или п. 22, где k представляет собой 2.

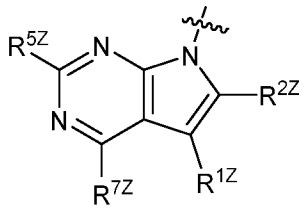
24. Соединение по п. 15, где R^2 представляет собой  .

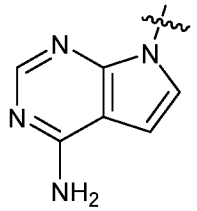
25. Соединение по п. 15, где R^2 представляет собой  .

26. Соединение по п. 15, где R^2 представляет собой  .

27. Соединение по п. 26, где R^2 представляет собой  .

28. Соединение по п. 15, где R^2 представляет собой  .

29. Соединение по п. 15, где R^2 представляет собой  .

30. Соединение по п. 29, где R^2 представляет собой  .

31. Соединение по любому из пп. 15-21, 24-26, 28 и 29, где R^{7Z} представляет собой $-NR^{13}R^{14}$.

32. Соединение по любому из пп. 15-21, 24-26, 28 и п. 29, где R^{7Z} представляет собой $-NH_2$.

33. Соединение по любому из пп. 15-20, где R^{6Z} представляет собой $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$ или гидроксиалкил.

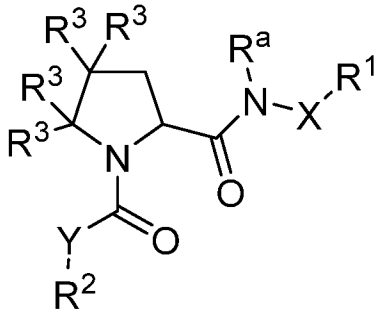
34. Соединение по любому из пп. 15-21, 24-26, 28 и п. 29, где R^{5Z} представляет собой алкил, галоген или $-NR^{13}R^{14}$.

35. Соединение по любому из пп. 15-20, 25, 28 и 29, где R^{1Z} представляет собой –CN, галоген, галогеналкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный алкил, $-C(O)R^{13}$, $-SR^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-OR^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$ или $-NR^{13}C(O)R^{14}$.

36. Соединение по любому из пп. 15-24, где в каждом случае R^{2A} независимо представляет собой –CN, $-NO_2$, галоген, галогеналкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный гидроксиалкил, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-NR^{13}C(O)OR^{14}$, $-SR^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$ или $-NR^{13}C(O)R^{14}$.

37. Соединение по любому из пп. 1-36, где G представляет собой $C(R^3)_2$.

38. Соединение по любому из пп. 1-37, имеющее структуру формулы (Ia):



(Ia).

39. Соединение по любому из пп. 1-38, где в двух случаях присоединения к соседнему атому R^3, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный конденсированный C_3-циклоалкил.

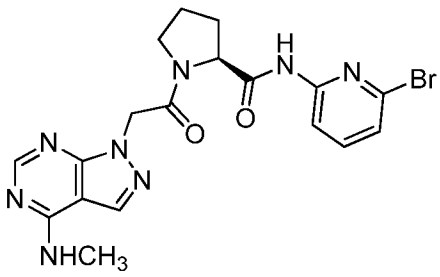
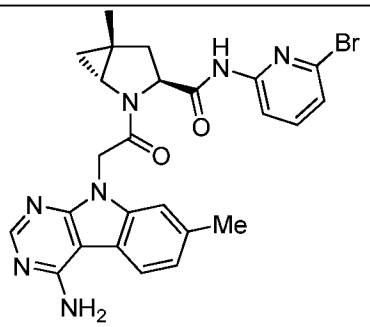
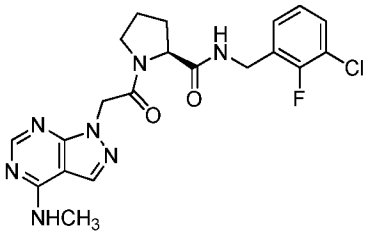
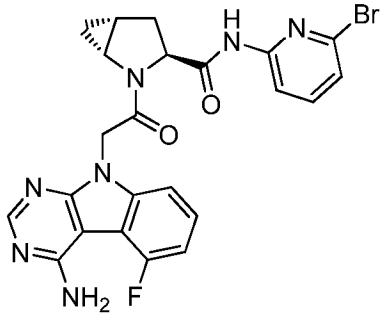
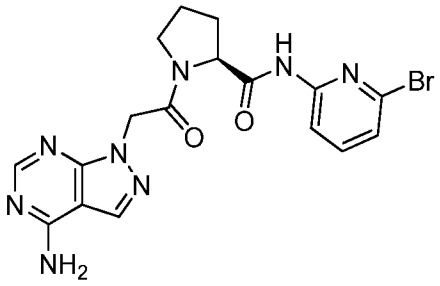
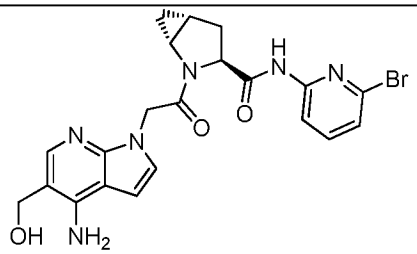
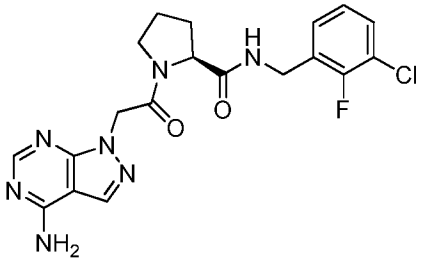
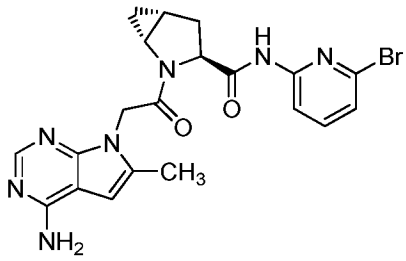
40. Соединение по любому из пп. 1-39, где по меньшей мере в одном случае R^3 представляет собой галоген.

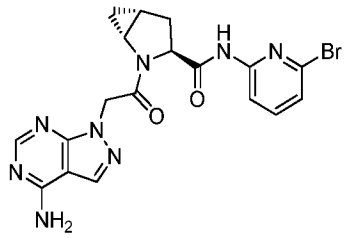
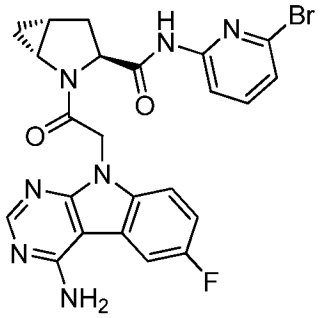
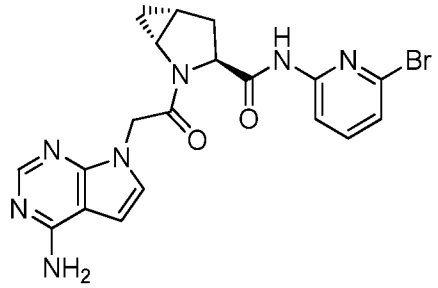
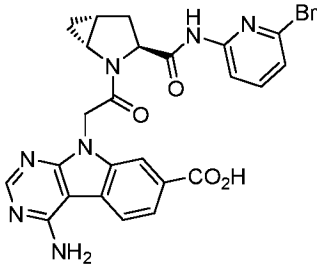
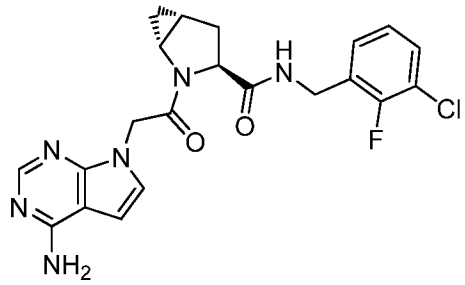
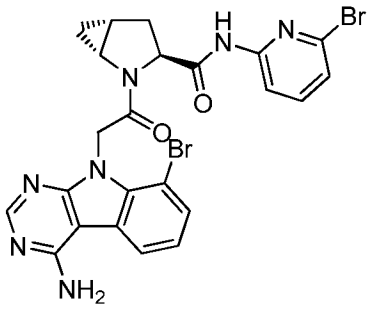
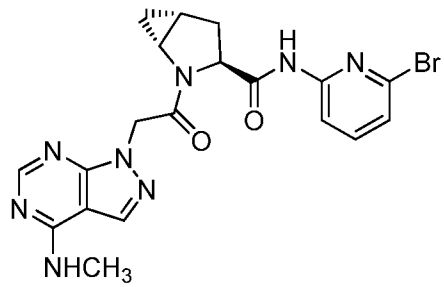
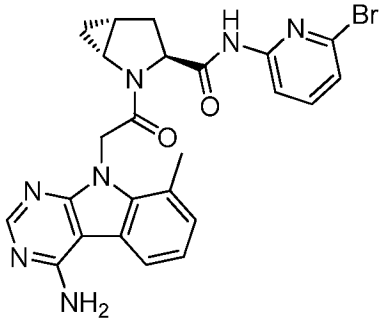
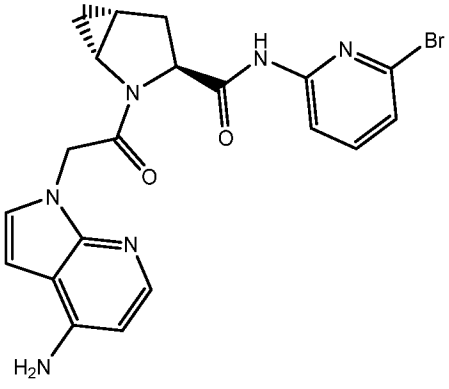
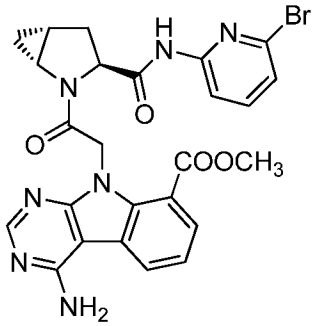
41. Соединение по любому из пп. 1-39, где по меньшей мере в одном случае R^3 представляет собой фтор.

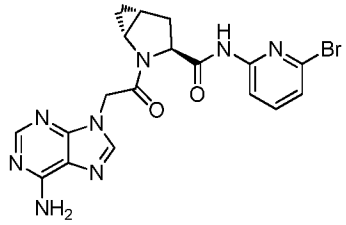
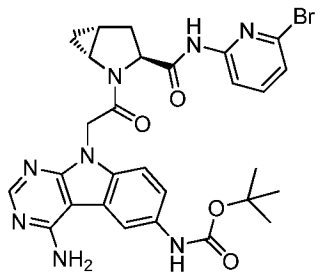
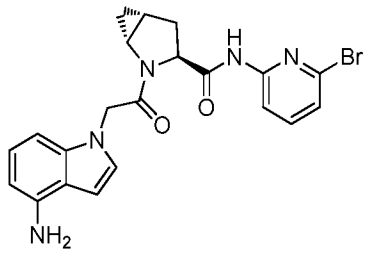
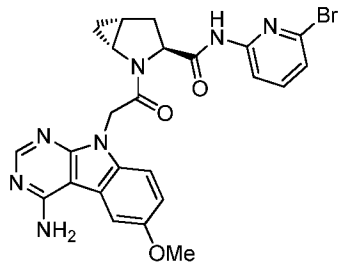
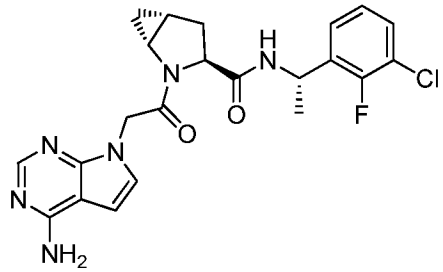
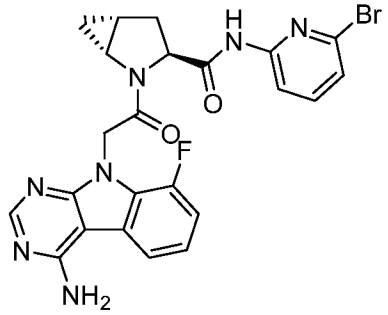
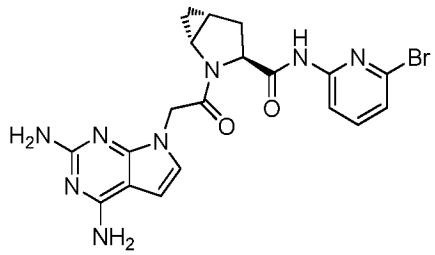
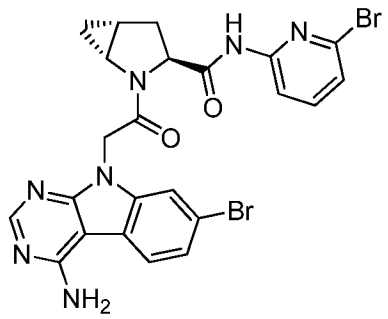
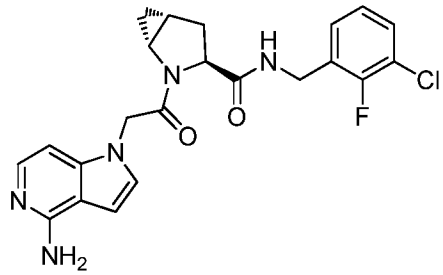
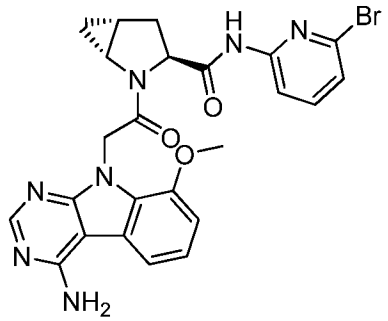
42. Соединение по любому из пп. 1-39, где по меньшей мере в одном случае R^3 представляет собой метил.

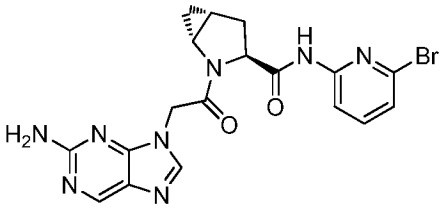
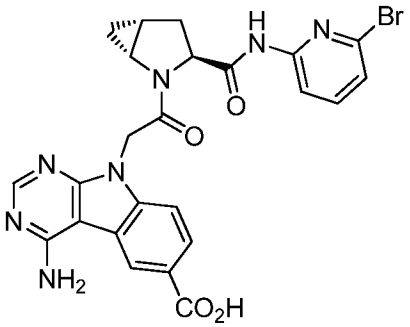
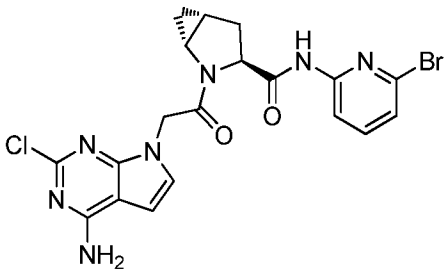
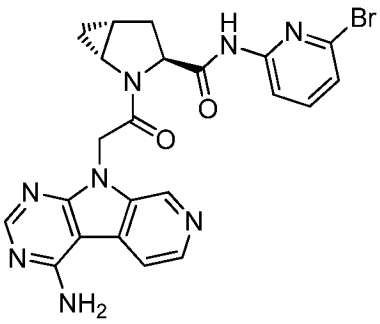
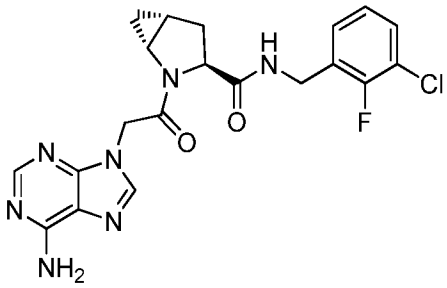
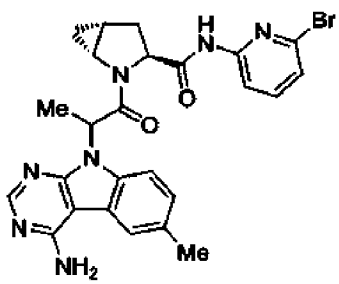
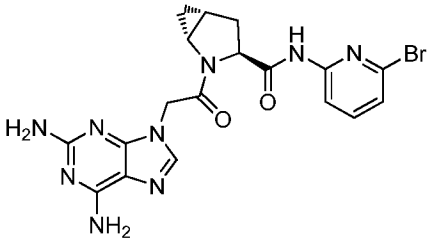
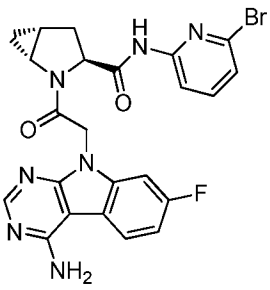
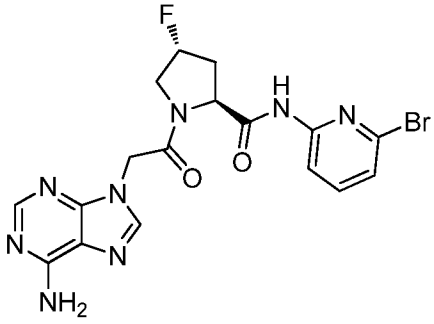
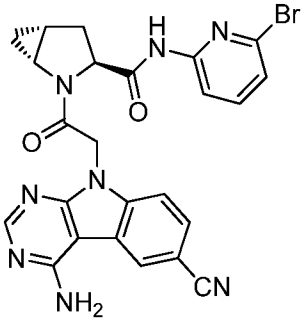
43. Соединение по любому из пп. 1-39, где в двух случаях присоединения к соседнему атому R^3, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный конденсированный C_3-циклоалкил и в другом случае R^3 представляет собой метил.

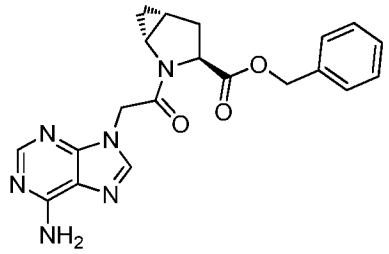
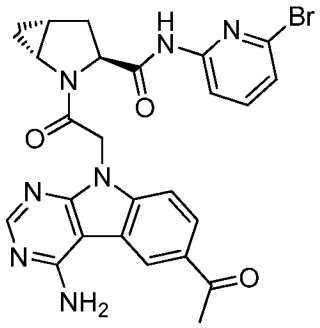
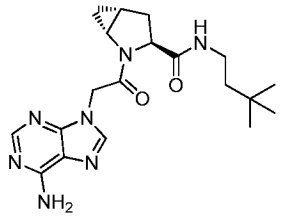
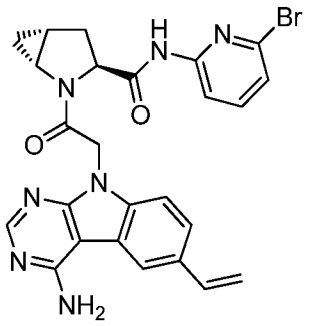
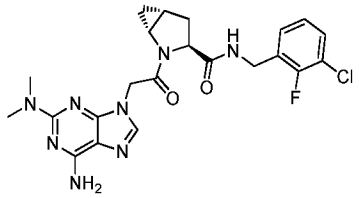
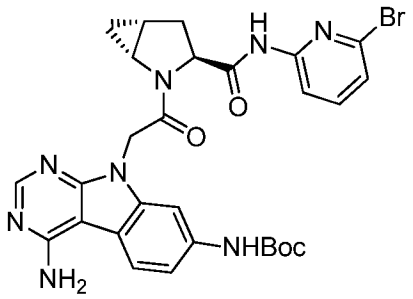
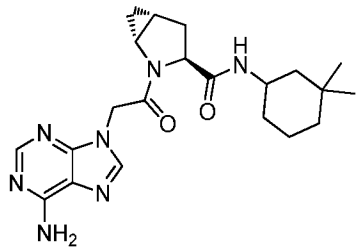
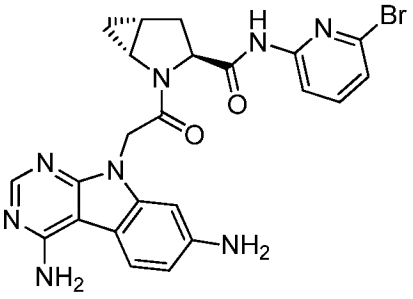
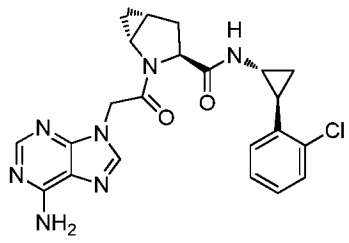
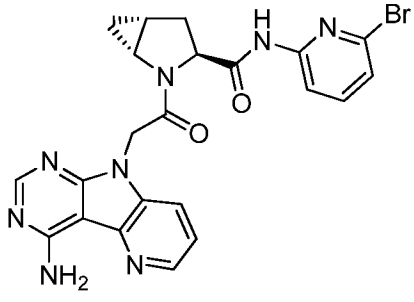
44. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из следующей таблицы:

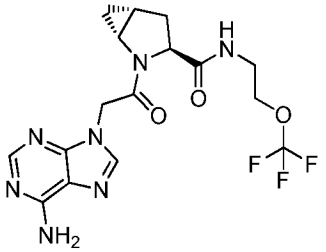
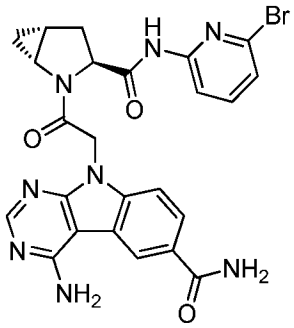
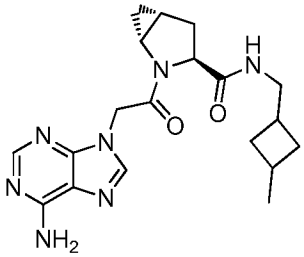
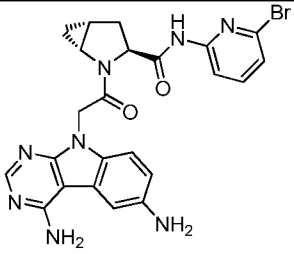
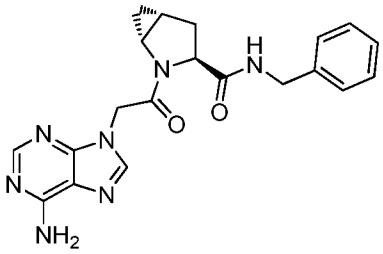
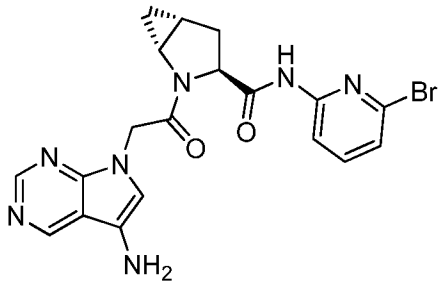
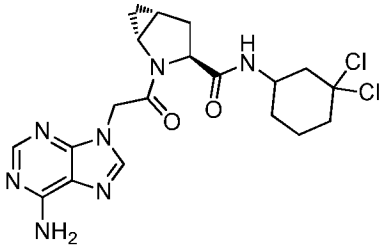
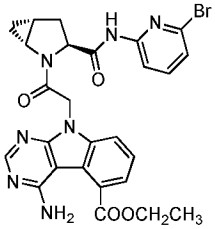
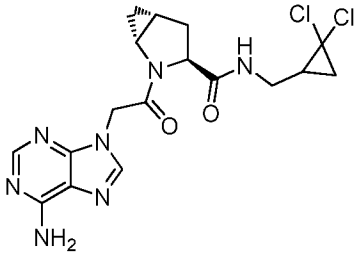
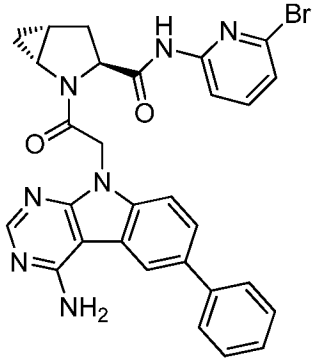
№	Структура	№	Структура
75d		**24a**	
76b		**50f**	
77b		**157a**	
78a		**158e**	

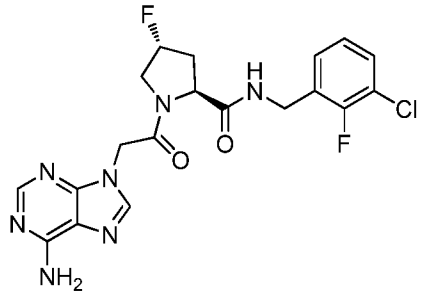
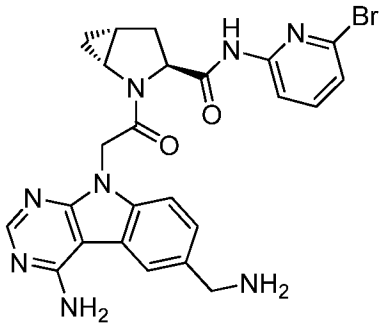
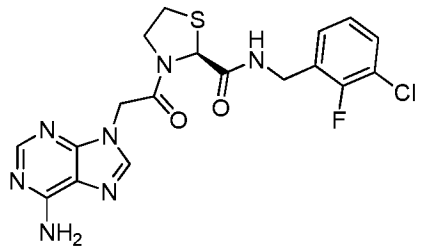
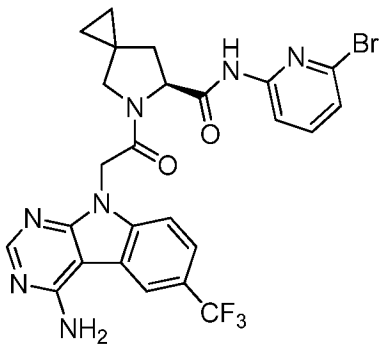
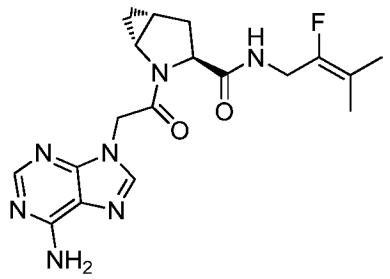
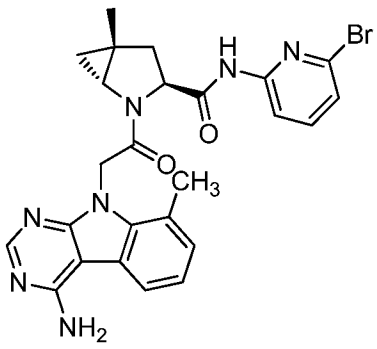
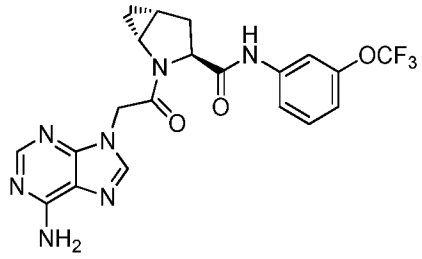
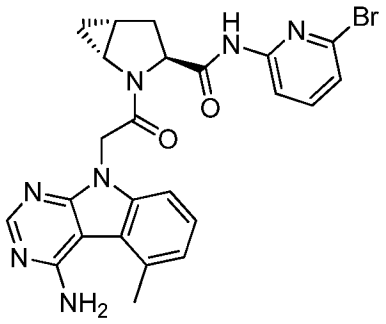
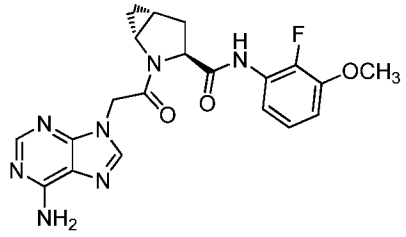
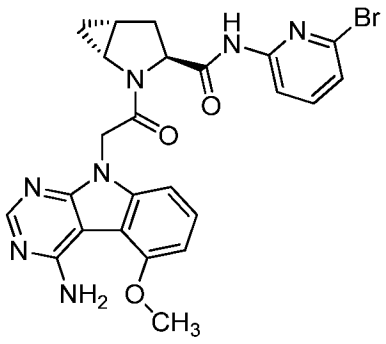
79a		**32f**	
80a		**43a**	
81a		**35f**	
82a		**30f**	
83d		**47g**	

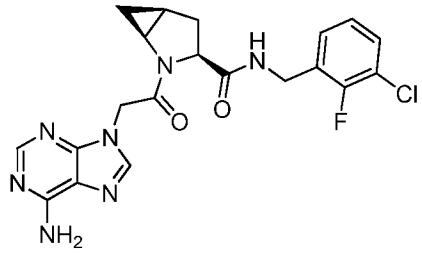
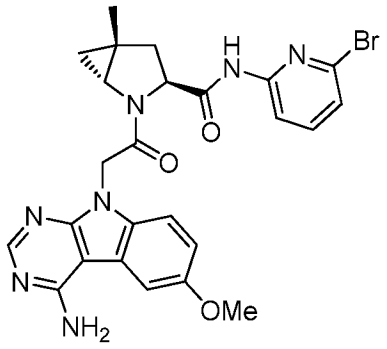
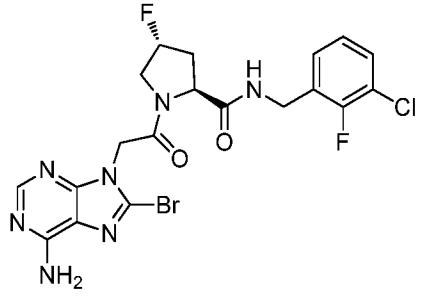
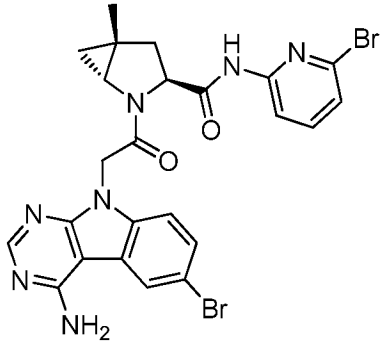
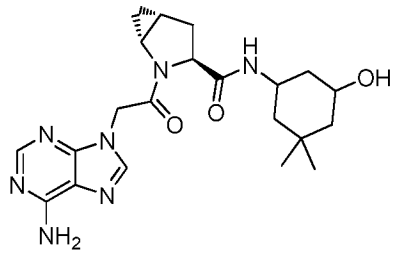
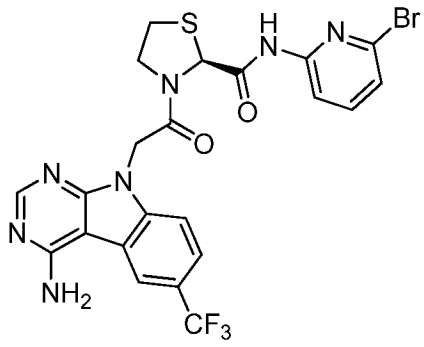
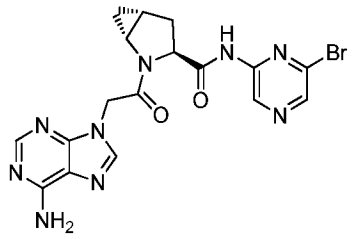
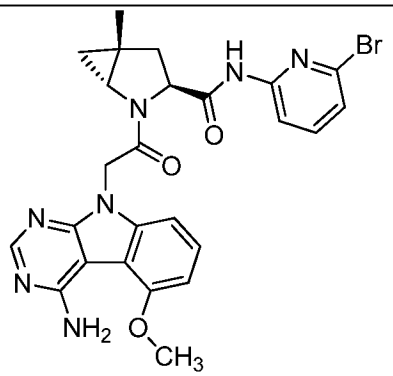
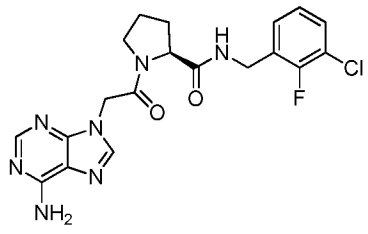
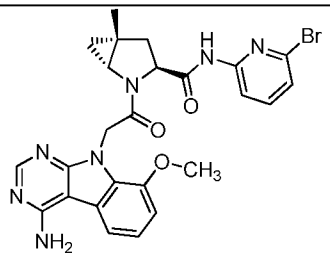
84a		**48d**	
85b		**38e**	
86b		**51g**	
87f		**52f**	
88f		**54g**	

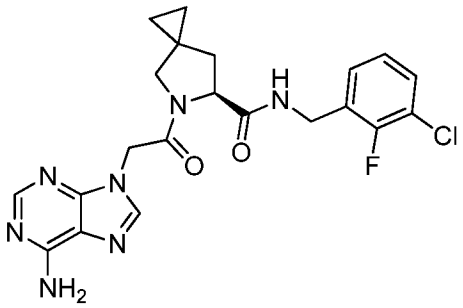
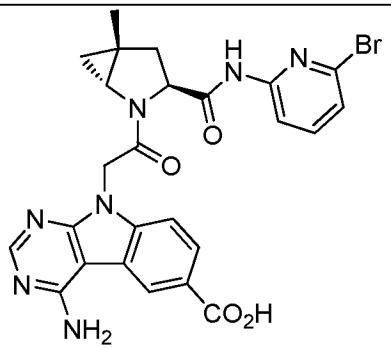
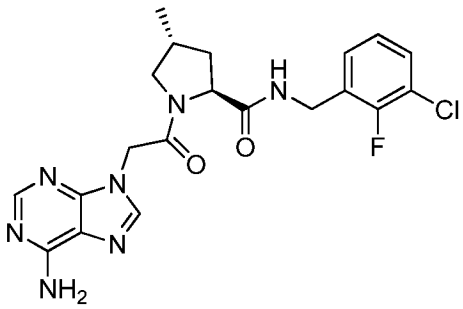
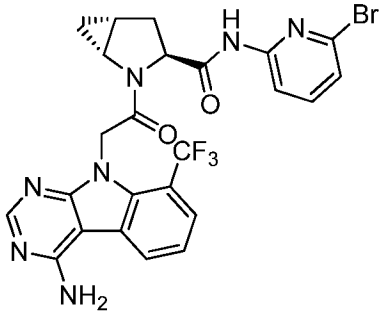
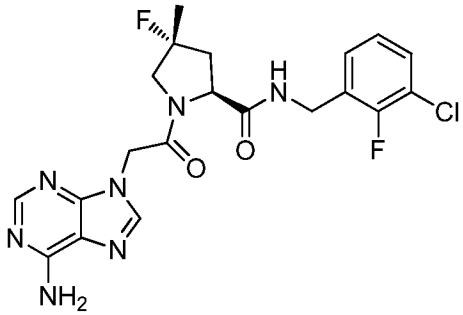
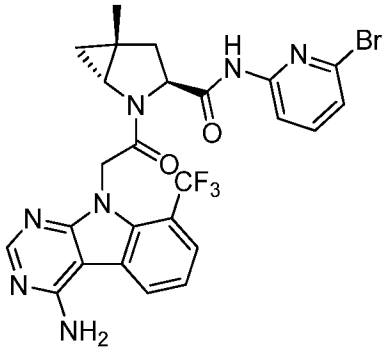
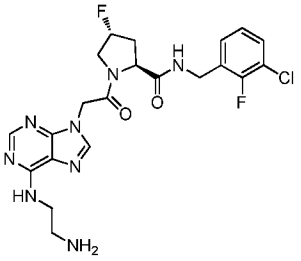
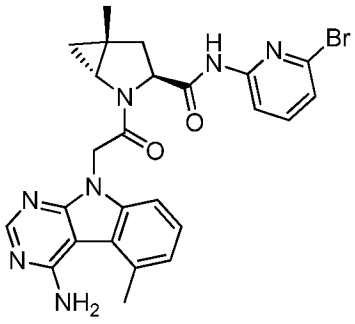
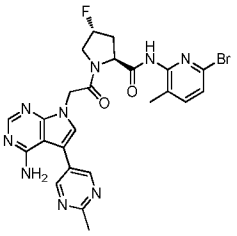
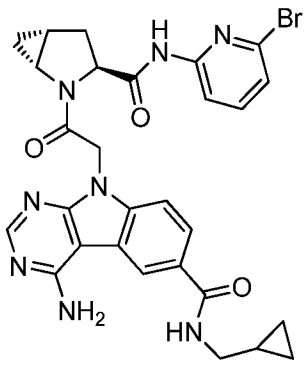
89b		**44a**	
90d		**29f**	
91a		**22c и 22d**	 (+) и (-) изомер
92b		**33e**	
93a		**49c**	

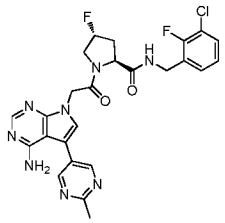
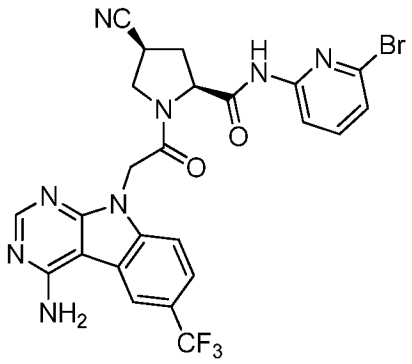
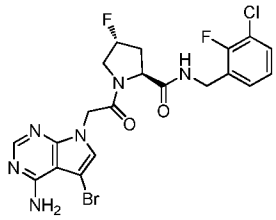
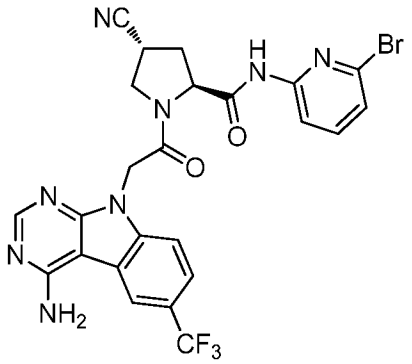
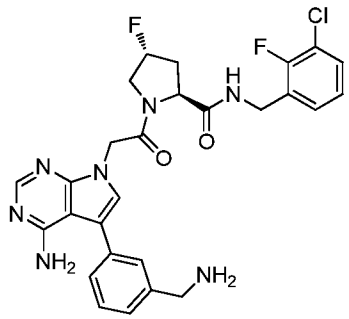
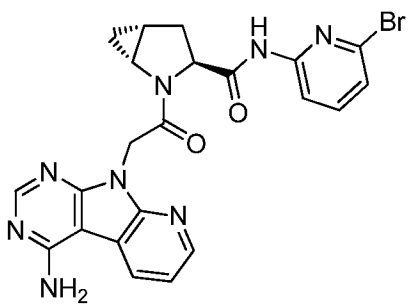
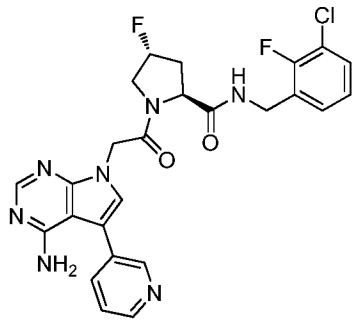
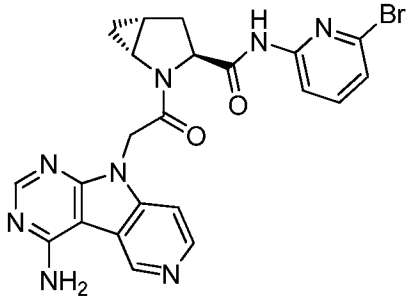
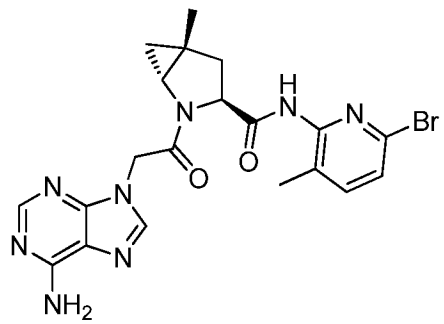
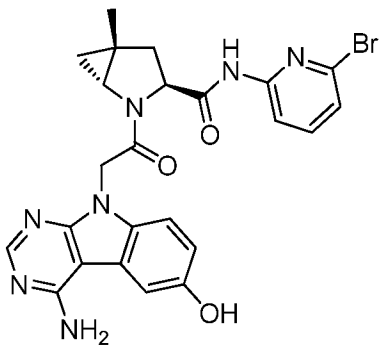
94b		**58c**	
95c		**59c**	
96e		**17f**	
97b		**18a**	
98b		**31f**	

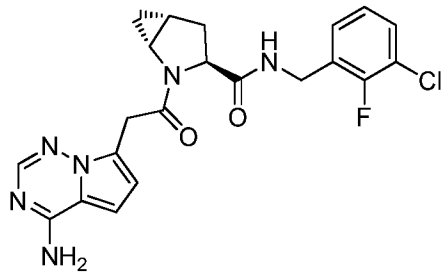
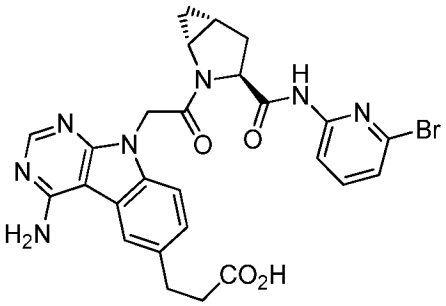
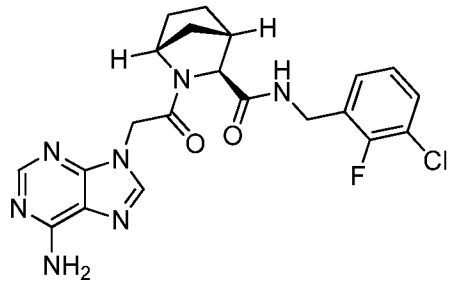
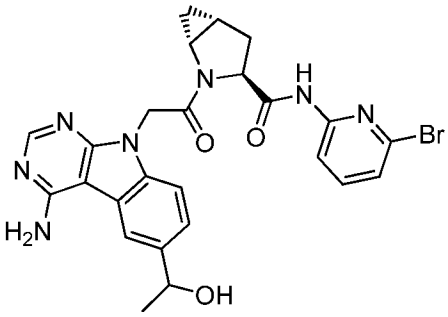
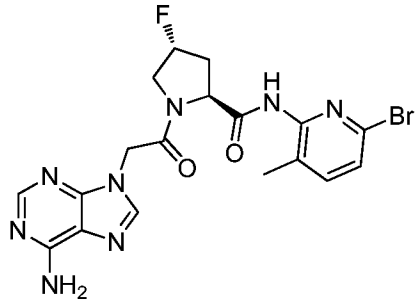
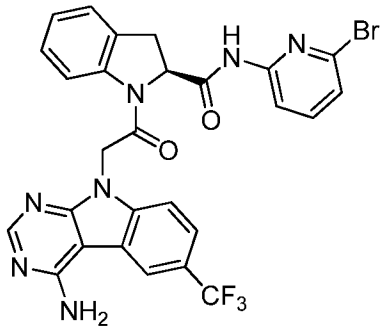
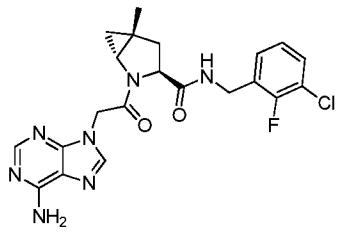
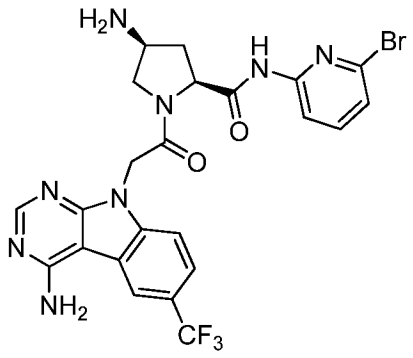
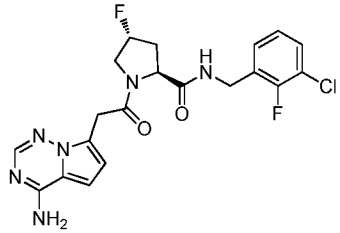
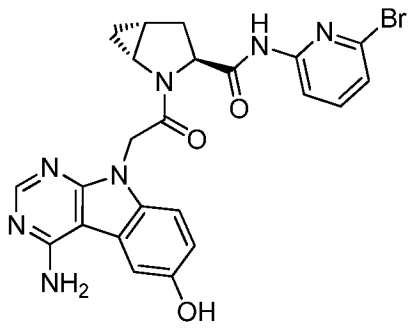
99b		**60c**	
100b		**61a**	
101b		**129f**	
102b		**46g**	
103b		**62c**	

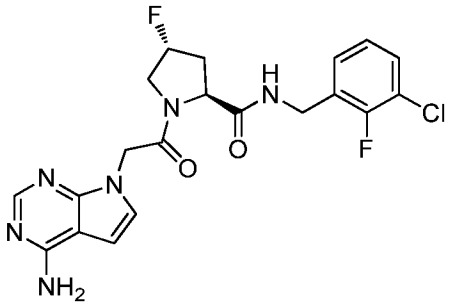
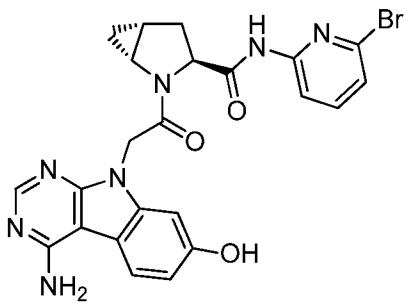
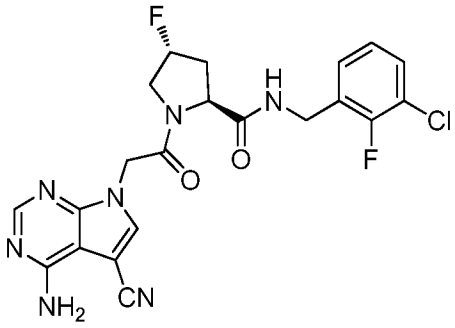
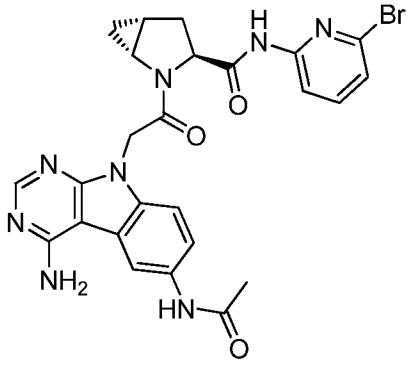
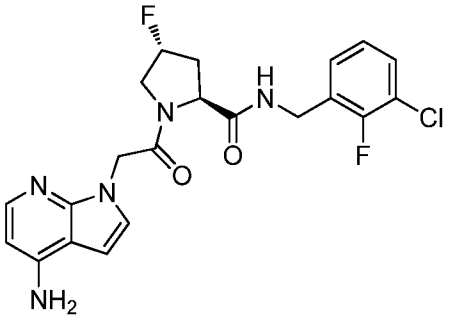
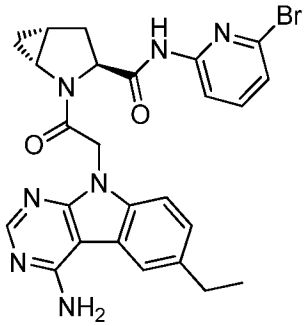
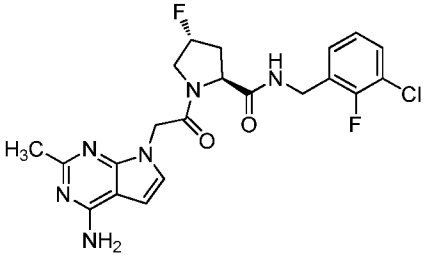
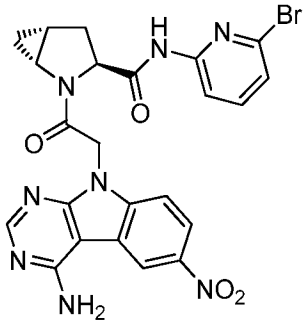
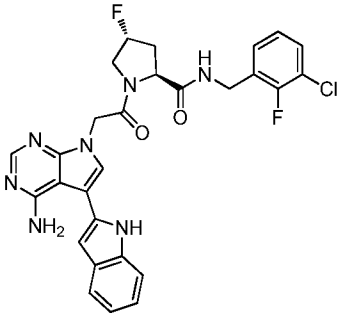
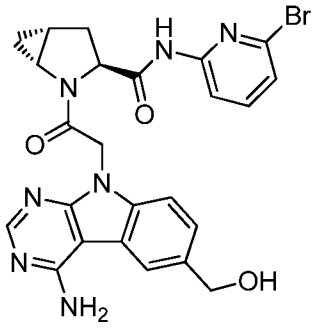
104a		**63d**	
105b		**53d**	
111b		**55a**	
107b		**56g**	
108b		**57g**	

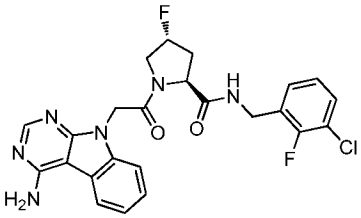
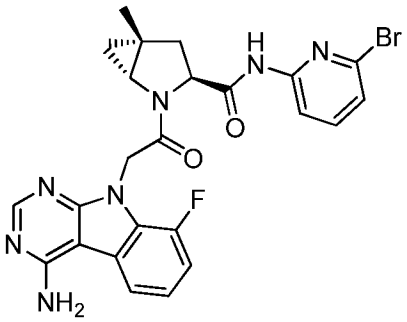
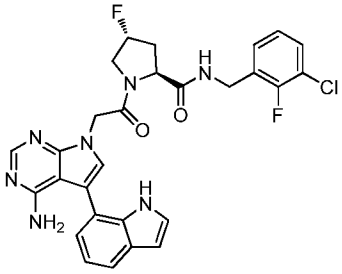
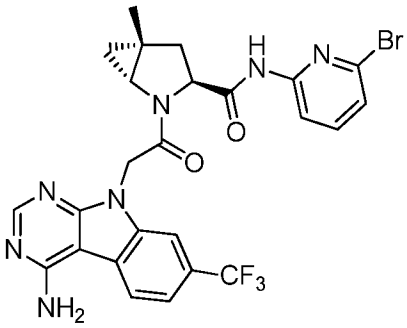
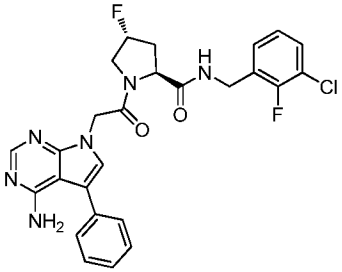
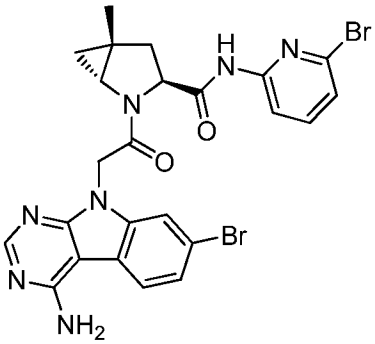
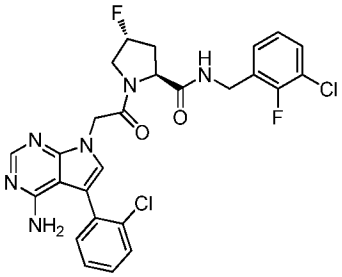
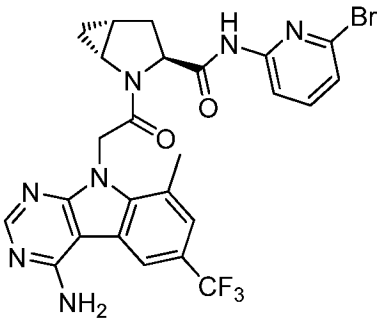
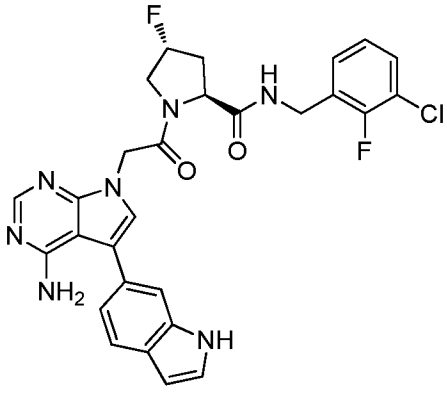
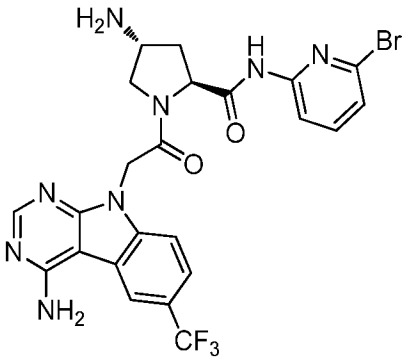
109e		**159a**	
110d		**160a**	
106b		**171b**	
112b		**172a**	
119a		**173a**	

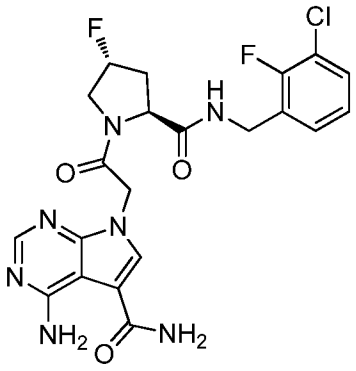
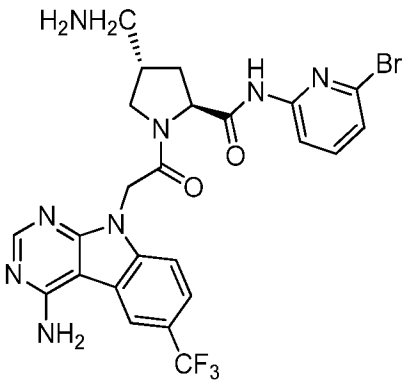
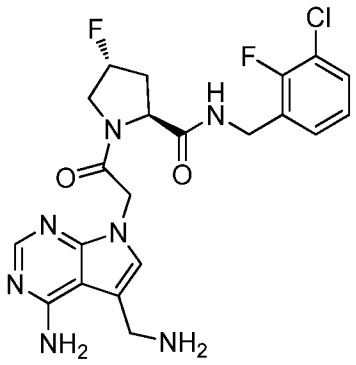
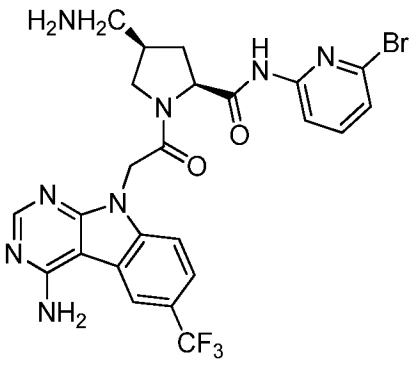
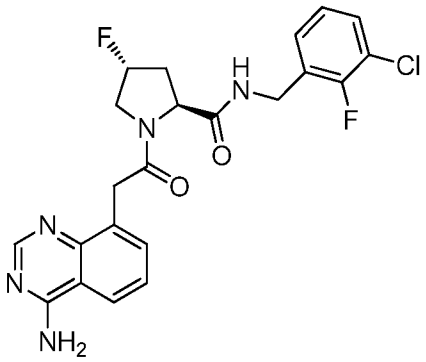
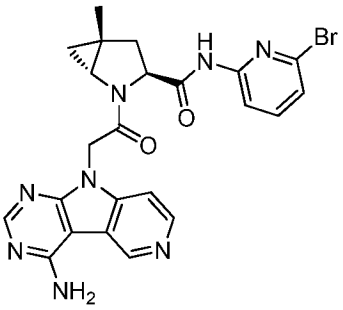
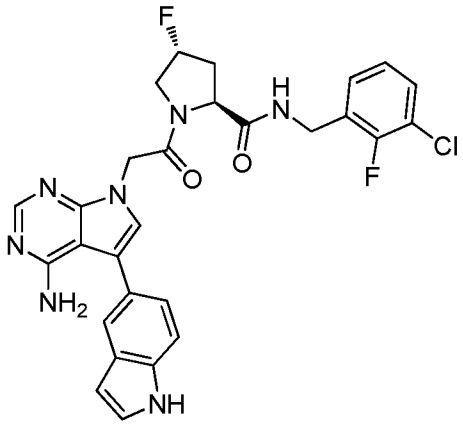
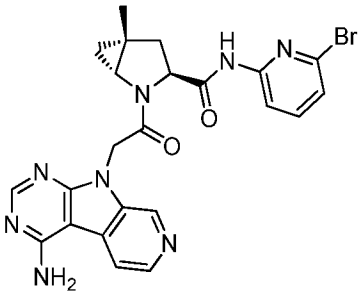
120c		**161a**	
121d		**174g**	
122c		**175a**	
123g		**176a**	
118a		**169f**	

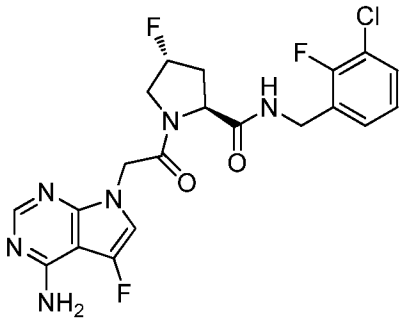
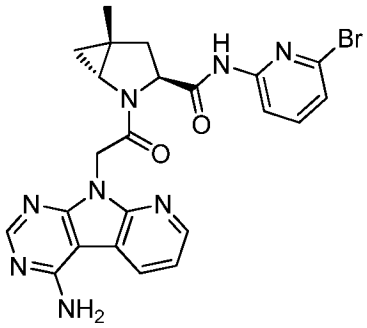
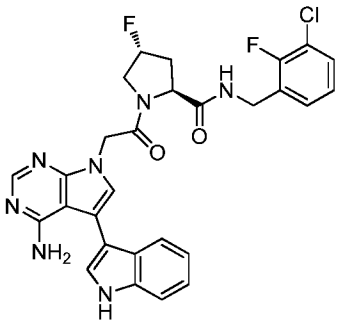
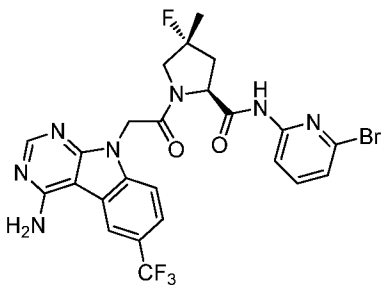
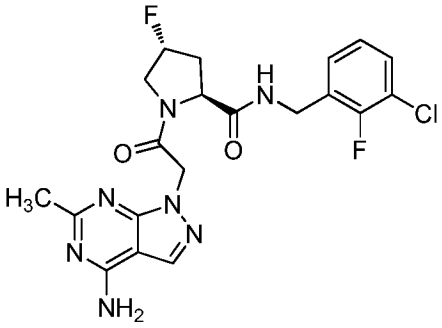
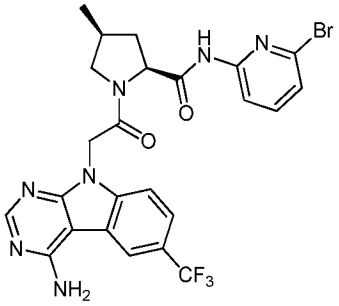
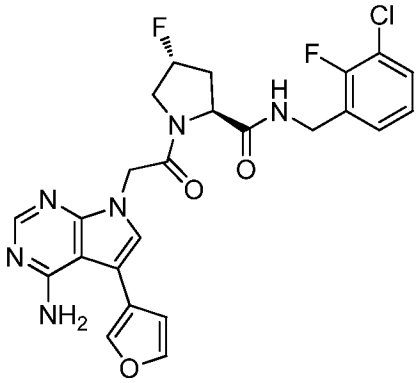
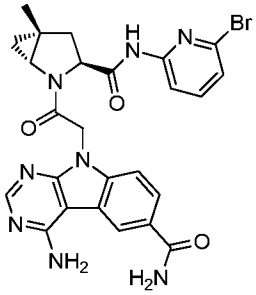
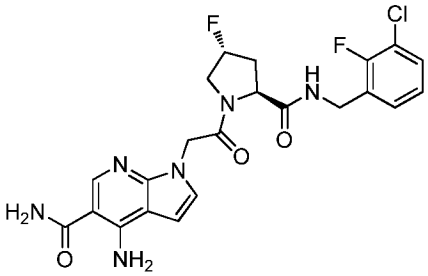
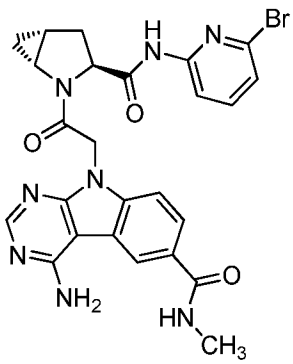
117d		**177d**	
116b		**178d**	
115e		**162g**	
114f		**163g**	
113a		**164a**	

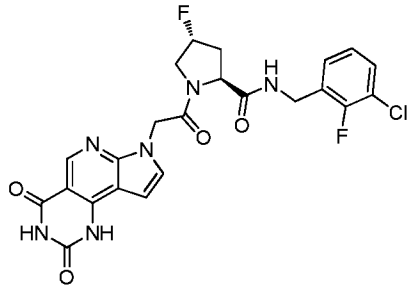
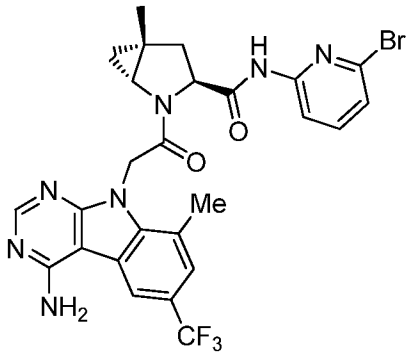
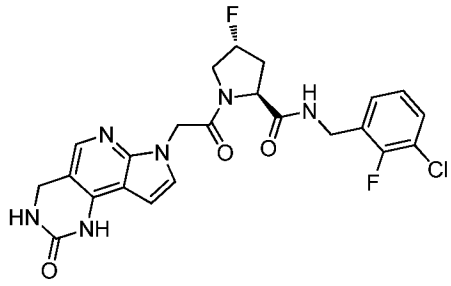
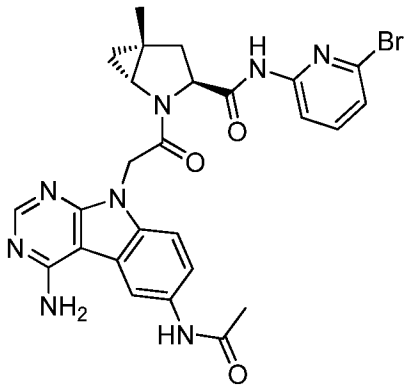
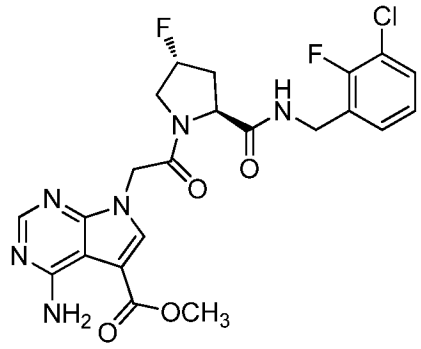
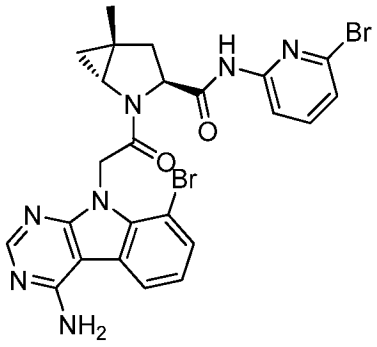
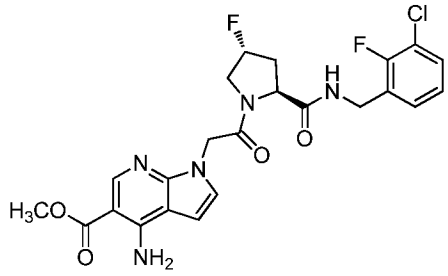
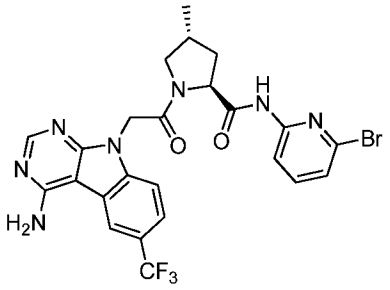
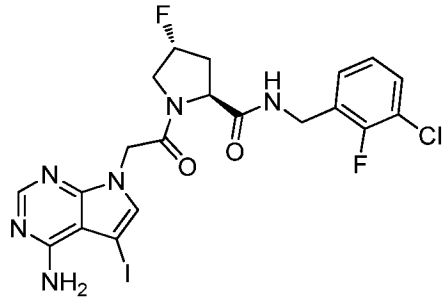
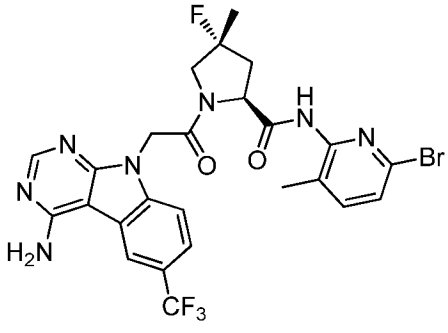
66b		**165a**	
124b		**170c**	
68a		**179d**	
67c		**180e**	
65a		**166a**	

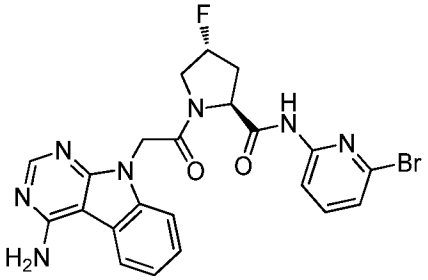
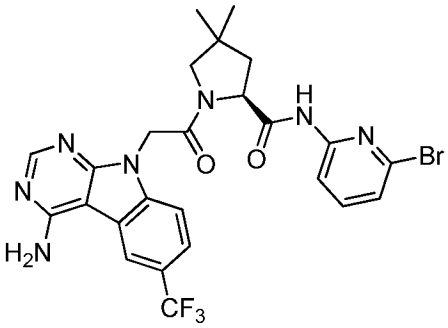
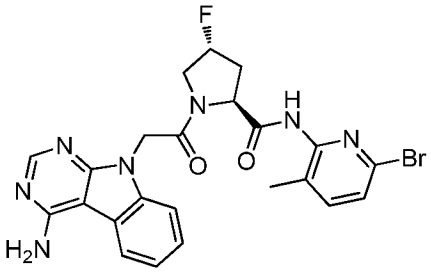
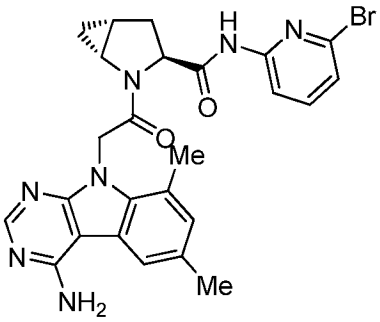
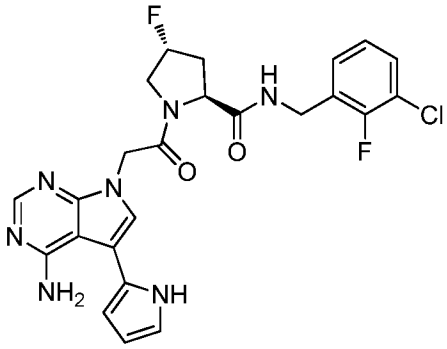
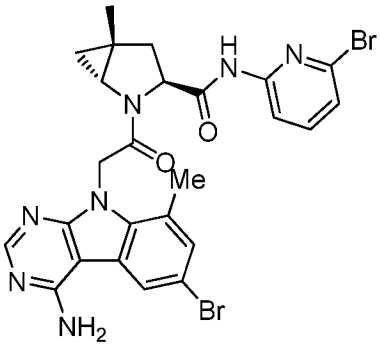
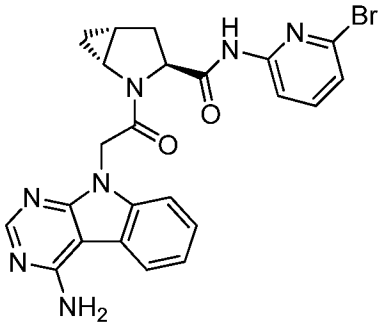
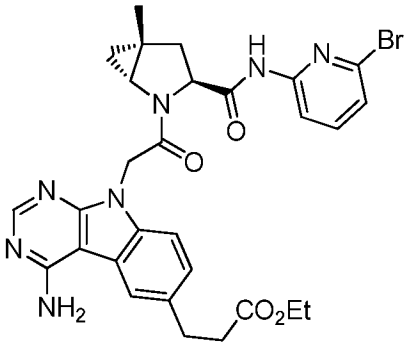
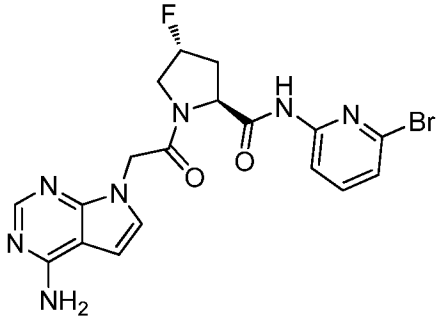
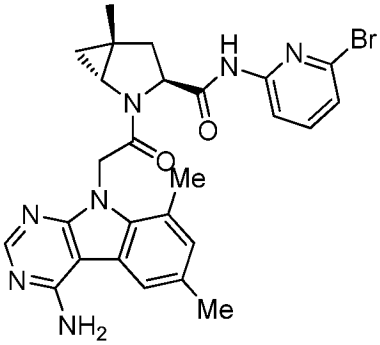
64a		**167a**	
130e		**168g**	
131e		**187c**	
132d		**188g**	
133b		**195e**	

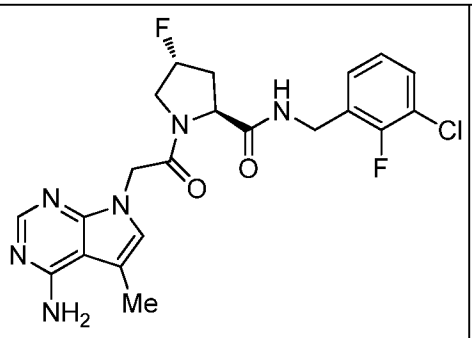
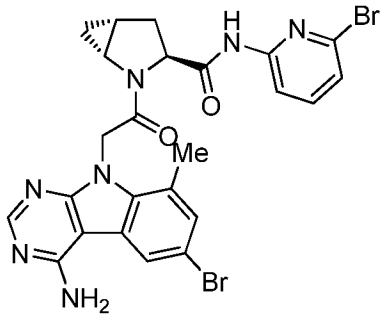
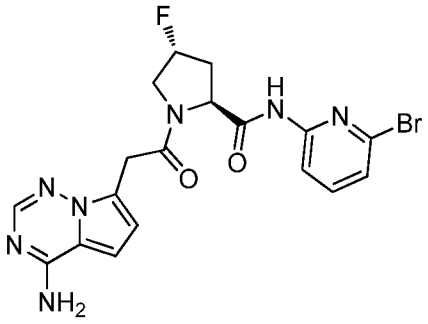
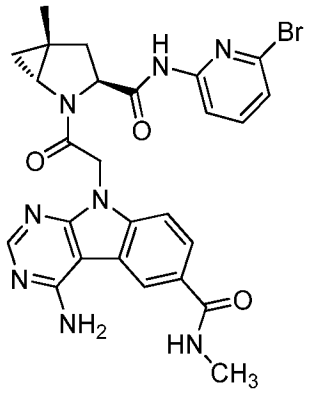
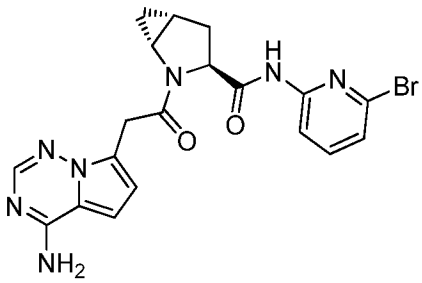
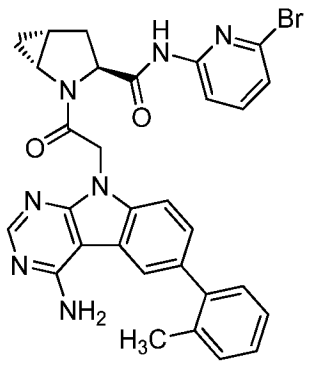
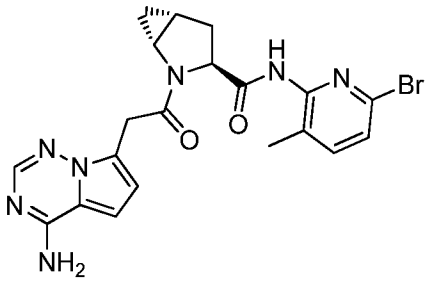
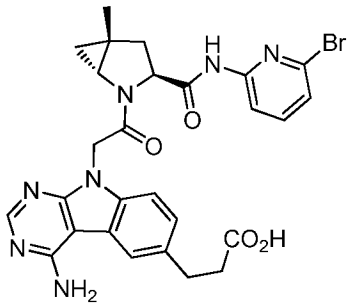
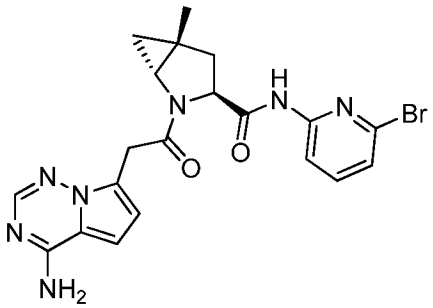
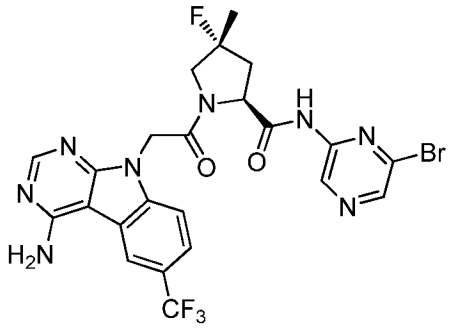
20a		**198a**	
134b		**199a**	
135a		**200a**	
136a		**194a**	
137b		**201e**	

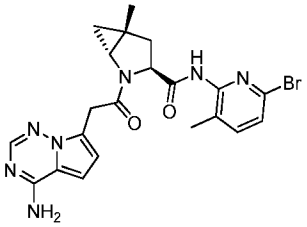
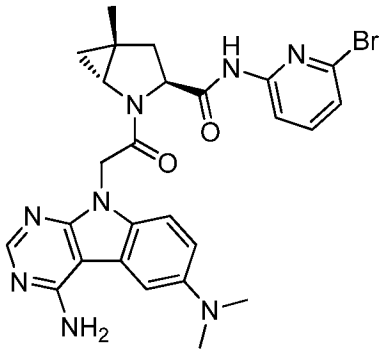
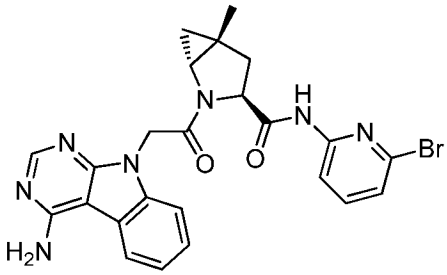
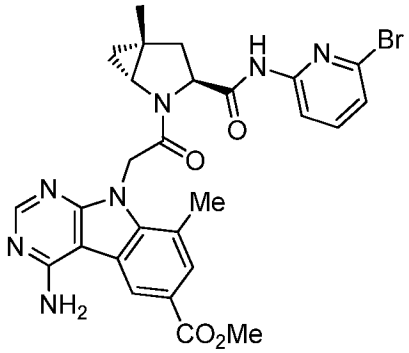
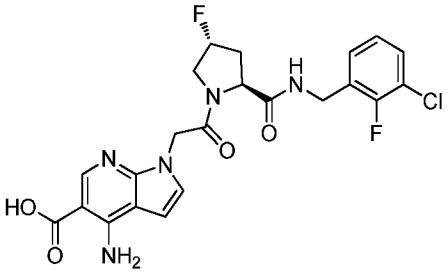
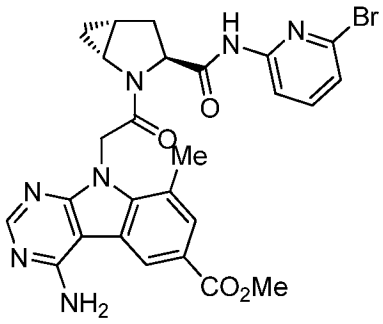
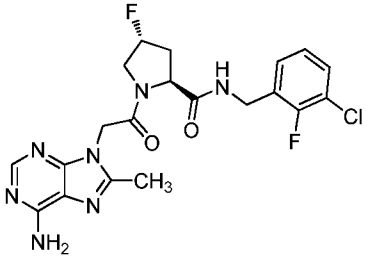
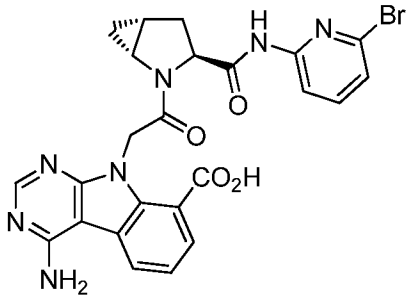
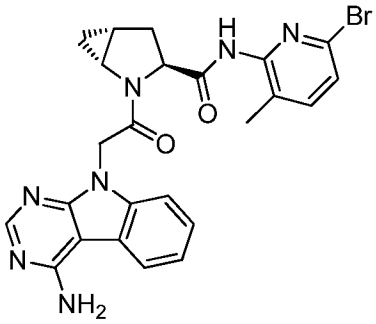
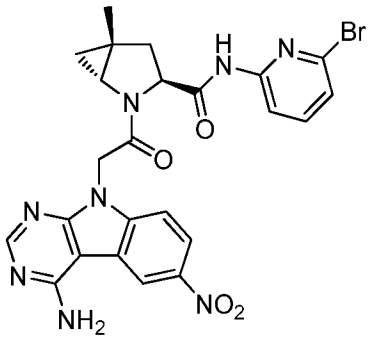
140a		**211e**	
141a		**212e**	
138d		**181a**	
139b		**182a**	

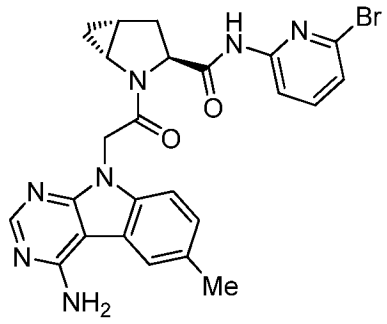
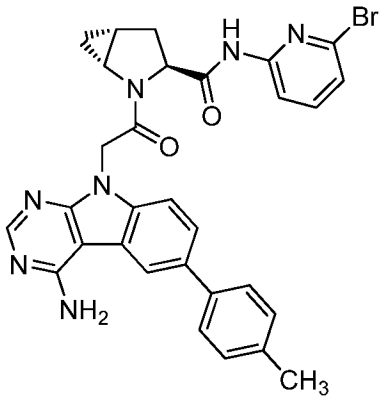
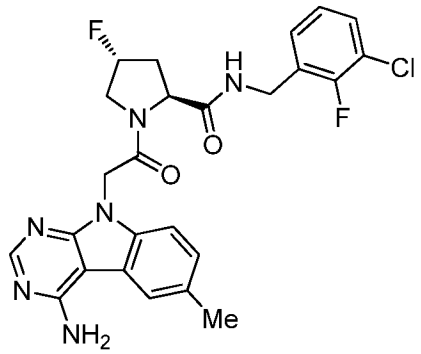
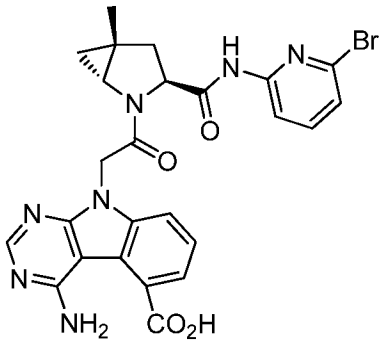
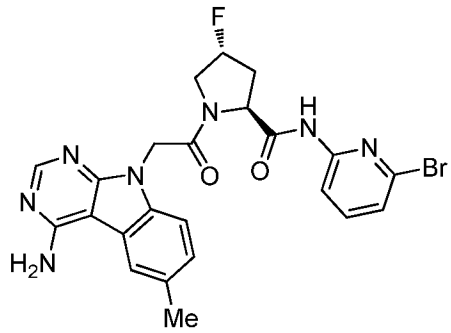
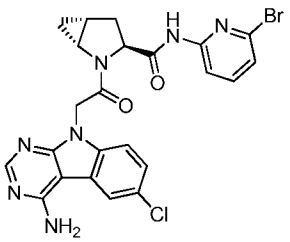
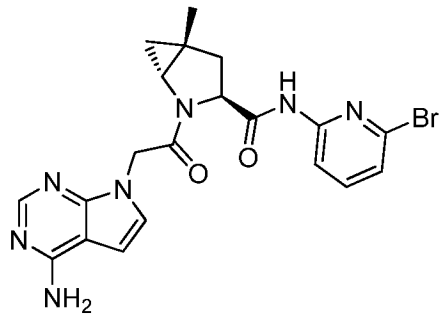
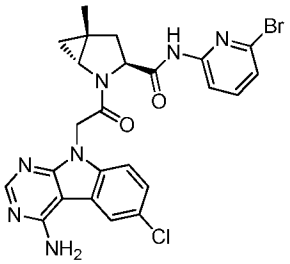
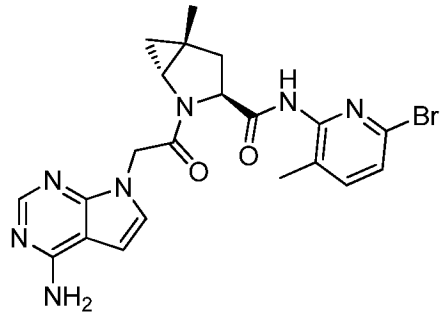
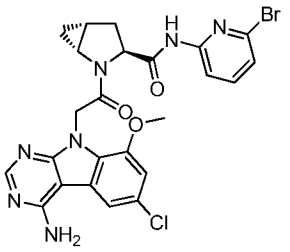
125d		**183a**	
126f		**207b**	
142d		**208d**	
143d		**203a**	
144g		**204a**	

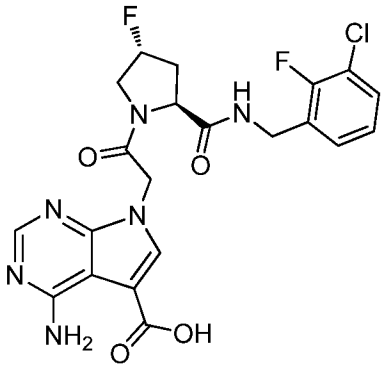
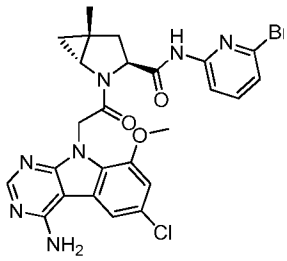
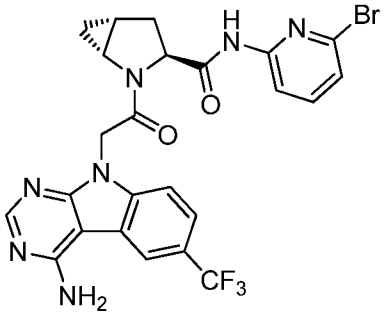
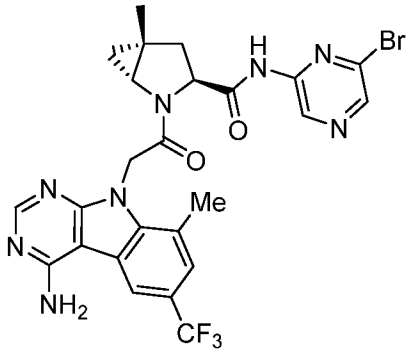
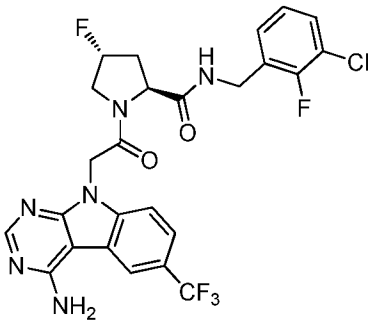
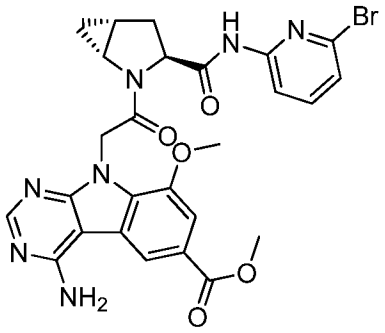
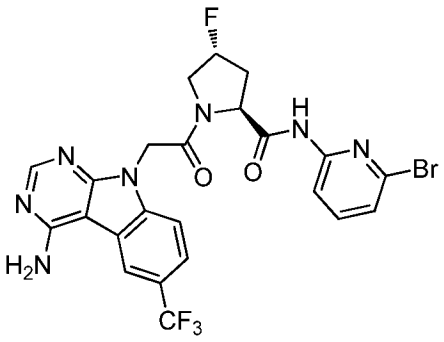
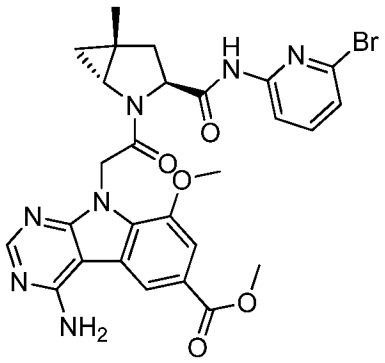
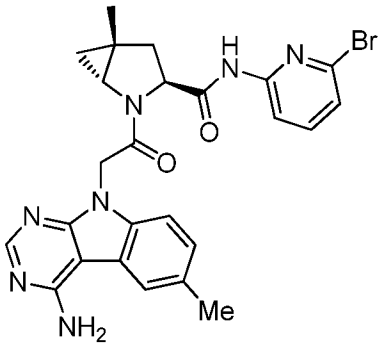
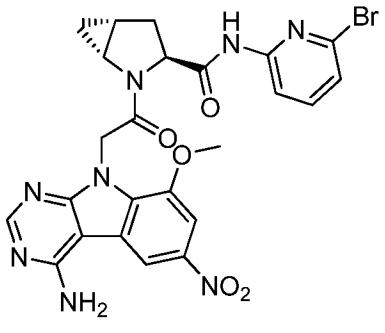
145a		**184g**	
235a		**185a**	
146a		**186a**	
147a		**206c**	
148d		**209b**	

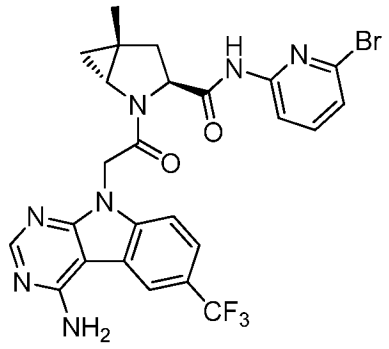
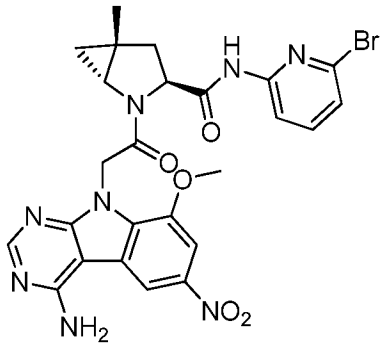
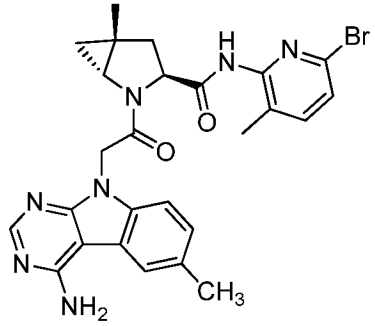
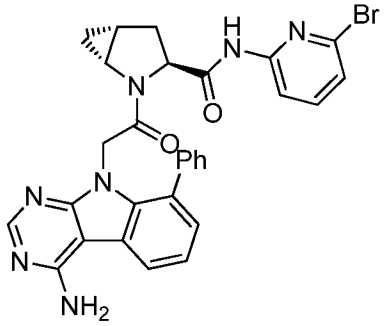
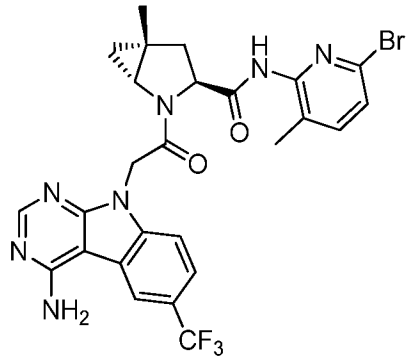
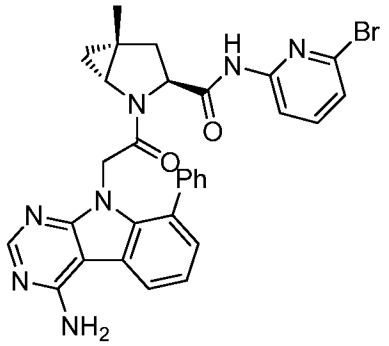
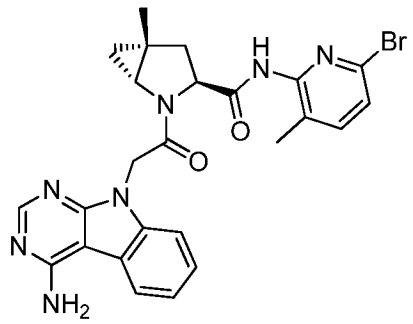
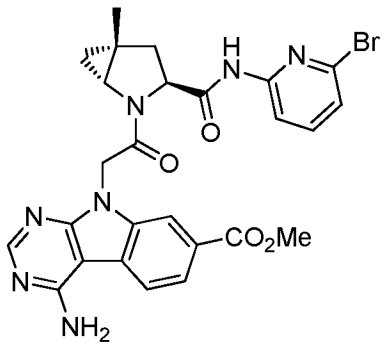
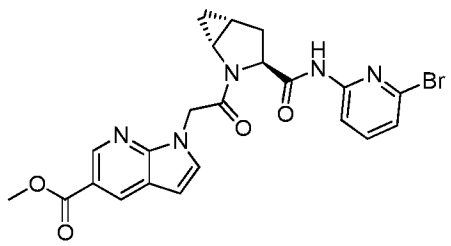
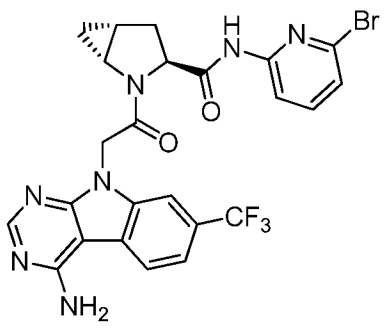
19a		**210d**	
3b		**189g**	
149b		**193a**	
4b		**190a**	
5e		**191a**	

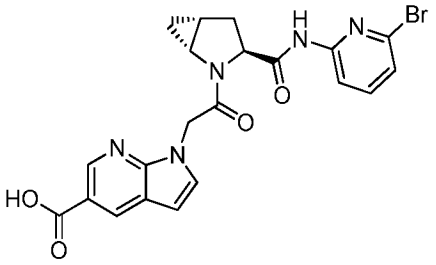
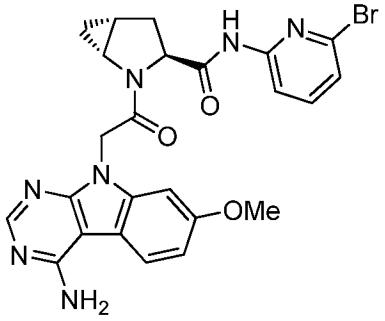
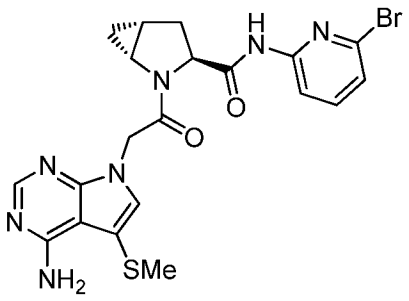
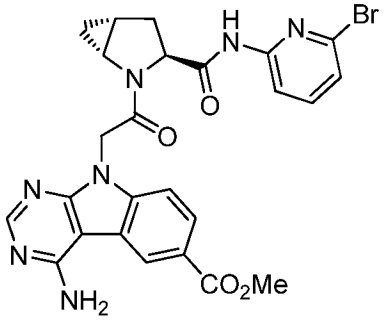
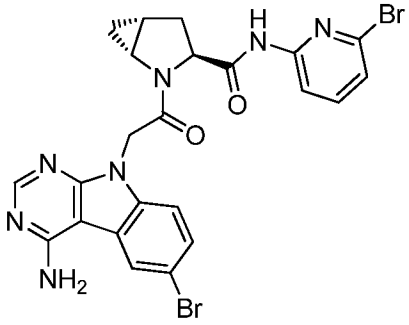
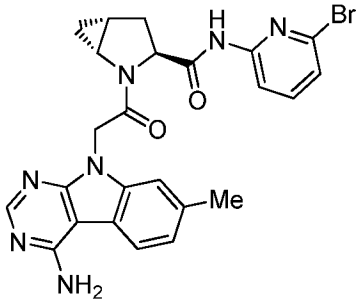
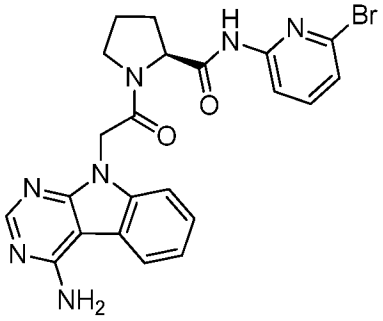
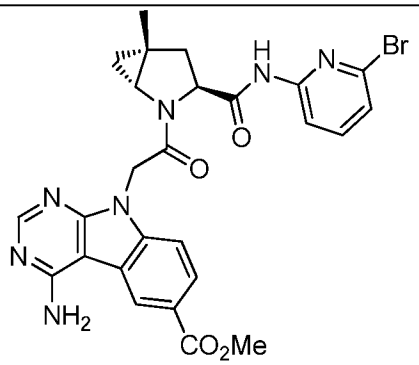
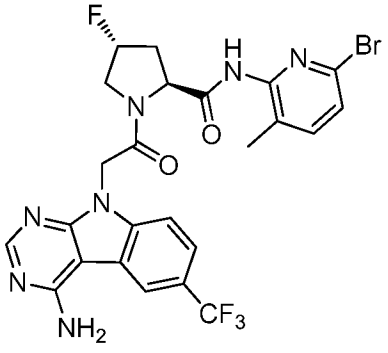
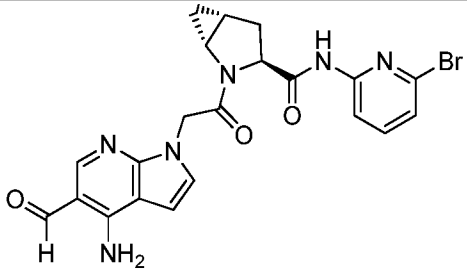
150d		**192g**	
69a		**196d**	
70a		**197c**	
2d		**214b**	
71a		**213d**	

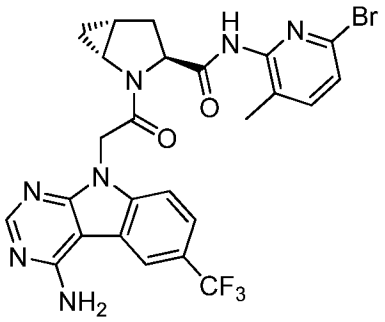
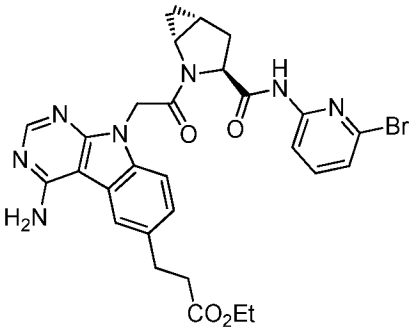
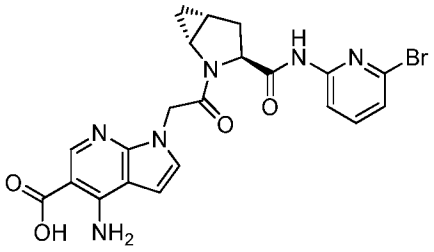
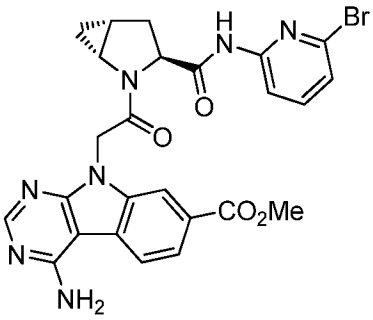
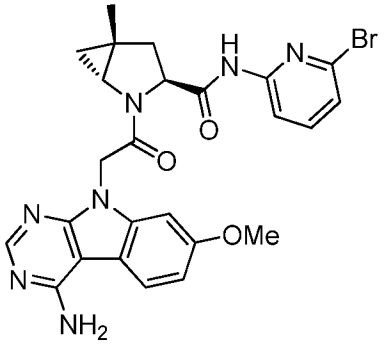
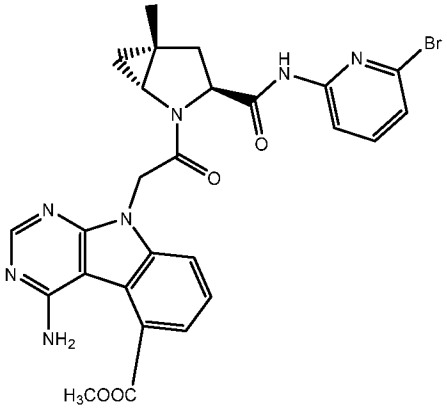
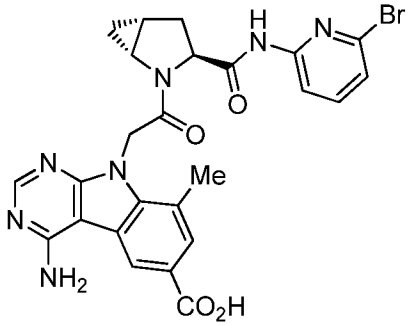
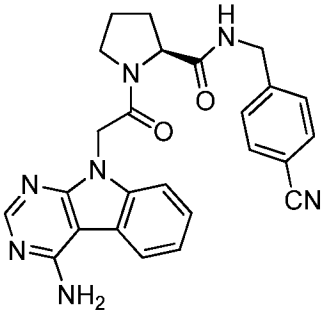
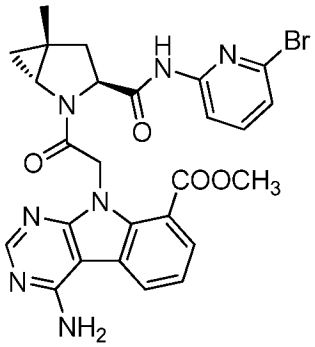
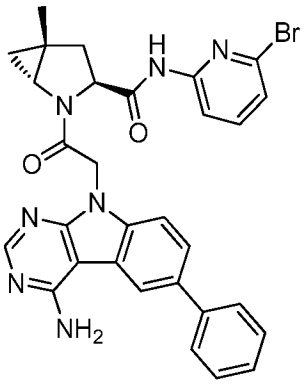
72a		**215g**	
9a		**216g**	
151a		**217a**	
152d		**220a**	
1e		**202a**	

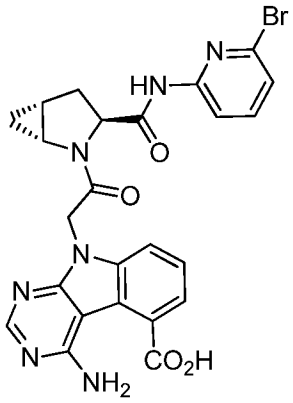
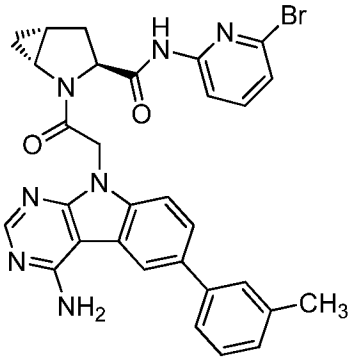
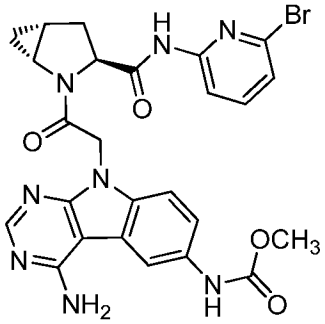
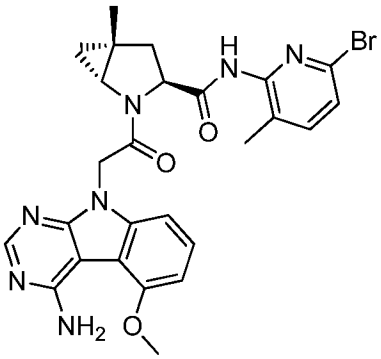
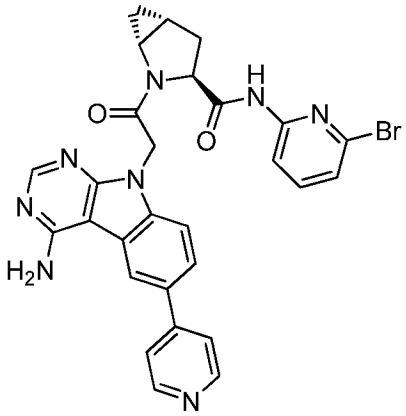
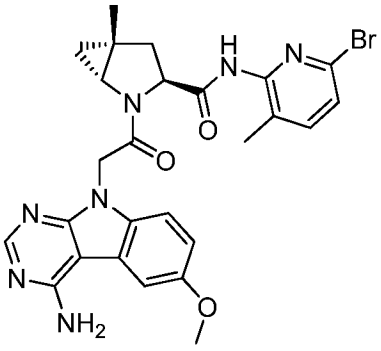
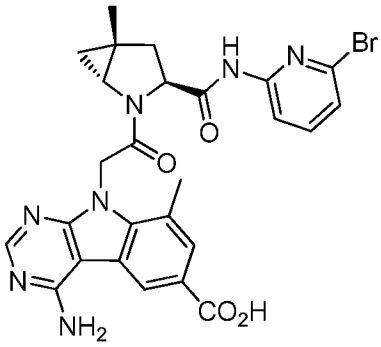
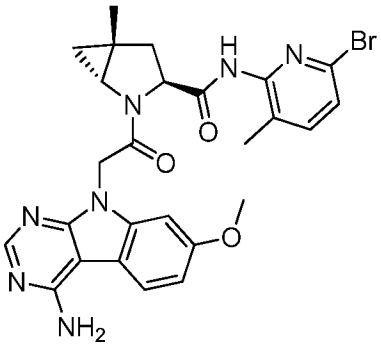
6e		**205c**	
7b		**222a**	
21a		**236f**	
73a		**237a**	
74a		**238g**	

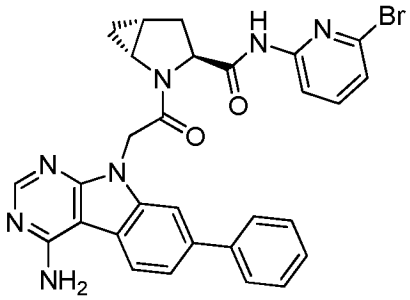
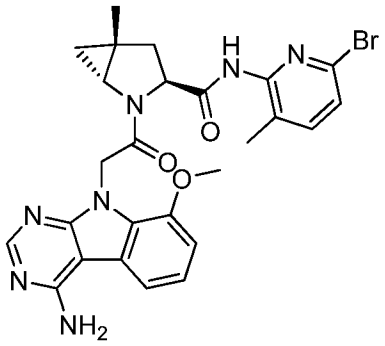
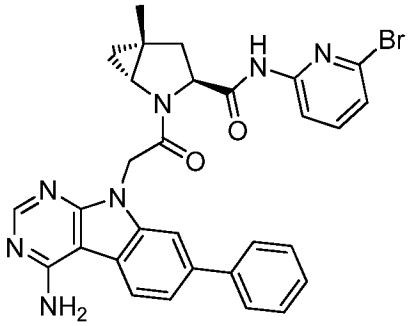
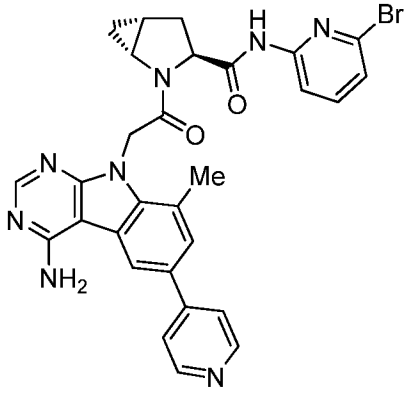
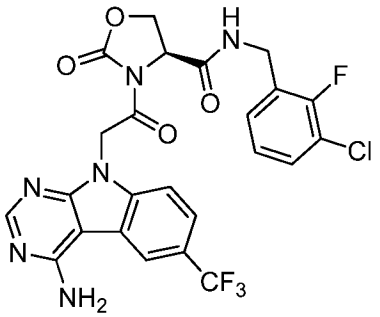
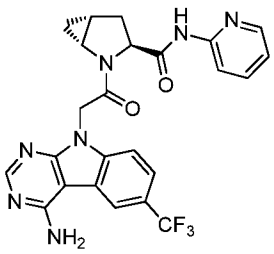
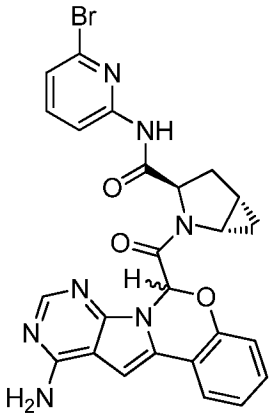
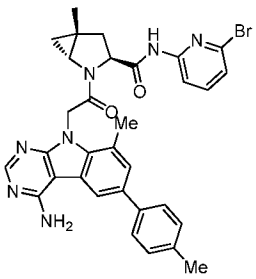
153a		**239a**	
27a		**296a**	
25a		**240g**	
26a		**241g**	
8b		**242a**	

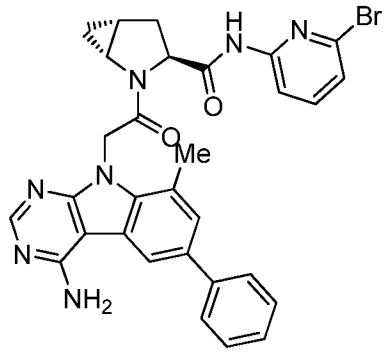
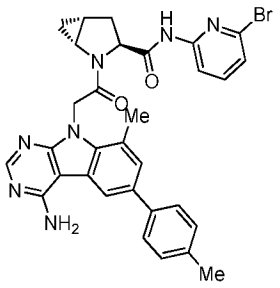
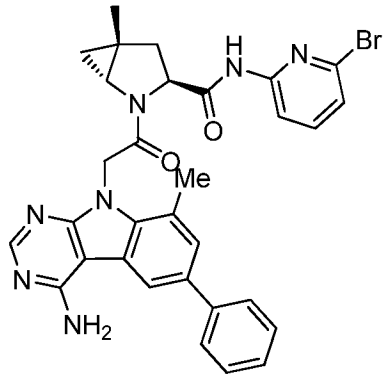
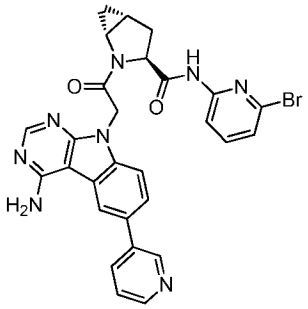
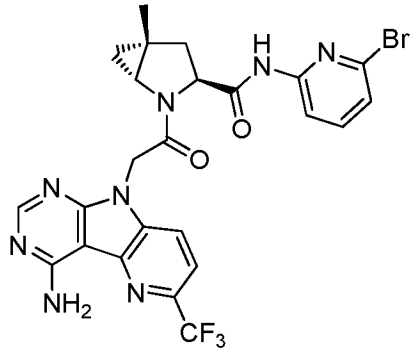
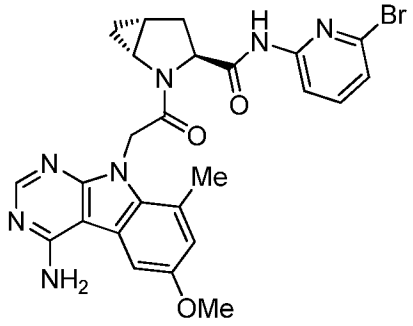
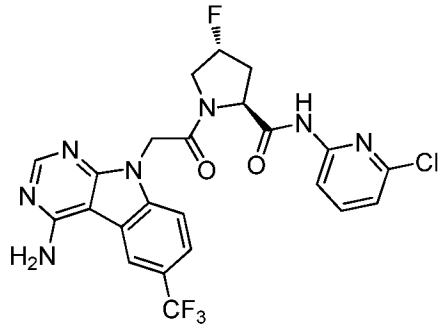
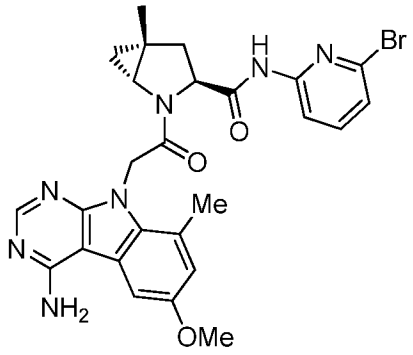
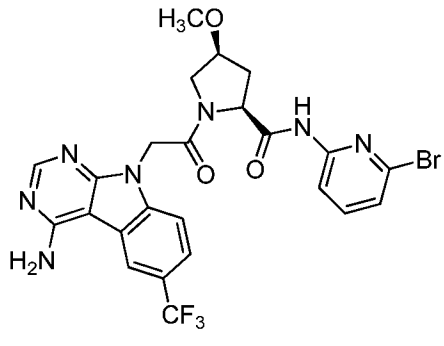
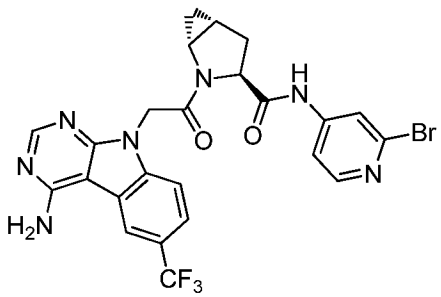
28a		**243a**	
10b		**244d**	
11f		**245a**	
12a		**42a**	
127d		**16e**	

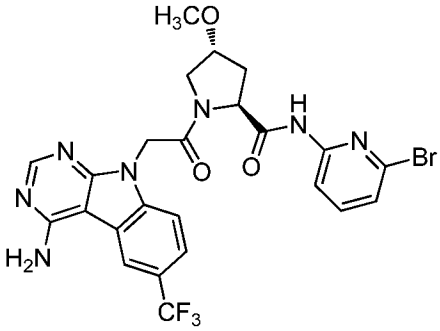
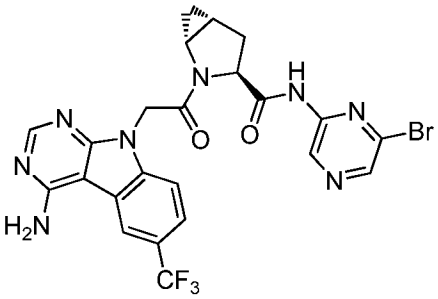
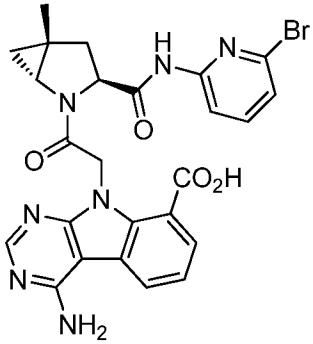
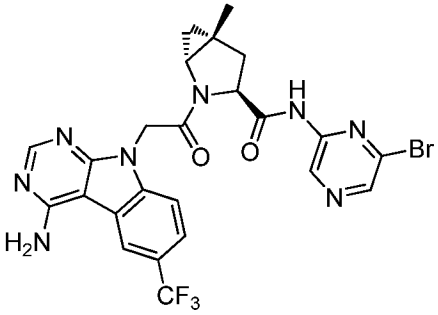
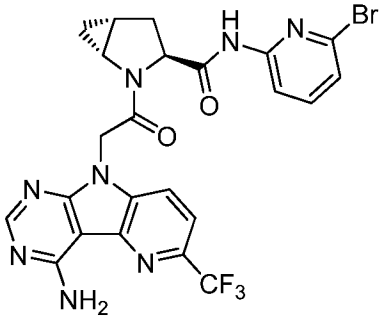
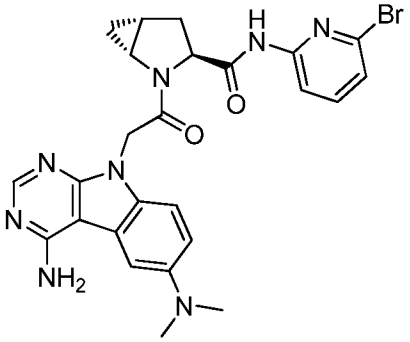
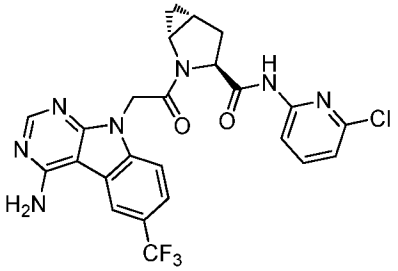
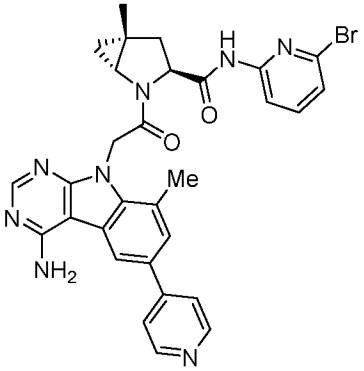
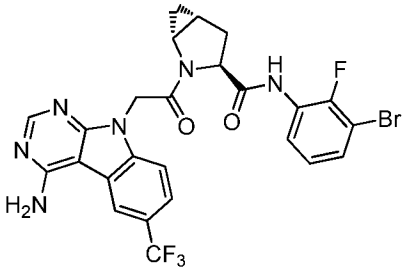
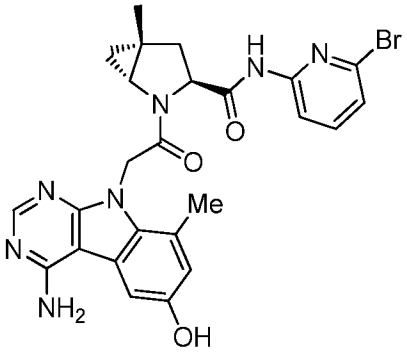
128a		**36e**	
154e		**39f**	
34e		**23f**	
13b		**40a**	
14a		**156e**	

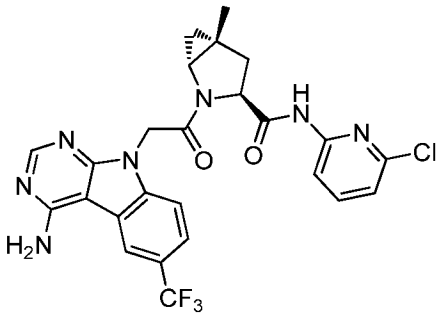
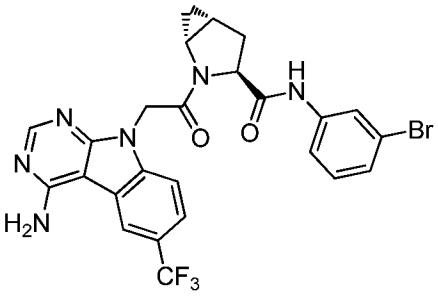
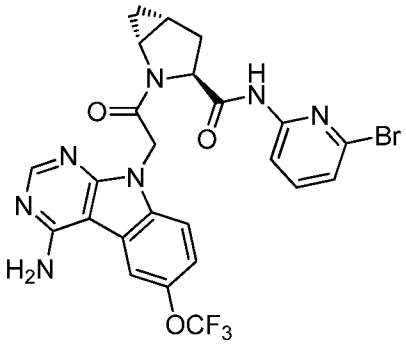
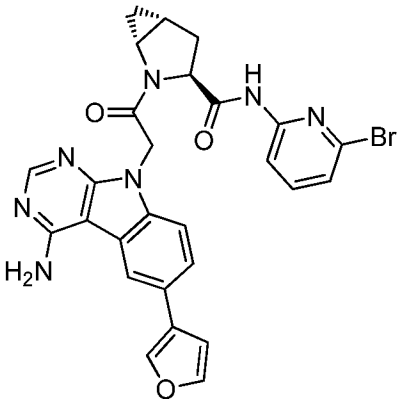
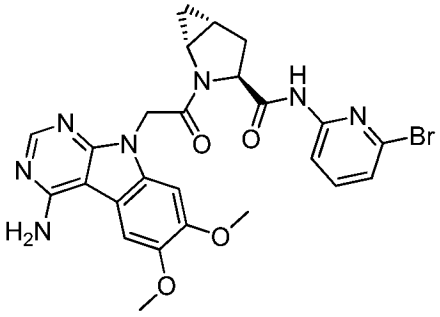
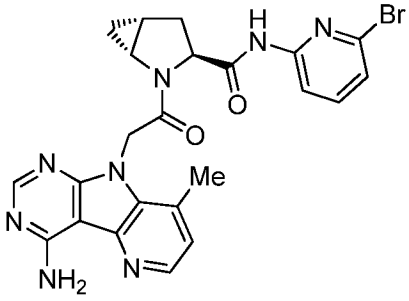
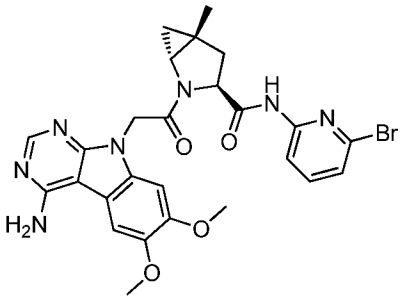
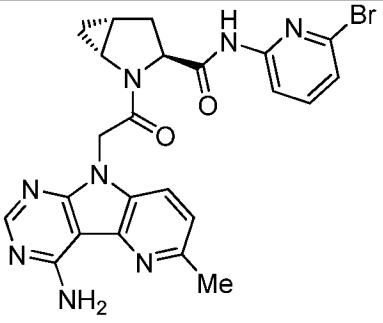
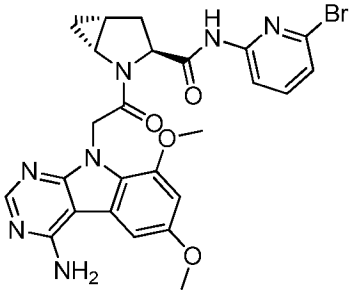
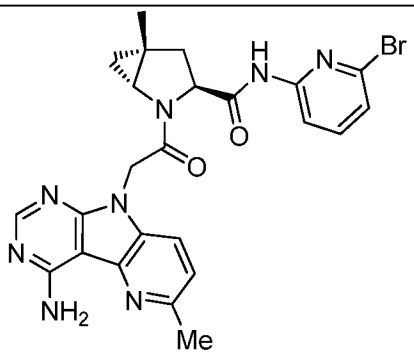
15a		**45d**	
155f		**41f**	
37a		**221c**	
218a		**250b**	
223a		**270a**	

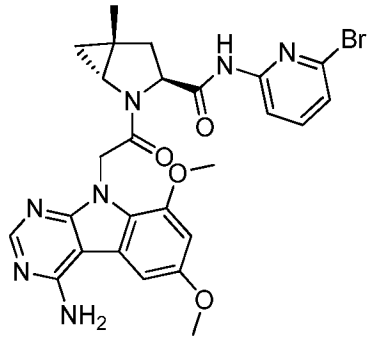
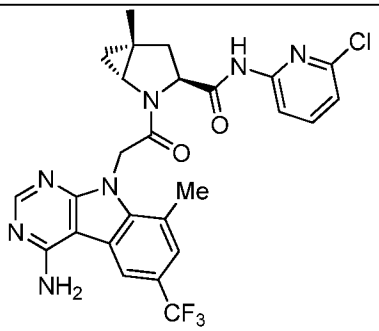
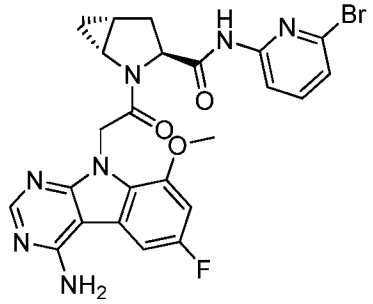
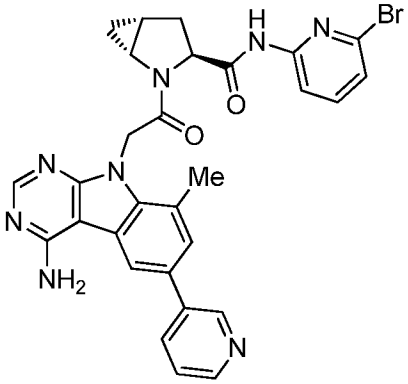
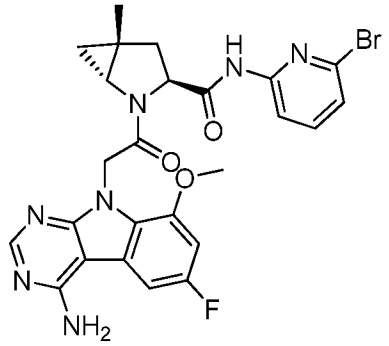
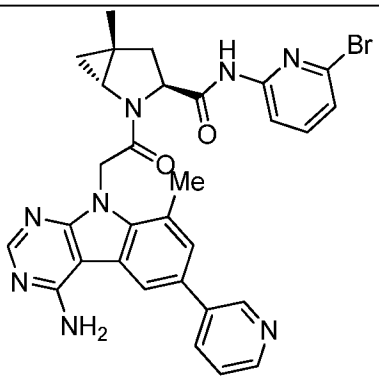
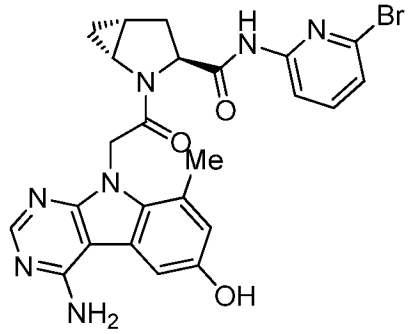
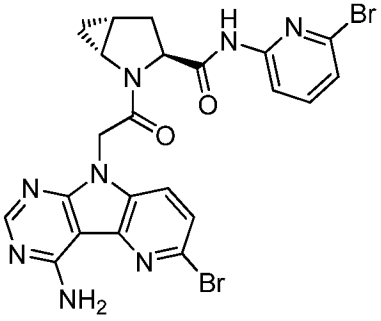
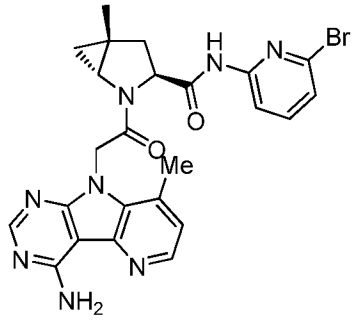
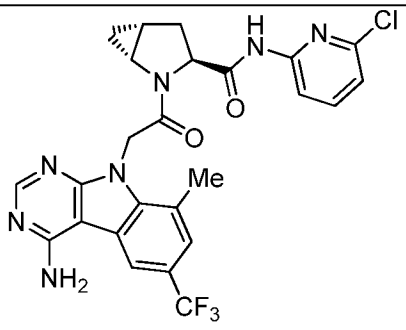
224b		**271c**	
225e		**249a**	
226c		**252a**	
219a		**253a**	

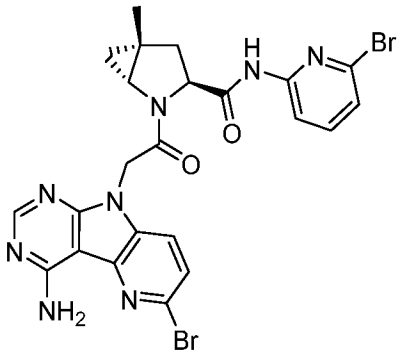
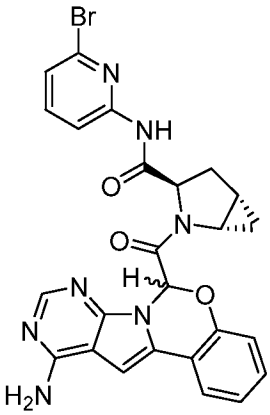
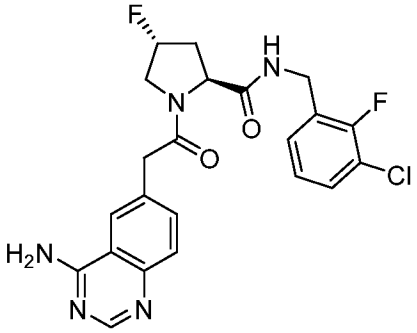
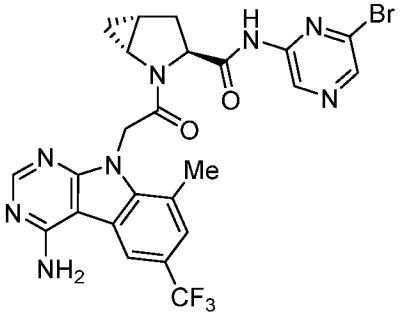
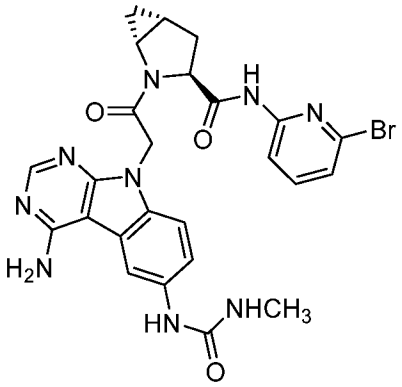
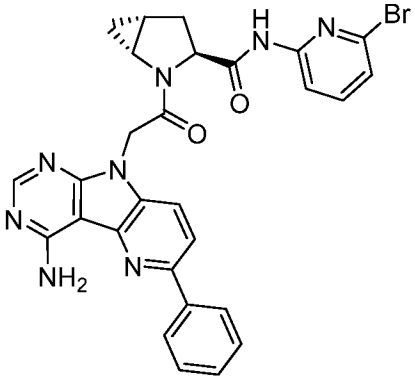
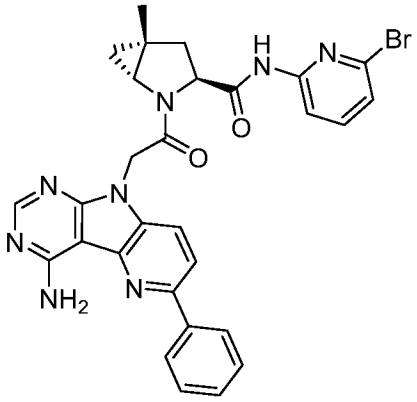
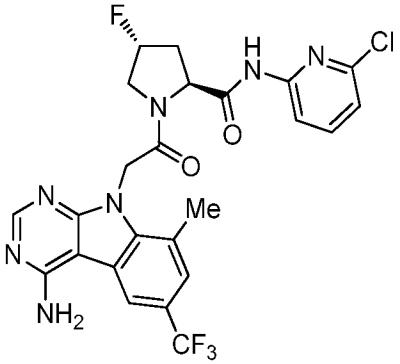
227c		**254a**	
228a		**263c**	
251f		**272c**	
233h		**255c**	

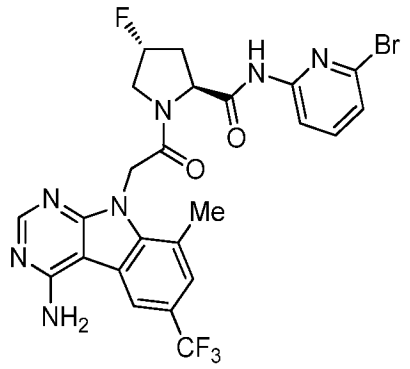
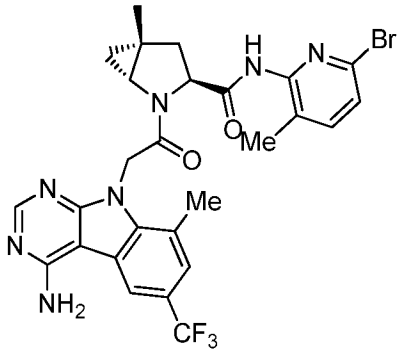
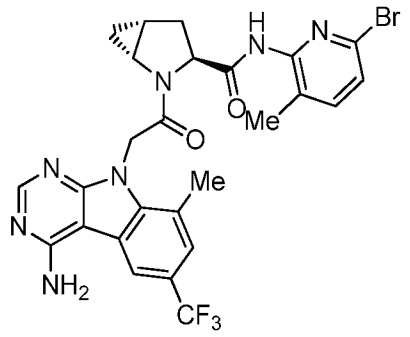
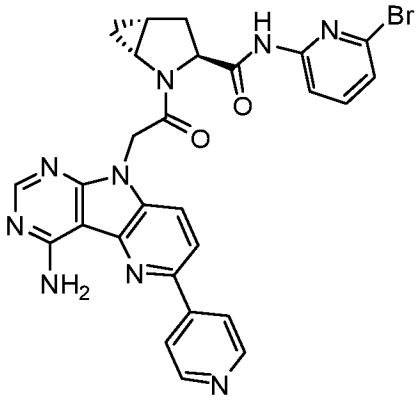
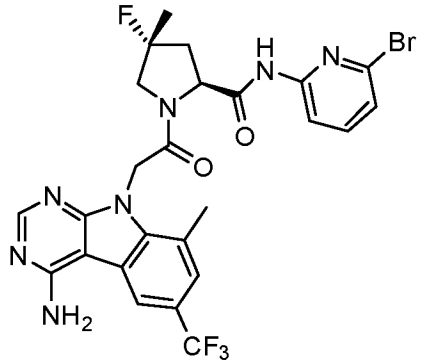
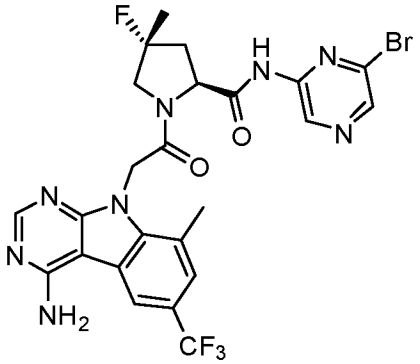
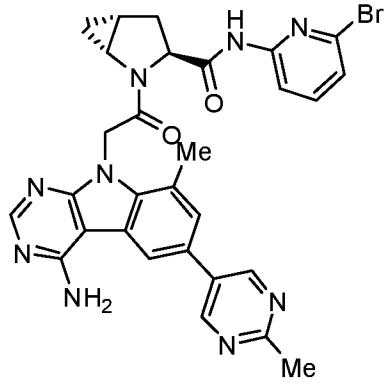
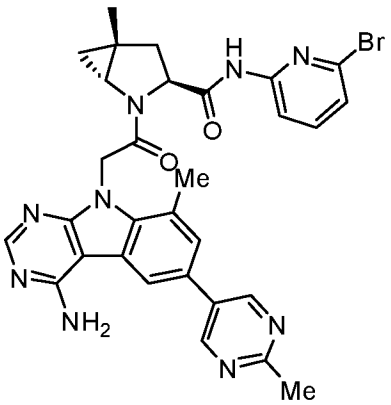
229c		**256a**	
230a		**273c**	
231g		**257g**	
246b		**258a**	
247d		**259d**	

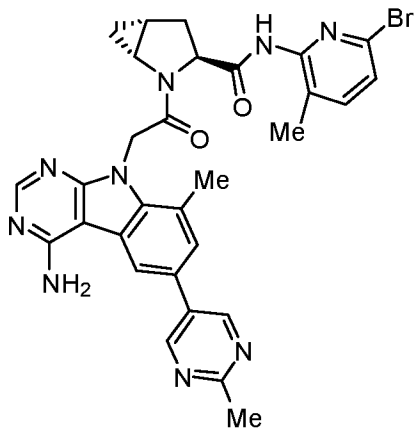
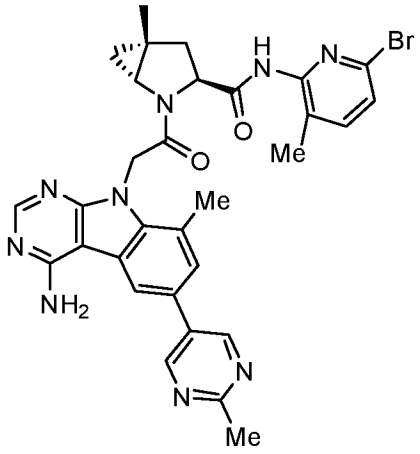
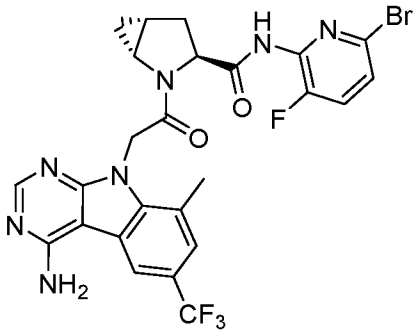
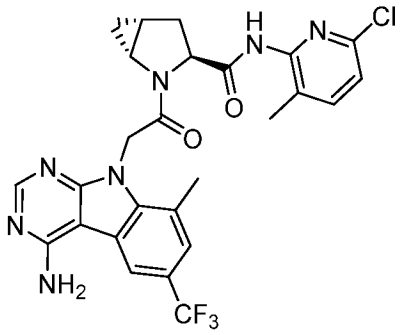
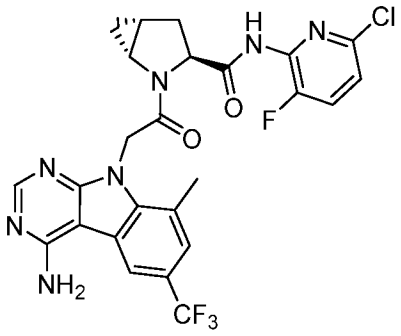
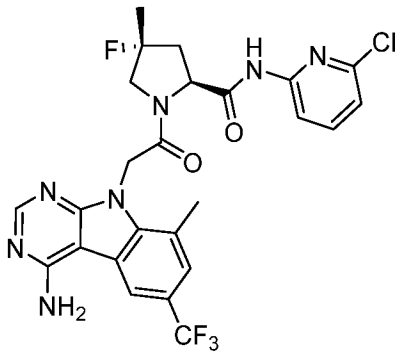
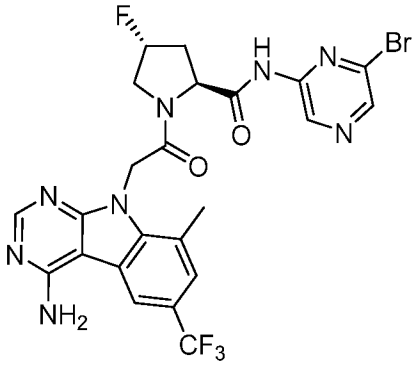
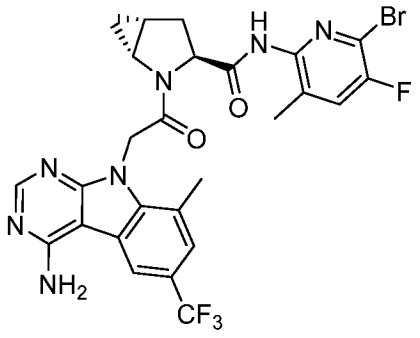
248d		**260a**	
232a		**261d**	
234a		**262a**	
267c		**264a**	
268b		**265a**	

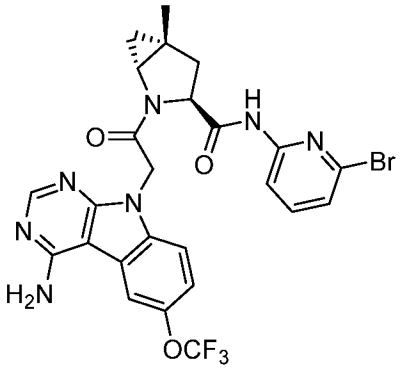
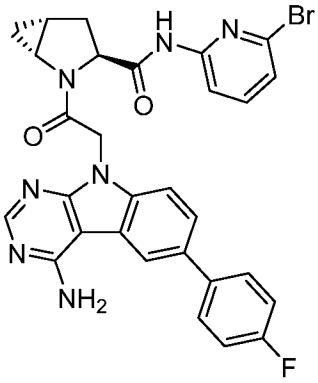
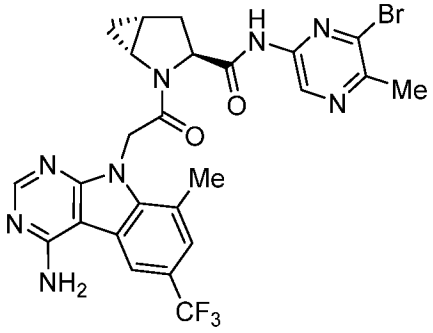
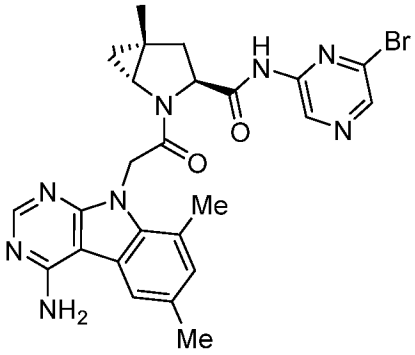
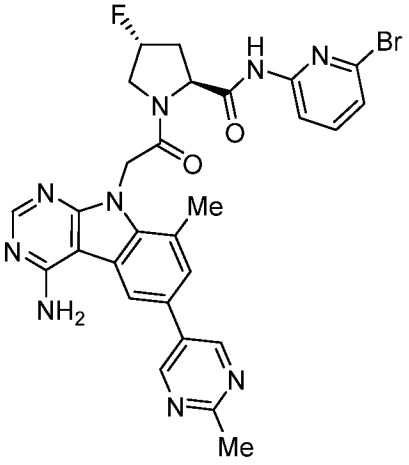
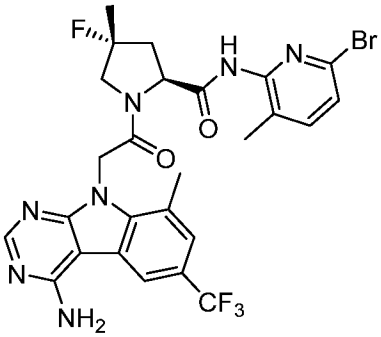
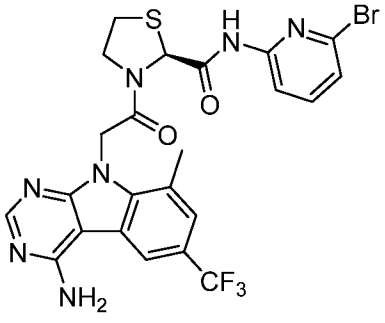
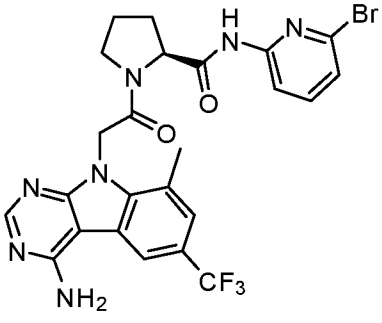
269c		**266b**	
274g		**275c**	
276g		**284a**	
277a		**285g**	
278g		**286a**	

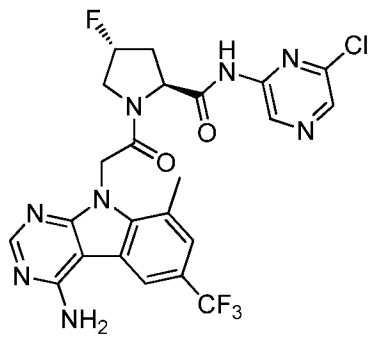
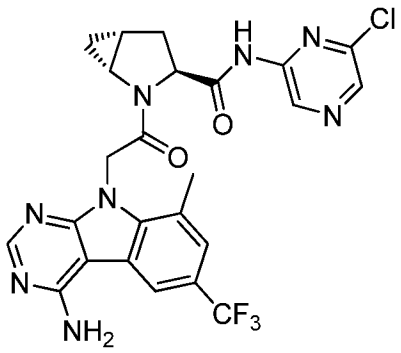
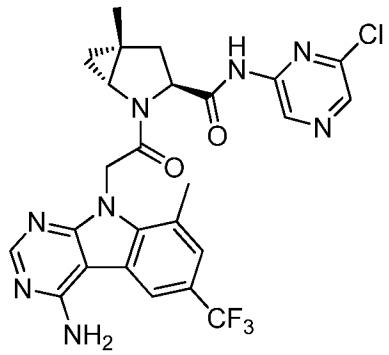
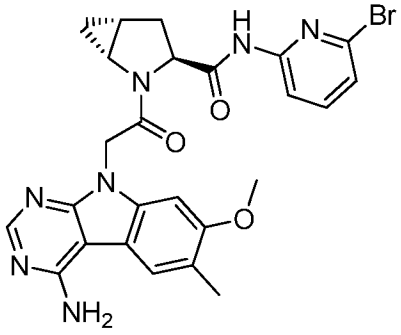
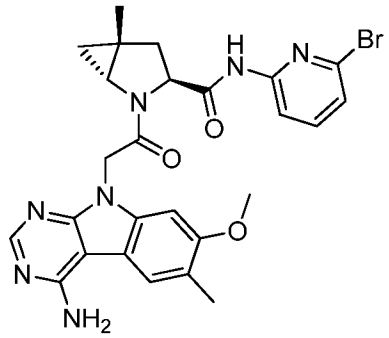
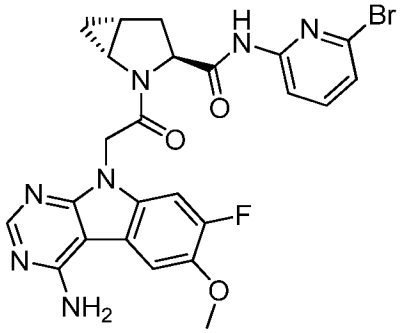
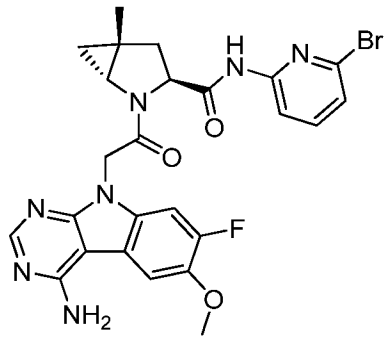
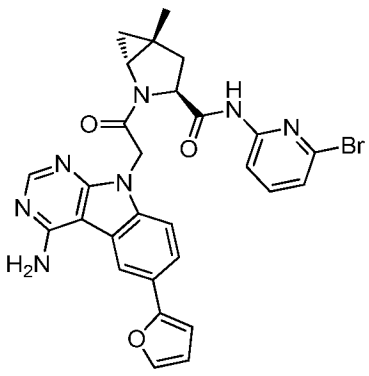
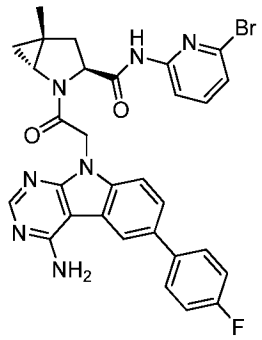
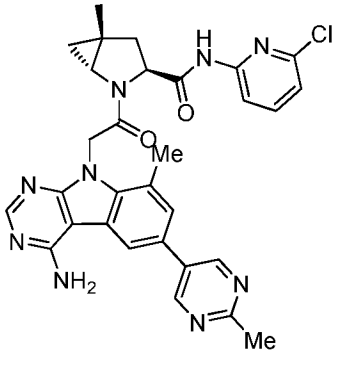
279a		**287a**	
280g		**288c**	
281a		**289a**	
282a		**290g**	
283g		**291a**	

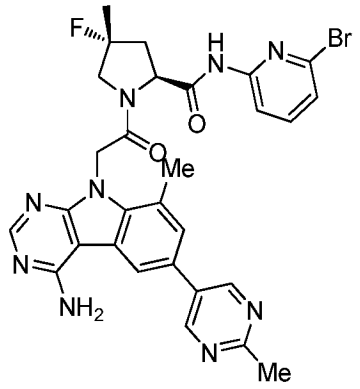
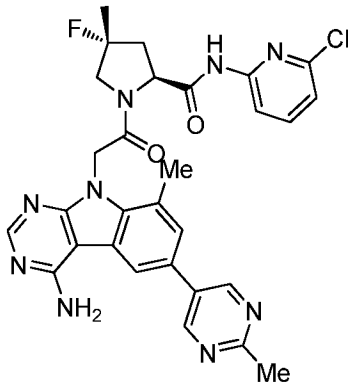
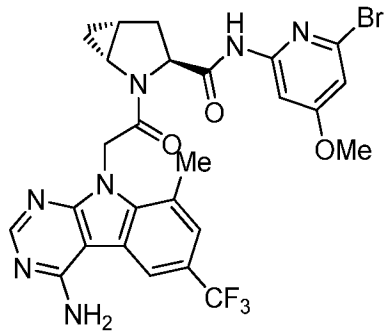
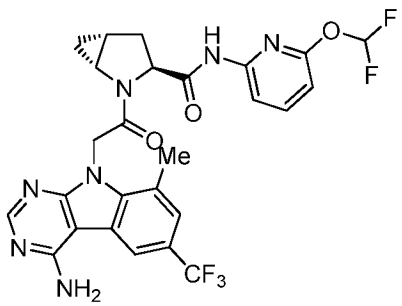
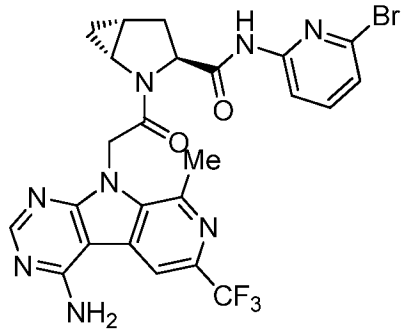
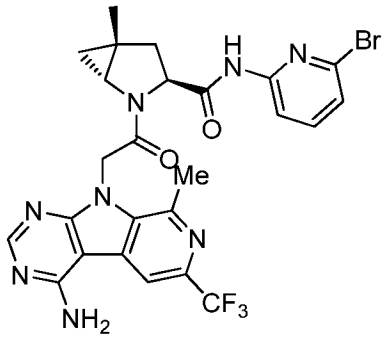
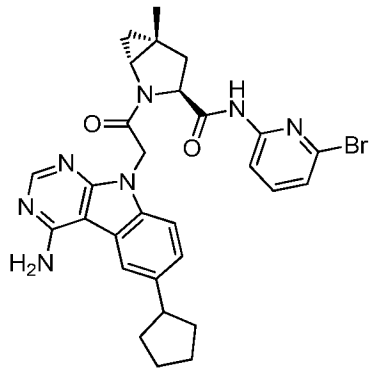
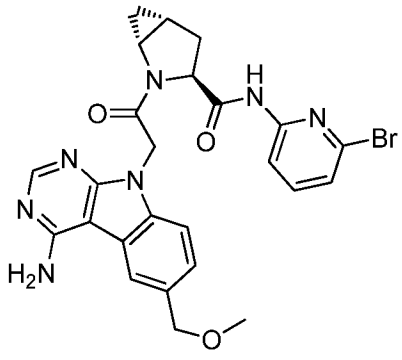
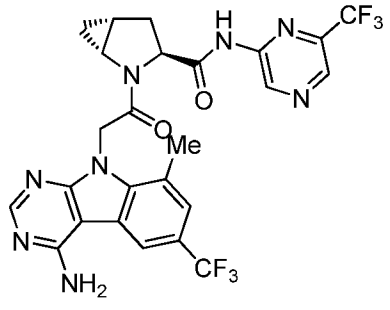
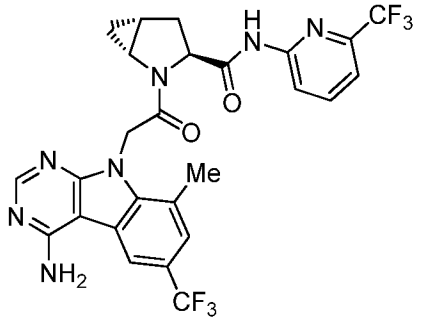
292a		**293A и 293b**	
294c		**295a**	
297d		**298c**	
299a		**300a**	

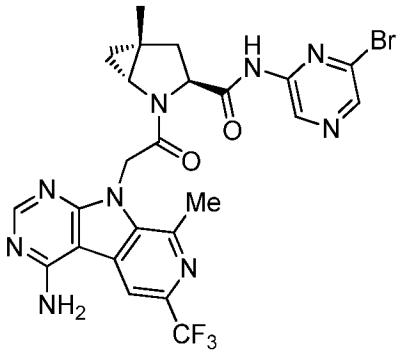
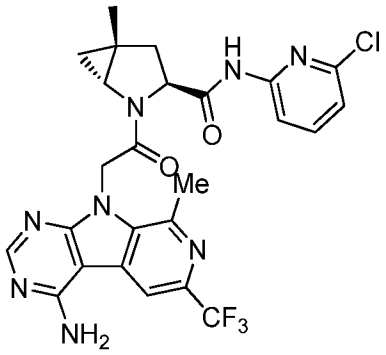
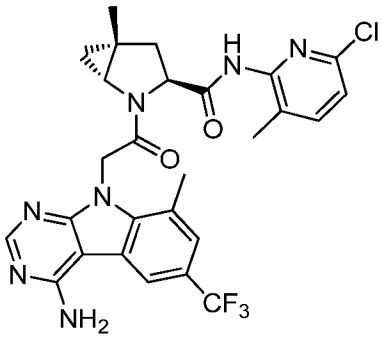
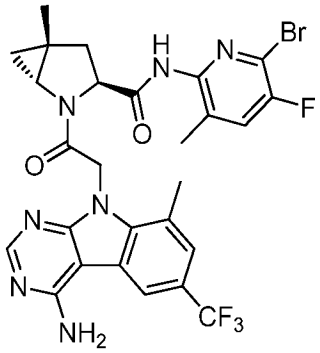
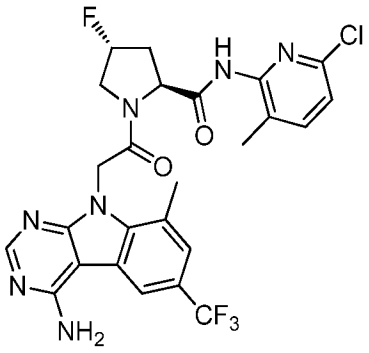
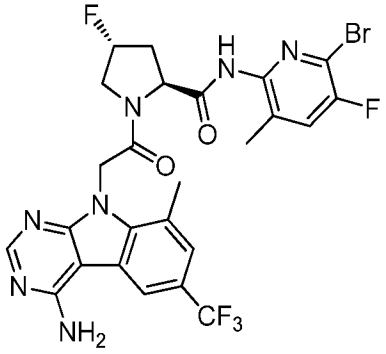
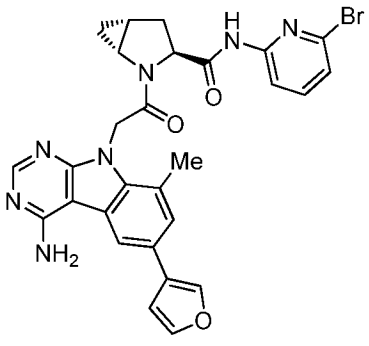
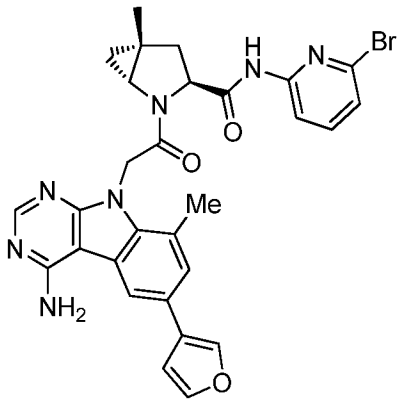
301a		**302a**	
303a		**307c**	
304a		**305a**	
308c		**309a**	

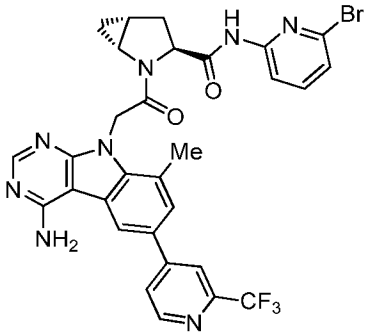
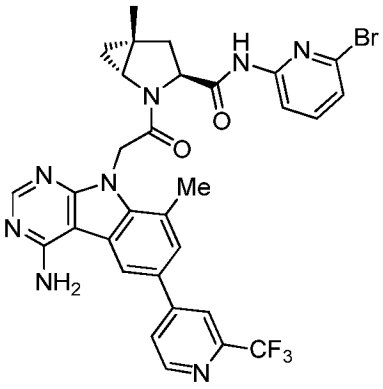
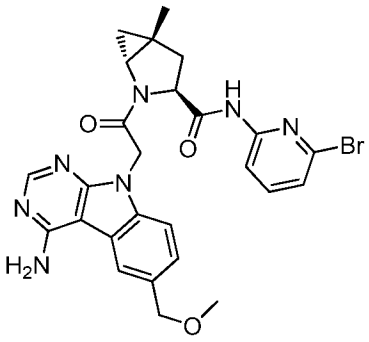
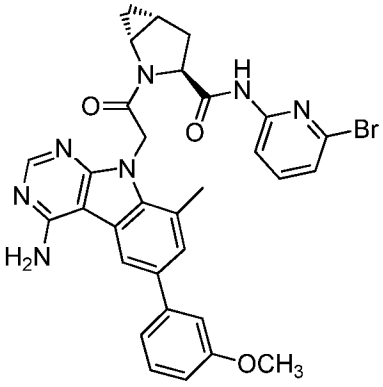
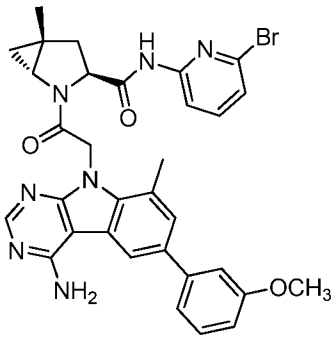
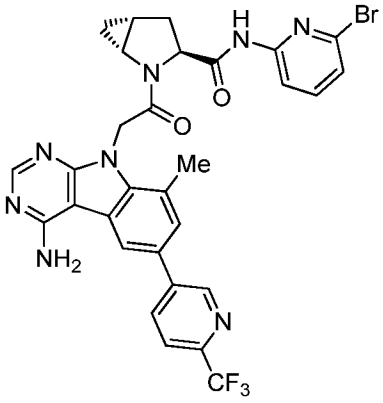
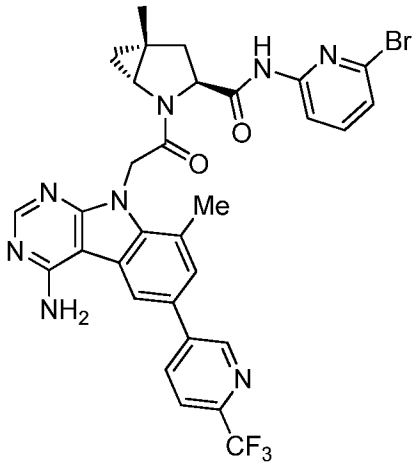
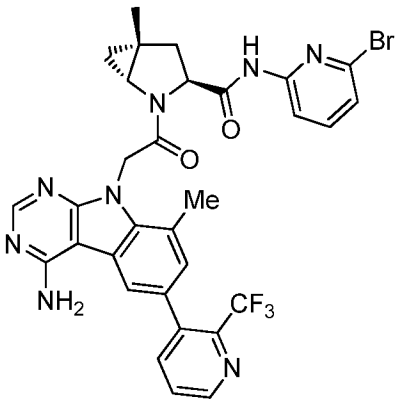
310a		**311a**	
317c		**318c**	
319c		**320c**	
321d		**322c**	

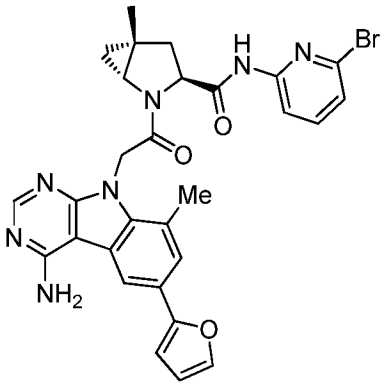
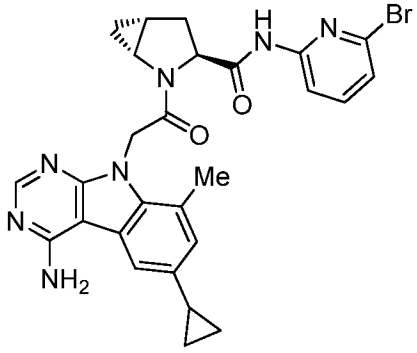
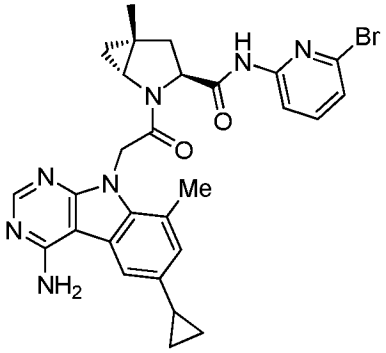
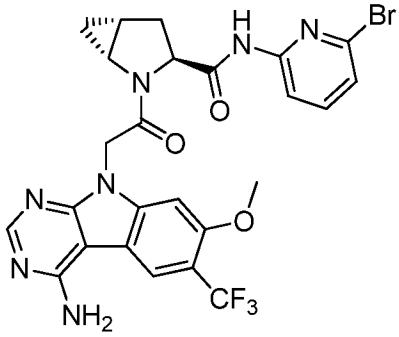
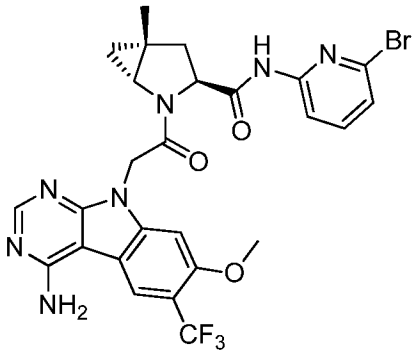
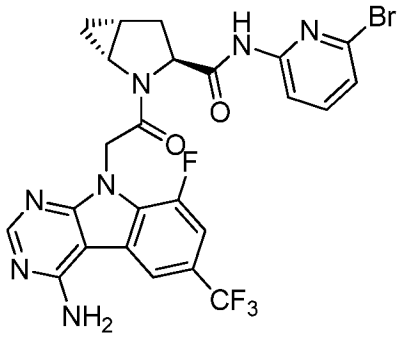
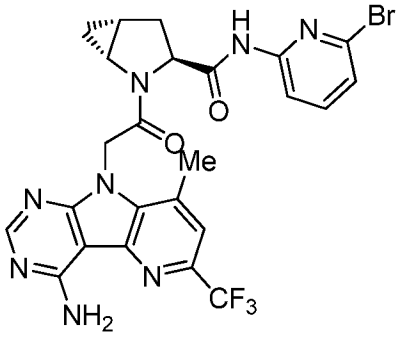
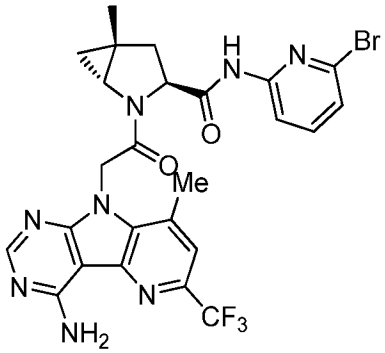
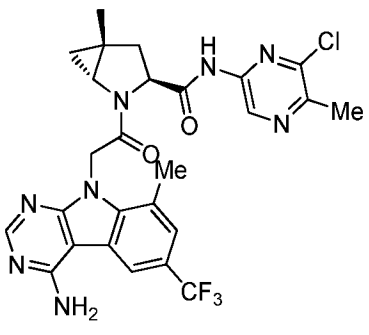
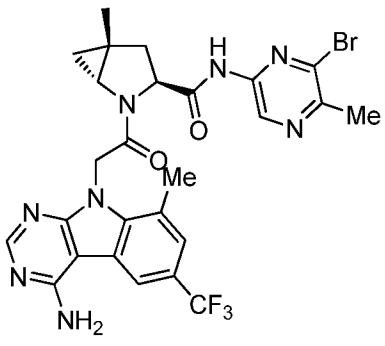
334a		**335c**	
313b		**314a**	
312a		**323a**	
324a		**306a**	

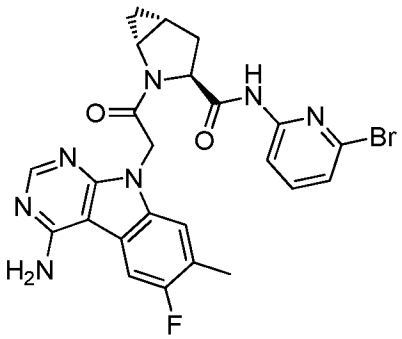
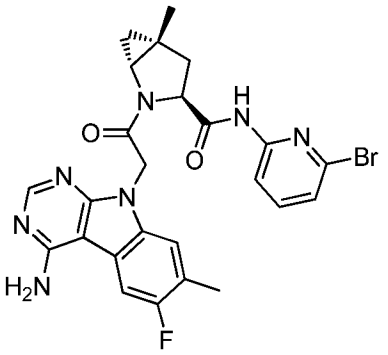
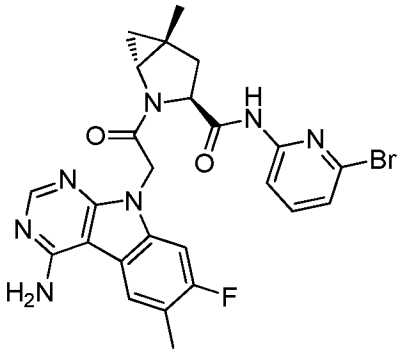
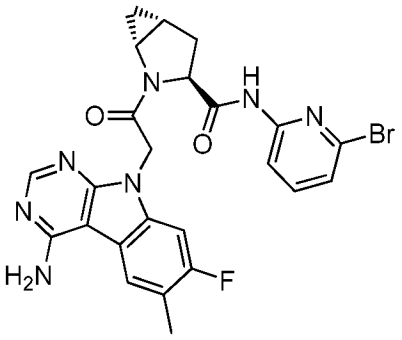
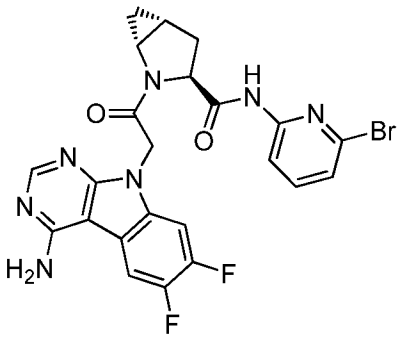
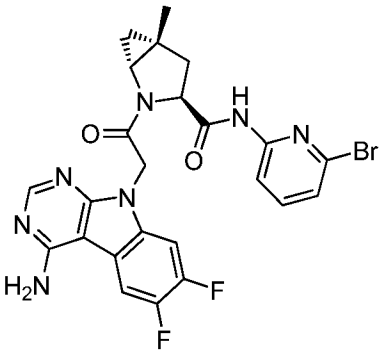
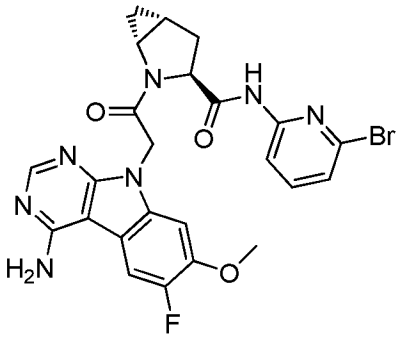
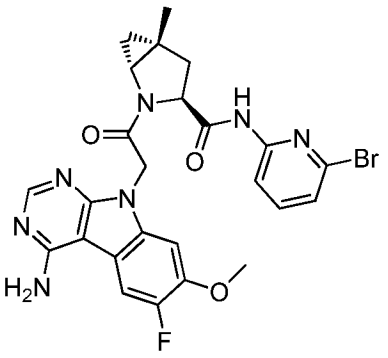
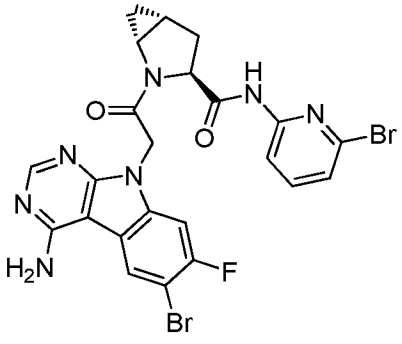
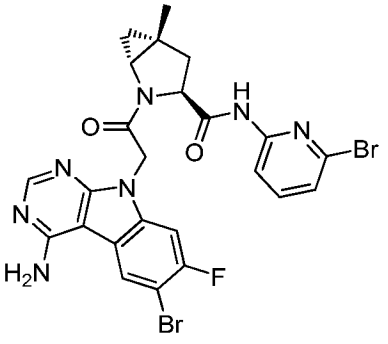
325c		**326c**	
327c		**328f**	
329a		**330f**	
331a		**336c**	
337a		**315a**	

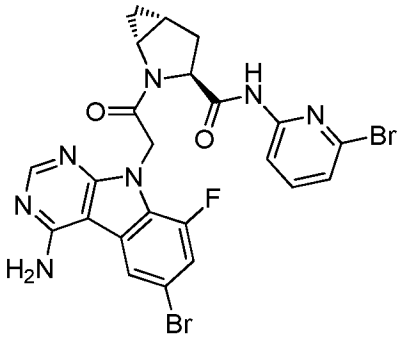
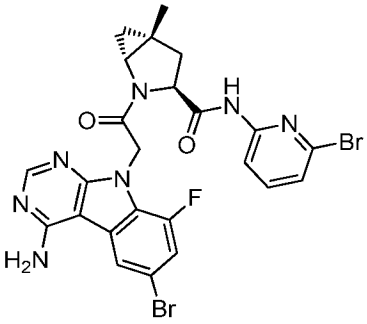
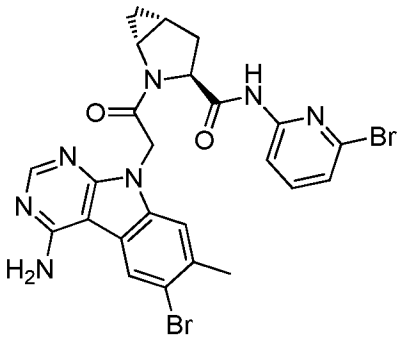
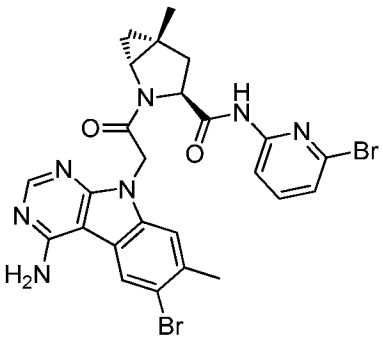
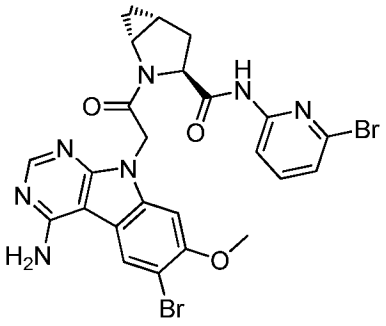
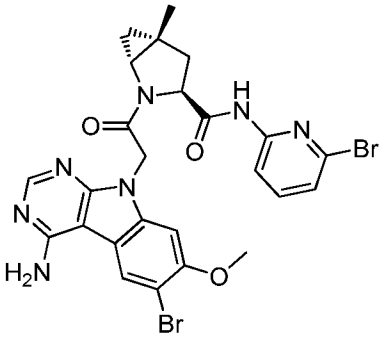
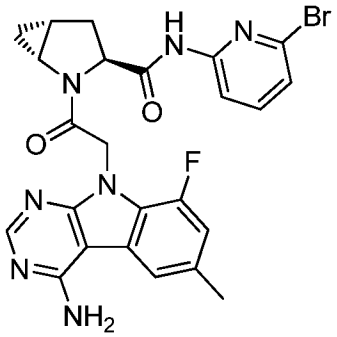
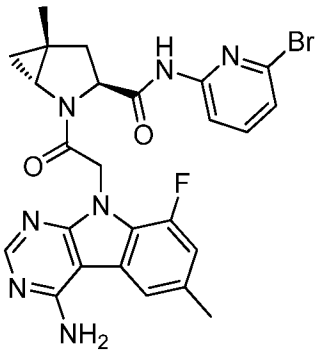
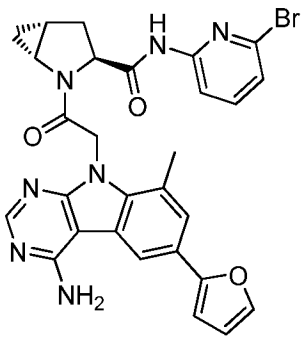
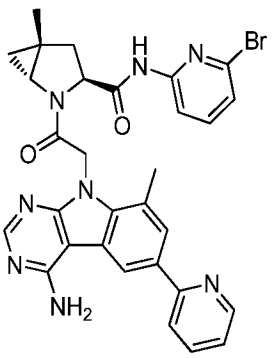
316a		**343a**	
344c		**345c**	
346g		**347a**	
338e		**339g**	
348c		**349c**	

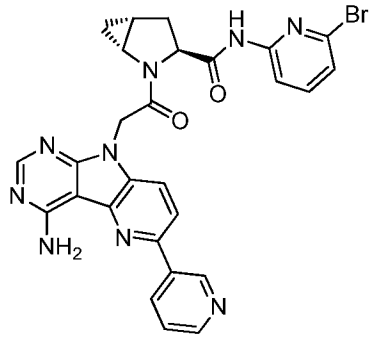
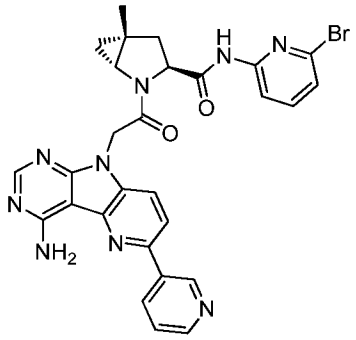
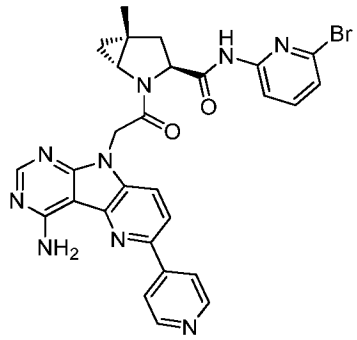
350a		**351a**	
332c		**333c**	
365c		**366c**	
352c		**353a**	

354c		**355a**	
340a		**341c**	
342a		**356c**	
357a		**358c**	

359c		**360c**	
361a		**367g**	
368a		**369g**	
362f		**363a**	
364e		**364d**	

381g		**382a**	
385a		**384g**	
386g		**387a**	
383g		**388a**	
389g		**390a**	

376g		**377a**	
379h		**380a**	
374g		**375a**	
391g		**392a**	
370a		**378c**	

371c		**372a**	
373a			

.

45. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

46. Способ лечения или предотвращения заболевания или состояния, характеризующегося аберрантной активностью системы комплемента, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-44 или его фармацевтически приемлемой соли.

47. Способ по п. 46, где заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой иммунологическое нарушение.

48. Способ по п. 46, где заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой заболевание центральной нервной системы.

49. Способ по п. 46, где заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой нейродегенеративное заболевание или неврологическое заболевание.

50. Способ по п. 46, где заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой заболевание почек.

51. Способ по п. 46, где заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой сердечно-сосудистое заболевание.

52. Способ по п. 46, где заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой кардиометаболическое заболевание.

53. Способ по п. 46, отличающийся тем, что заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из пароксизмальной ночной

гемоглобинурии, атипичного гемолитического уремического синдрома, отторжения трансплантата органа, тяжелой миастении, оптиконейромиелита, мембранно-пролиферативного гломерулонефрита, болезни плотного осадка, болезни холодовых агглютининов и катастрофического антифосфолипидного синдрома.

54. Способ по п. 46, где заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из респираторного дистресс-синдрома взрослых, инфаркта миокарда, воспаления легких, сепсиса, искусственного кровообращения, ожогов, астмы, рестеноза, полиорганной дисфункции, синдрома Гийена-Барре, геморрагического шока, гломерулонефрита, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, бесплодия, болезни Альцгеймера, рассеянного склероза, накопления тромбоцитов и гемодиализа.

55. Способ по п. 46, где заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA) (AAV), аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми антителами, IgA-нефропатии, C3-гломерулонефрита и фокально-сегментарного гломерулосклероза.

56. Способ по п. 46, где заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой гематологическое нарушение.

57. Способ по п. 46, где заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой офтальмологическое заболевание или нарушение со стороны органа зрения.

58. Способ по п. 46, где заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой дегенерацию желтого пятна, возрастную дегенерацию желтого пятна (AMD), влажную форму AMD, географическую атрофию, отек желтого пятна, диабетический отек желтого пятна, хориоидальную неоваскуляризацию (CNV), увеит, увеит Бехчета, пролиферативную диабетическую ретинопатию, непролиферативную диабетическую ретинопатию, глаукому, гипертоническую ретинопатию, болезнь неоваскуляризации роговицы, отторжение посттрансплантата роговицы, дистрофию роговицы, аутоиммунную болезнь сухого глаза, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Шегрена, обусловленное окружающими условиями заболевание сухого глаза, эндотелиальную дистрофию Фукса, окклюзию вен сетчатки или послеоперационное воспаление.

59. Способ по п. 46, где заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из ожирения, резистентности к инсулину, диабета, дислипидемии, нефропатии и невропатии.

60. Способ по п. 46, где заболевание или состояние представляет собой ангионевротический отек.

61. Способ по п. 46, где заболевание или состояние представляет собой наследственный ангионевротический отек.

62. Способ по п. 46, где заболевание или состояние представляет собой приобретенный ангионевротический отек.

63. Способ по п. 46, где заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA) (AAV), пароксизмальной ночной гемоглобинурии и тромботической микроангиопатии.

64. Способ по п. 46, где заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, рассеянного склероза, оптиконейромиелита, генерализованной миастении, синдрома Гийена-Барре, болезни Паркинсона и шизофрении.

65. Способ по п. 46, где заболевание или состояние представляет собой периодонтит.

66. Способ по п. 46, где заболевание или состояние представляет собой болезнь Крона.

67. Способ по п. 46, где заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из астмы, хронической обструктивной болезни легких и острого респираторного дистресс-синдрома.

68. Способ по п. 46, где заболевание или состояние представляет собой представляет собой атеросклероз.

69. Способ по п. 46, где заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из возрастной дегенерации желтого пятна (AMD), увеита, глаукомы и влажной формы AMD.

70. Способ по п. 46, где заболевание или состояние представляет собой инфаркт миокарда.

71. Способ по п. 46, где заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из атипичного гемолитико-уремического синдрома, гломерулопатии C3, волчаночного нефрита, IgA-нефропатии и мембранозной нефропатии.

72. Способ по п. 46, где заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из ревматоидного артрита, остеоартрита, буллезного пемфигоида, псориаза, гнойного гидраденита и ожогов.

73. Способ по п. 46, где заболевание или состояние представляет собой гемодиализ.

74. Способ по п. 46, где заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из ревматоидного артрита, остеоартрита, буллезного пемфигоида, псориаза, гнойного гидраденита и ожогов.

75. Способ по п. 46, где заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из ишемического/реперфузионного повреждения, острого повреждения почек и трансплантации органов, например, трансплантации почки.

76. Способ по п. 46, где заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из синдрома системной воспалительной реакции, сепсиса, септического шока, травмы, системной красной волчанки, наследственного ангионевротического отека и рака.

77. Способ по п. 46, где заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из опосредованного антителами отторжения, антифосфолипидного синдрома, болезни Бергера, гломерулонефрита C3, болезни холодовых агглютининов,

искусственного кровообращения, болезни плотных отложений, замедленной функции трансплантата, географической атрофии, гранулематоза с полиангиитом, реакции «трансплантат против хозяина», гемопоэтической тромботической микроангиопатии, связанной с трансплантацией стволовых клеток, опосредованного иммунными комплексами мембранопролиферативного гломерулонефрита, иммуноопосредованной некротизирующей миопатии, идиопатической полипоидной хориоидальной васкулопатии, микроскопического полиангита, гангренозной пиодермии, болезни Штаргардта 1 и аутоиммунной гемолитической анемии теплого типа.

78. Способ по п. 46, где заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из ожирения, резистентности к инсулину, диабета, дислипидемии, нефропатии, нейропатии, ангионевротического отека, например, наследственного ангионевротического отека или приобретенного ангионевротического отека, тромботической микроангиопатии, болезни Паркинсона, шизофрении, периодонтита, болезни Крона, гломерулопатии C3, мембранозной нефропатии, остеоартрита, буллезного пемфигоида, псориаза, гнойного гидраденита, ишемии/реперфузионного повреждения, острого повреждения почек и трансплантации органов, например, трансплантации почки, синдрома системного воспалительного ответа, септического шока, травмы, рака, антитело-опосредованного отторжения, болезни Бергера, отсроченной функции трансплантата, гранулематоза с полиангиитом, реакции «трансплантат против хозяина», тромботической микроангиопатии, связанной с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, опосредованного иммунными комплексами мембранопролиферативного гломерулонефрита, иммуноопосредованной некротизирующей миопатии, идиопатической полипоидной хориоидальной васкулопатии, микроскопического полиангиита, гангренозной пиодермии и болезни Штаргардта 1.