

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202390627** (13) **A1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2023.04.14**

(22) Дата подачи заявки  
**2021.08.18**

(51) Int. Cl. *C07D 471/04* (2006.01)  
*C07D 471/08* (2006.01)  
*C07D 487/08* (2006.01)  
*C07D 451/02* (2006.01)  
*C07D 451/04* (2006.01)  
*A61K 31/4439* (2006.01)  
*A61P 1/16* (2006.01)  
*A61P 1/18* (2006.01)  
*A61P 13/12* (2006.01)  
*A61P 11/00* (2006.01)

**(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ПРИГОДНЫЕ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ TLR9**

(31) **63/067,465**

(32) **2020.08.19**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/046434**

(87) **WO 2022/040267 2022.02.24**

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

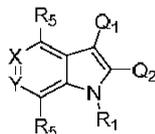
(72) Изобретатель:

**Лиу Чунджиан, Регуэйро-Рен Алисия  
(US)**

(74) Представитель:

**Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М.,  
Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю.,  
Джермакян Р.В., Строчкова О.В. (RU)**

(57) Раскрыты соединения формулы (I)



или их соли или пролекарства, причем X, Y, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> и R<sub>5</sub> определены в настоящем документе. Кроме того, раскрыты способы применения таких соединений в качестве ингибиторов TLR9, а также фармацевтические композиции, содержащие такие соединения. Эти соединения являются пригодными для применения в целях лечения, предотвращения или замедления фиброзных заболеваний.

**A1**

**202390627**

**202390627**

**A1**

# **ЗАМЕЩЕННЫЕ ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ПРИГОДНЫЕ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ TLR9**

## **ОПИСАНИЕ**

### **Перекрестная ссылка на родственные заявки**

По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной патентной заявки США № 63/067,465, поданной 19 августа 2020 года, которая во всей своей полноте включена в настоящий документ.

### **Область и предшествующий уровень техники настоящего изобретения**

Настоящее изобретение в целом относится к замещенным гетероарильным соединениям, пригодным для применения в качестве ингибиторов передачи сигнала через толл-подобный рецептор 9 (TLR9). В настоящем документе представлены замещенные гетероарильные соединения, композиции, содержащие такие соединения, и способы их применения. Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, которые содержат по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению и являются применимыми для лечения или профилактики фиброзных заболеваний, а также других заболеваний, нарушений и состояний, для которых показано применение ингибиторов TLR9.

Толл-подобные рецепторы (TLR) представляют собой трансмембранные белки, обладающие способностью инициировать воспалительную реакцию при распознавании патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP) или ассоциированных с микроорганизмами молекулярных паттернов (MAMP). Всего было идентифицировано 10 человеческих TLR, которые могут быть расположены на клеточной поверхности или, как в случае TLR7, 8 и 9, в эндолизосомах. TLR9 распознает метилированную одноцепочечную ДНК, содержащую цитозин-фосфат-гуаниновые (CpG) мотивы, которые обычно обнаруживаются в бактериальной и митохондриальной ДНК (мтДНК). TLR9 может способствовать фиброгенезу, способствуя воспалению через MyD88-зависимый сигнальный путь, который в конечном итоге опосредует активацию IL-6, IFN- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  среди других цитокинов. (Barton G.M., Kagan J.C. (2009), Nat. Rev. Immunol., 9(8), 535-42; Li X., Jiang S., Tapping R.I. (2010), Cytokine, 49(1), 1-9).

Уровни TLR9 выше в биоптатах легкого пациентов с быстрым прогрессированием идиопатического легочного фиброза (IPF), чем у здоровых или стабильных пациентов с прогрессирующим IPF (Sci. Transl. Med., 2010, 2(57):57ra82). Циркулирующая мтДНК, представляющая собой лиганд для TLR9, недавно была идентифицирована как основанный на механизме прогностический биомаркер IPF (Am. J. Resp. and Crit. Care Med., 2017, 196(12), 1502). Кроме того, было замечено, что TLR9 активируется при неалкогольном стеатогепатите (NASH) у человека и мыши (Clin. Sci., 2017, 131(16), 2145), в то время как митохондриальная ДНК гепатоцитов управляет NASH посредством активации TLR9 (J. Clin. Inv., 2016, 126(3), 859). Соответственно, предполагается, что ингибиторы/антагонисты TLR9 будут эффективны в качестве новых терапевтических средств для лечения фиброзных заболеваний.

Ингибирование TLR9 было признано потенциальным путем лечения фиброзных заболеваний, таких как идиопатический легочный фиброз (Trujillo et al., Sci. Transl. Med. 2010, 2(57):57ra82; Yoshizaki et al., Ann. Rheum. Dis., 2016 Oct; 75(10):1858-65), неалкогольный стеатогепатит (Garcia-Martinez et al., J. Clin. Invest., 2016, 126: 859-864; Gabele et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 2008; 376:271-276), поражение печени (Shaker et al., Biochem. Pharmacol., 2016, 112:90-101; Hoenig et al., J. Immun., 2013, 190:4297-304) и склеродермия (системный склероз или SSc) (Yoshizaki et al., Ann. Rheum. Dis., 2016 Oct; 75(10):1858-65); а также сердечная недостаточность (Oka et al., Nature, 485, 251-255 (2012)) и гипертония (McCarthy et al., Cardiovascular Research, 2015, 119-130).

Остается потребность в соединениях, пригодных для применения в качестве ингибиторов TLR9. Кроме того, остается потребность в соединениях, пригодных для применения в качестве ингибиторов TLR9 и обладающих селективностью по отношению к TLR7 или TLR8.

Принимая во внимание состояния, при которых может оказаться полезным лечение, включающее модуляцию толл-подобных рецепторов, сразу становится очевидным, что новые соединения, способные ингибировать TLR9, и способы применения этих соединений могут обеспечить существенные терапевтические преимущества для широкого круга пациентов.

Заявители обнаружили сильнодействующие соединения, обладающие активностью в качестве ингибиторов TLR9. Кроме того, заявители обнаружили соединения, обладающие активностью в качестве ингибиторов TLR9 и селективные по отношению к TLR7 или TLR8. Эти соединения предназначены для применения в качестве фармацевтических препаратов с желательными значениями устойчивости,

биодоступности, терапевтического индекса и токсичности, которые важны для их применимости в качестве лекарственных средств.

### **Краткое раскрытие настоящего изобретения**

Настоящее изобретение относится к новому классу замещенных гетероарильных соединений, которые, как было установлено, представляют собой эффективные ингибиторы передачи сигналов через TLR9. Эти соединения предназначены для применения в качестве фармацевтических препаратов с желательными значениями устойчивости, биодоступности, терапевтического индекса и токсичности, которые важны для их применимости в качестве лекарственных средств.

Согласно настоящему изобретению предложены соединения формулы (I), которые являются применимыми в качестве ингибиторов передачи сигналов через толл-подобный рецептор 9, и которые могут быть использованы для лечения фиброзных заболеваний, или их стереоизомеры, N-оксиды, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложены фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений согласно настоящему изобретению или их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложен способ ингибирования толл-подобного рецептора 9, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений согласно настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложен способ лечения фиброзных заболеваний, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений согласно настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложен способ лечения заболевания или нарушения, связанного с активностью толл-подобного рецептора 9, включающий введение нуждающемуся в этом млекопитающему по меньшей мере одного из соединений формулы (I) или их солей, сольватов и пролекарств.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложены способы и промежуточные соединения для получения соединений формулы (I), включая их соли, сольваты и пролекарства.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложено по меньшей мере одно из соединений формулы (I) или их солей, сольватов и пролекарств для применения в терапии.

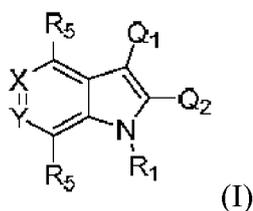
Кроме того, согласно настоящему изобретению предложено применение по меньшей мере одного из соединений формулы (I) или их солей, сольватов и пролекарств для производства лекарственного средства в целях лечения или профилактики состояний, связанных с толл-подобным рецептором 9, таких как фиброзные заболевания, аллергические заболевания, аутоиммунные заболевания и воспалительные заболевания.

Соединение формулы (I) и композиции, содержащие соединения формулы (I), можно использовать для лечения, предотвращения или устранения различных состояний, связанных с толл-подобным рецептором 9. Фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, являются применимыми в целях лечения, предотвращения или замедления прогрессирования заболеваний или нарушений в различных терапевтических областях, таких как фиброзные заболевания, аллергические заболевания, аутоиммунные заболевания и воспалительные заболевания.

Эти и другие признаки настоящего изобретения будут изложены в расширенной форме по мере продолжения раскрытия.

### Подробное раскрытие настоящего изобретения

Согласно первому аспекту настоящего изобретения предложено по меньшей мере одно соединение формулы (I):



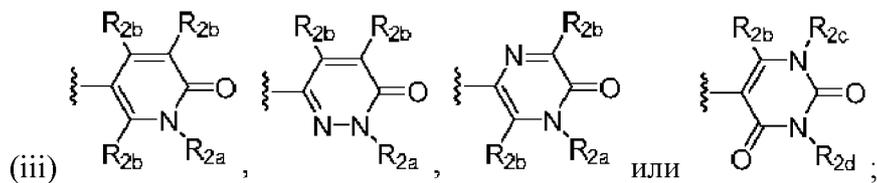
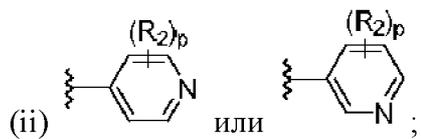
или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, причем:

один из X и Y представляет собой N, а другой из X и Y представляет собой C-A;

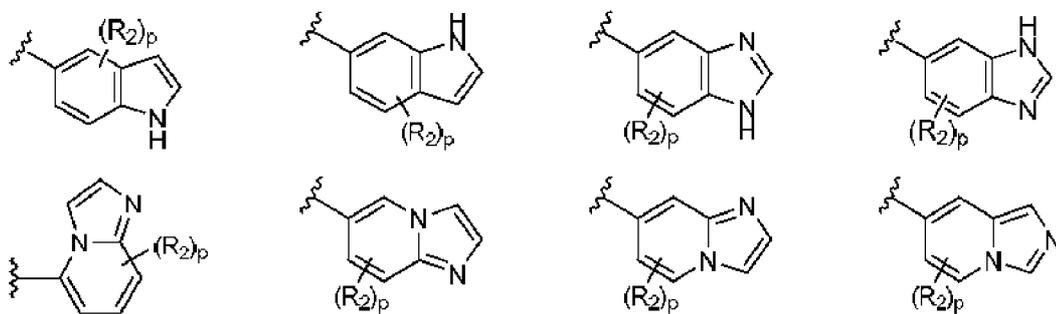
один из Q<sub>1</sub> и Q<sub>2</sub> представляет собой G, а другой из Q<sub>1</sub> и Q<sub>2</sub> представляет собой R<sub>3</sub>;

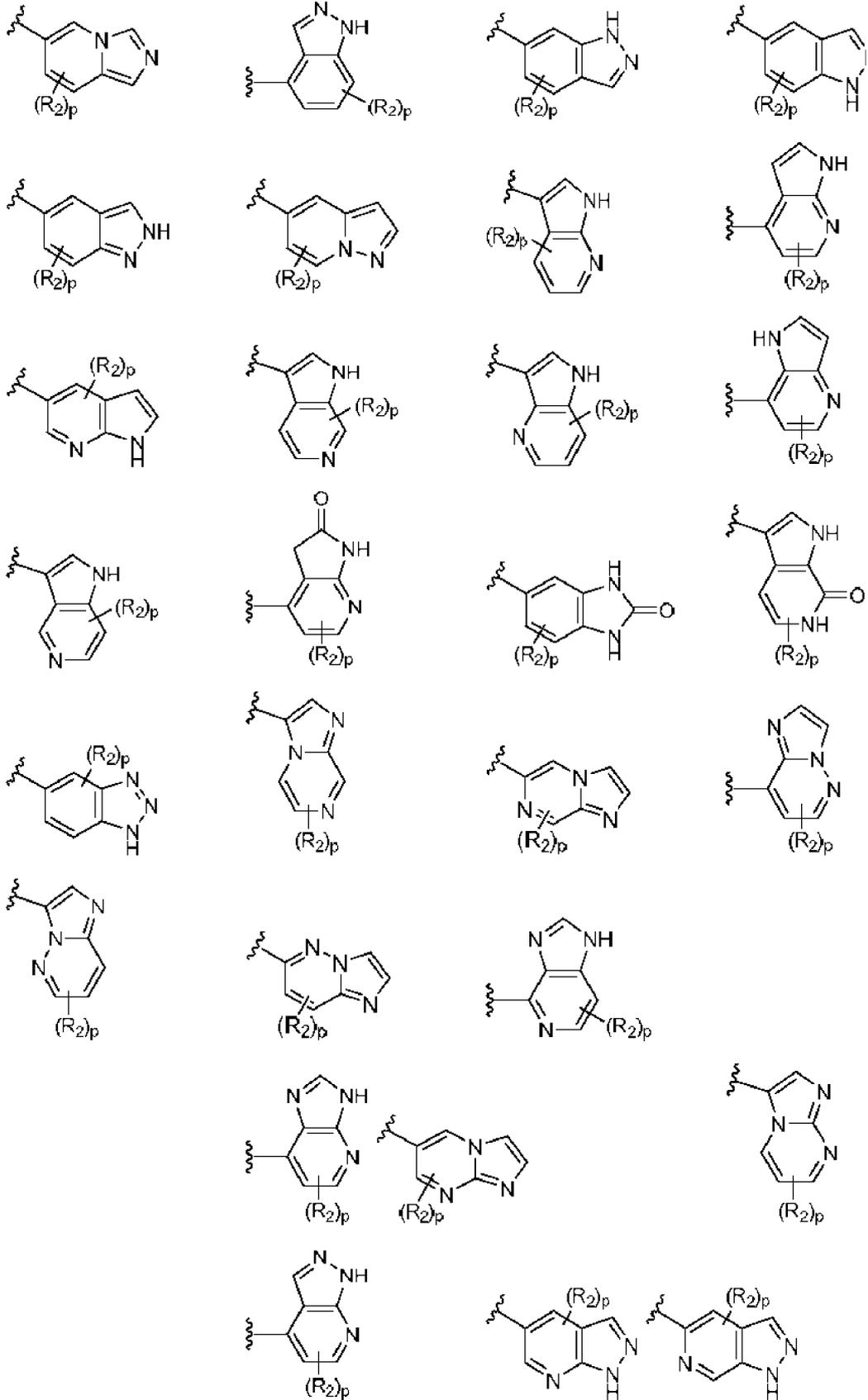
G представляет собой:

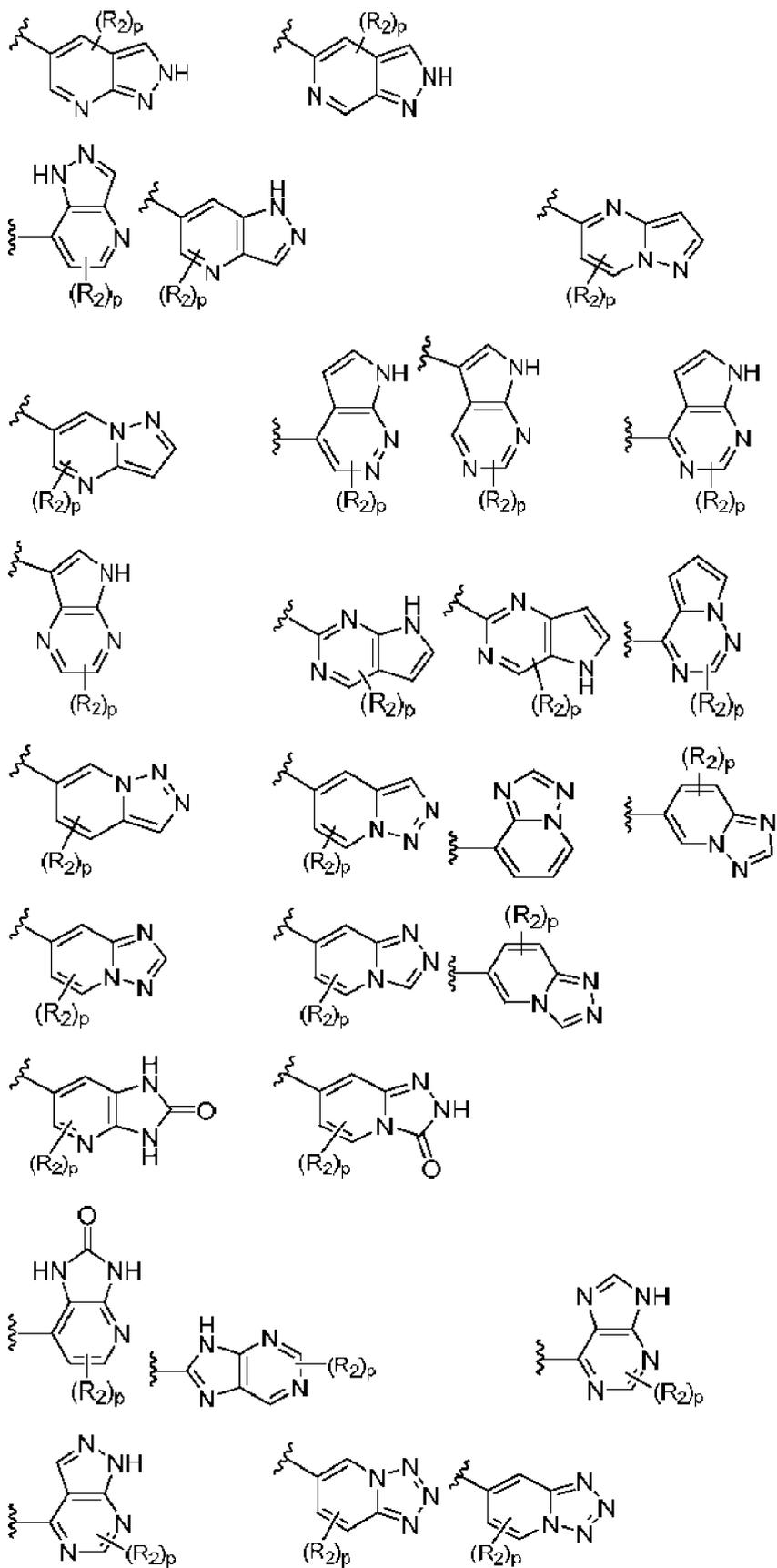
(i) фенил, замещенный и содержащий от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2(\text{циклопропил})$  и  $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ;

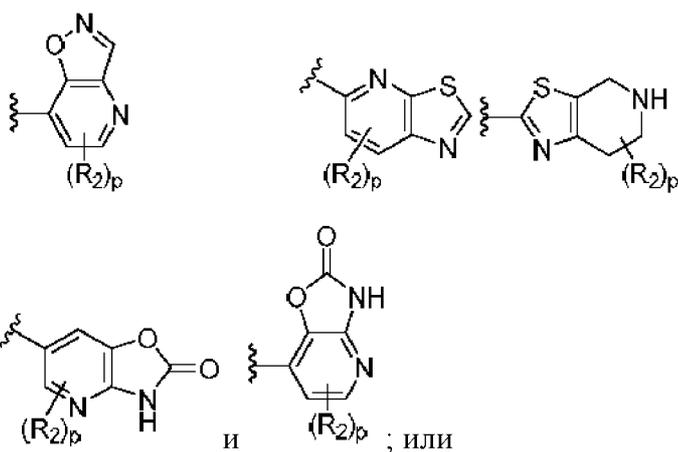


(iv) 9-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:

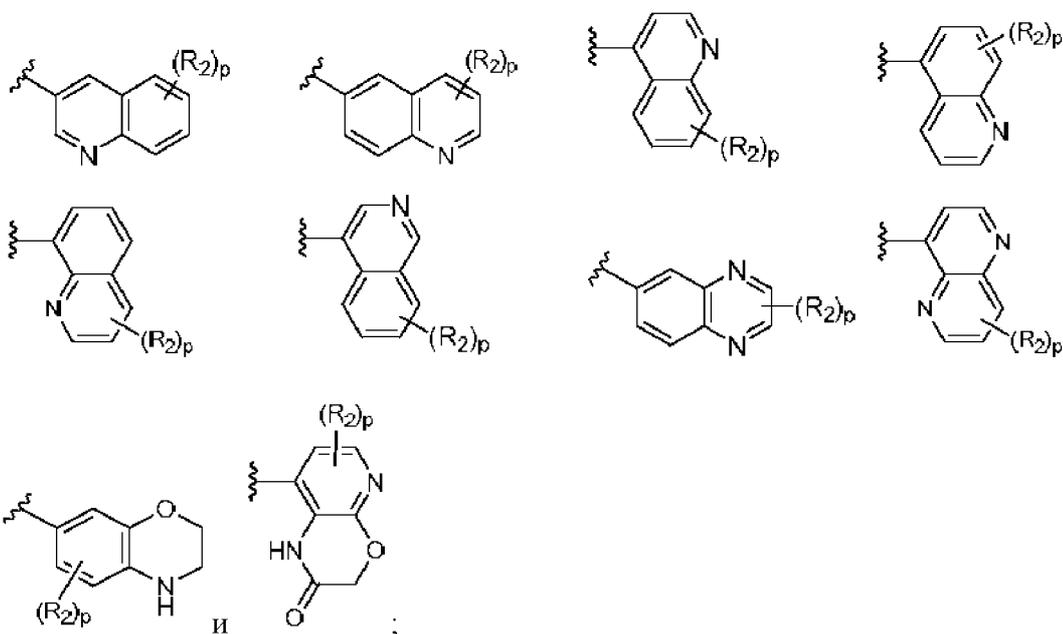








(v) 10-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:



A представляет собой пиперидинил, фенил, пиридинил, пиримидинил, 6-азабицикло[3.2.1]октанил или азабицикло[3.2.1]октанил, каждый из которых является замещенным и содержит  $-L-R_4$  и от 0 до 1  $R_{4b}$ ;

L представляет собой связь,  $-CR_xR_x-$  или  $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}-$ ;

$R_1$  представляет собой водород,  $C_{1-3}$  алкил,  $C_{1-2}$  фторалкил или  $C_{3-4}$  циклоалкил;

каждый  $R_2$  независимо представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-2}$  фторалкил,  $C_{1-2}$  цианоалкил,  $C_{1-3}$  гидроксиалкил,  $C_{1-3}$  аминоалкил,  $-O(CH_2)_{1-2}OH$ ,  $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-4}$  алкил),  $C_{1-3}$  фторалкокси,  $-(CH_2)_{1-4}O(C_{1-3}$  алкил),  $-O(CH_2)_{1-2}OC(O)(C_{1-3}$  алкил),  $-O(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$ ,  $-C(O)O(C_{1-3}$  алкил),  $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_yR_y$ ,  $-C(O)NR_x(C_{1-5}$  гидроксиалкил),  $-C(O)NR_x(C_{2-6}$  алкоксиалкил),  $-C(O)NR_x(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-NR_yR_y$ ,  $-NR_y(C_{1-3}$  фторалкил),  $-NR_y(C_{1-4}$  гидроксиалкил),  $-NR_xCH_2$ (фенил),  $-NR_xS(O)_2(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-NR_xC(O)(C_{1-3}$  алкил),  $-NR_xCH_2(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-S(O)_2(C_{1-3}$  алкил),  $-S(O)_2N(C_{1-3}$  алкил) $_2$ ,  $-S(O)(NH)N(C_{1-3}$  алкил) $_2$ ,  $-(CH_2)_{0-2}(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-(CH_2)_{0-2}$ (фенил), морфолинил,

диоксотиморфолинил, диметилпиразолил, метилпиперидинил, метилпиперазинил, аминоксадиазолил, имидазолил, триазолил или  $-C(O)$ (тиазолил);

$R_{2a}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-3}$  фторалкил,  $C_{1-6}$  гидроксиалкил,  $C_{1-3}$  аминоалкил,  $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-3}$  алкил),  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $-(CH_2)_{1-3}C(O)NR_xR_x$ ,  $-CH_2(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-CH_2$ (фенил), тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или фенил;

каждый  $R_{2b}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-CN$ ,  $-NR_xR_x$ ,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-3}$  фторалкил,  $C_{1-3}$  гидроксиалкил,  $C_{1-3}$  фторалкокси,  $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-3}$  алкил),  $-(CH_2)_{0-3}C(O)NR_xR_x$ ,  $-(CH_2)_{1-3}(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-C(O)O(C_{1-3}$  алкил),  $-C(O)NR_x(C_{1-3}$ -алкил),  $-CR_x=CR_xR_x$  или  $-CR_x=CH(C_{3-6}$  циклоалкил);

$R_{2c}$  представляет собой  $R_{2a}$  или  $R_{2b}$ ;

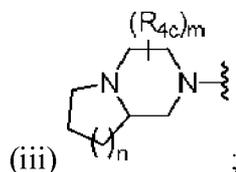
$R_{2d}$  представляет собой  $R_{2a}$  или  $R_{2b}$ ; при том условии, что один из  $R_{2c}$  и  $R_{2d}$  представляет собой  $R_{2a}$ , а другой из  $R_{2c}$  и  $R_{2d}$  представляет собой  $R_{2b}$ ;

$R_3$  представляет собой водород, F,  $C_{1-3}$  алкил или  $C_{3-4}$  циклоалкил;

$R_4$  представляет собой:

(i)  $-N(CH_3)_2$ ;

(ii) морфолинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, пиридинил, диоксотиморфолинил, азаспиро[3.3]гептанил, азабицикло[3.2.1]октанил, диазабицикло[2.2.2]октанил или диазабицикло[3.2.1]октанил, каждый из которых является замещенным и содержит от 0 до 4  $R_{4a}$ ; или



каждый  $R_{4a}$  независимо представляет собой  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-3}$  фторалкил,  $C_{1-6}$  гидроксиалкил,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $-CH_2(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-C(O)(C_{1-4}$  алкил),  $-C(O)(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-C(O)$ (фенил),  $-C(O)CH_2(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-C(O)CH_2$ (фенил) или  $-C(O)O(C_{1-4}$ -алкил);

каждый  $R_{4b}$  независимо представляет собой F, Cl или  $-CH_3$ ;

каждый  $R_{4c}$  независимо представляет собой  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-3}$  фторалкил,  $-CH_2(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-C(O)(C_{1-4}$  алкил),  $-C(O)$ (фенил),  $-C(O)CH_2$ (фенил),  $-C(O)OCH_2CH_3$  или  $C_{3-6}$  циклоалкил

каждый  $R_5$  независимо представляет собой водород, F, Cl,  $C_{1-3}$  алкил,  $C_{1-3}$  гидроксиалкил,  $C_{1-3}$  алкокси, циклопропил или морфолинил;

каждый  $R_x$  независимо представляет собой H или  $-CH_3$ ;

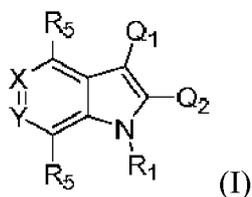
каждый  $R_y$  независимо представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил;

m составляет 0, 1 или 2;

n составляет 0, 1 или 2; и

p составляет 0, 1, 2, 3 или 4.

Согласно второму аспекту настоящего изобретения предложено по меньшей мере одно соединение формулы (I):



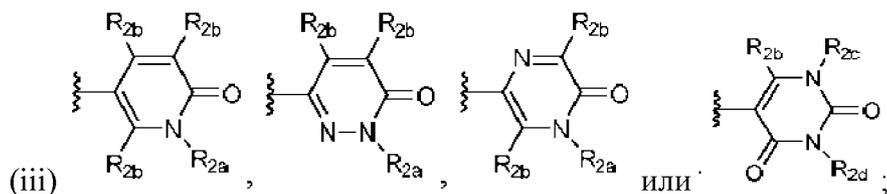
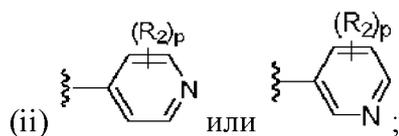
или его соль, причем:

один из X и Y представляет собой N, а другой из X и Y представляет собой C-A;

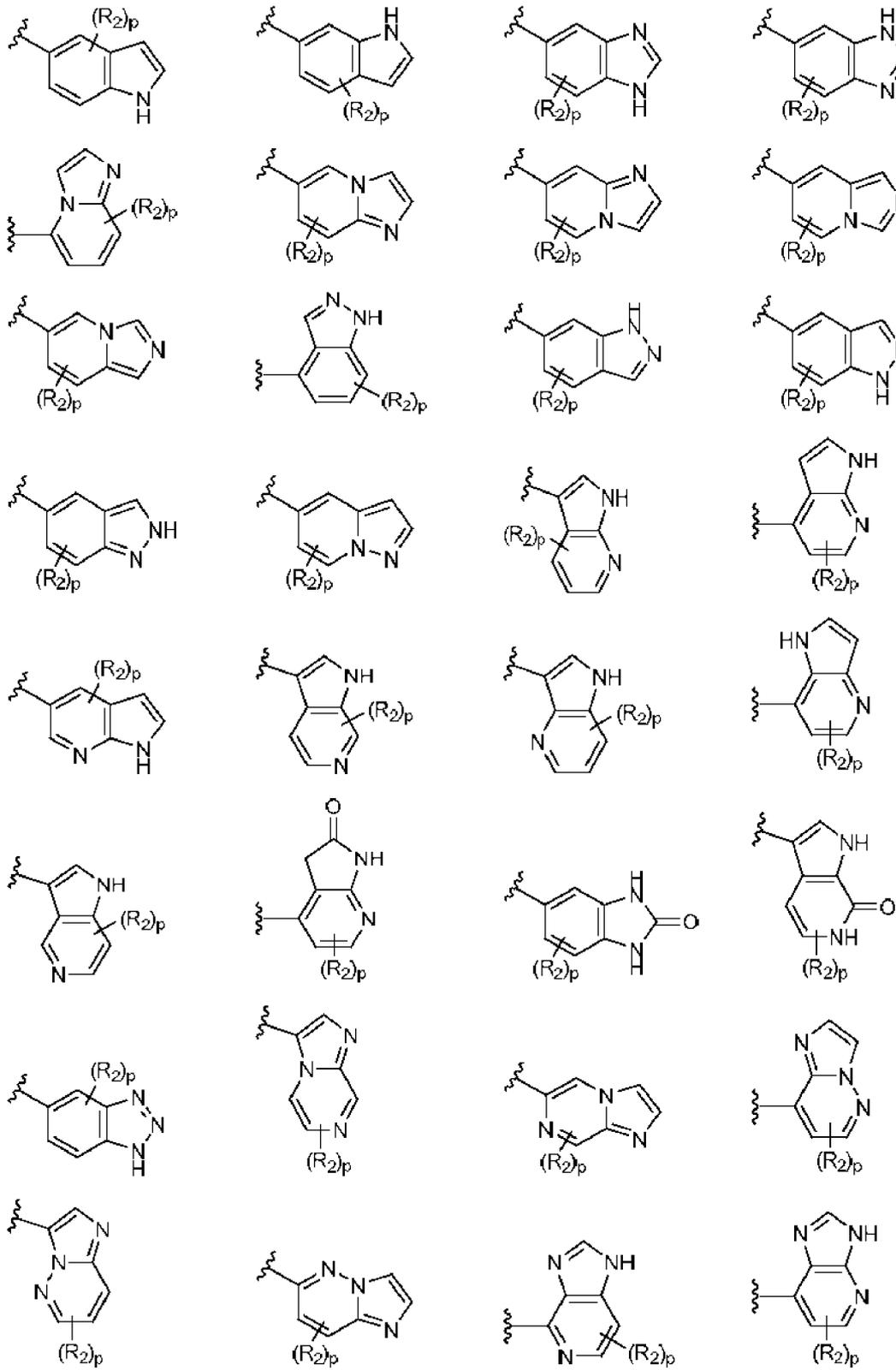
один из Q<sub>1</sub> и Q<sub>2</sub> представляет собой A, а другой из Q<sub>1</sub> и Q<sub>2</sub> представляет собой R<sub>3</sub>;

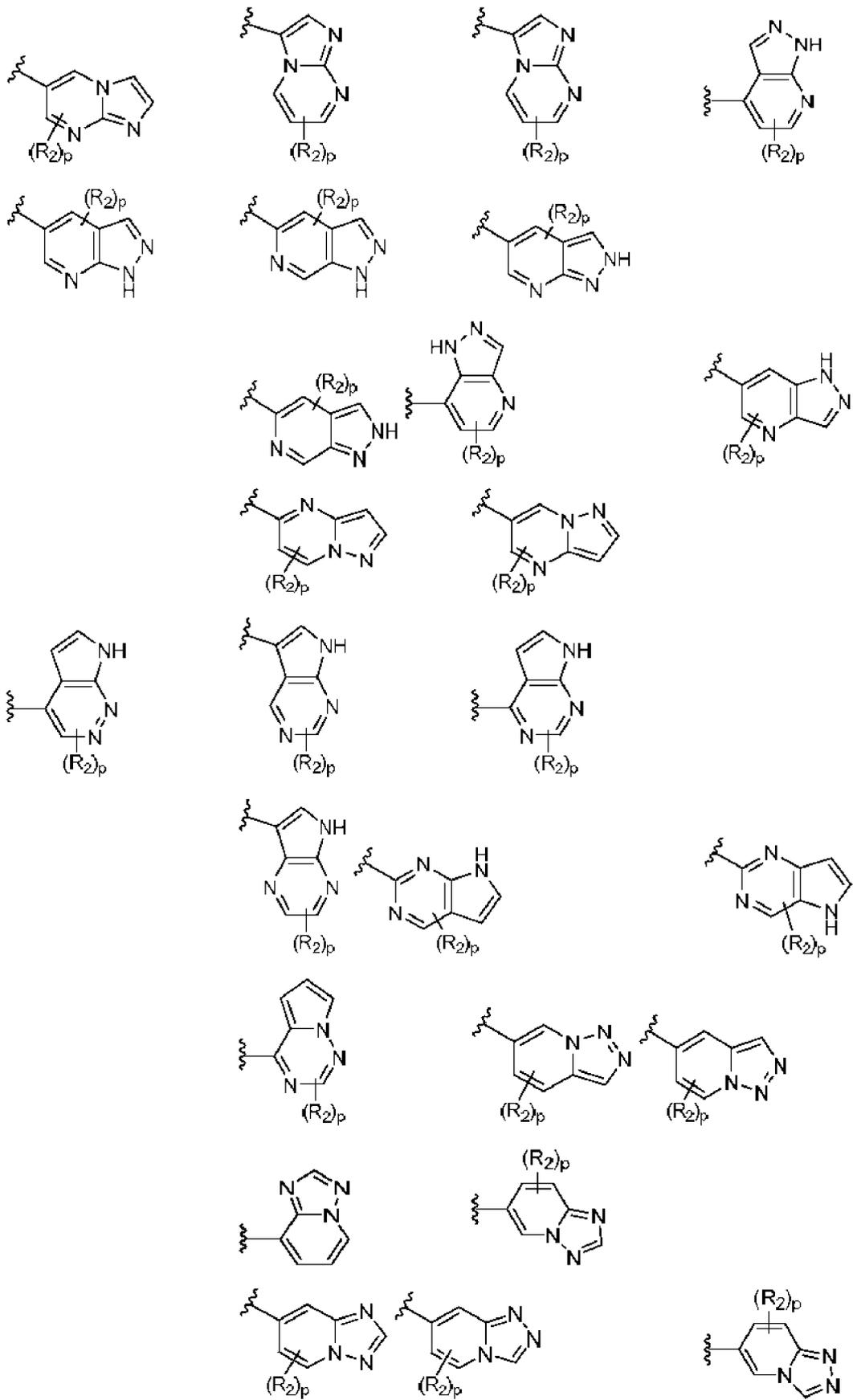
G представляет собой:

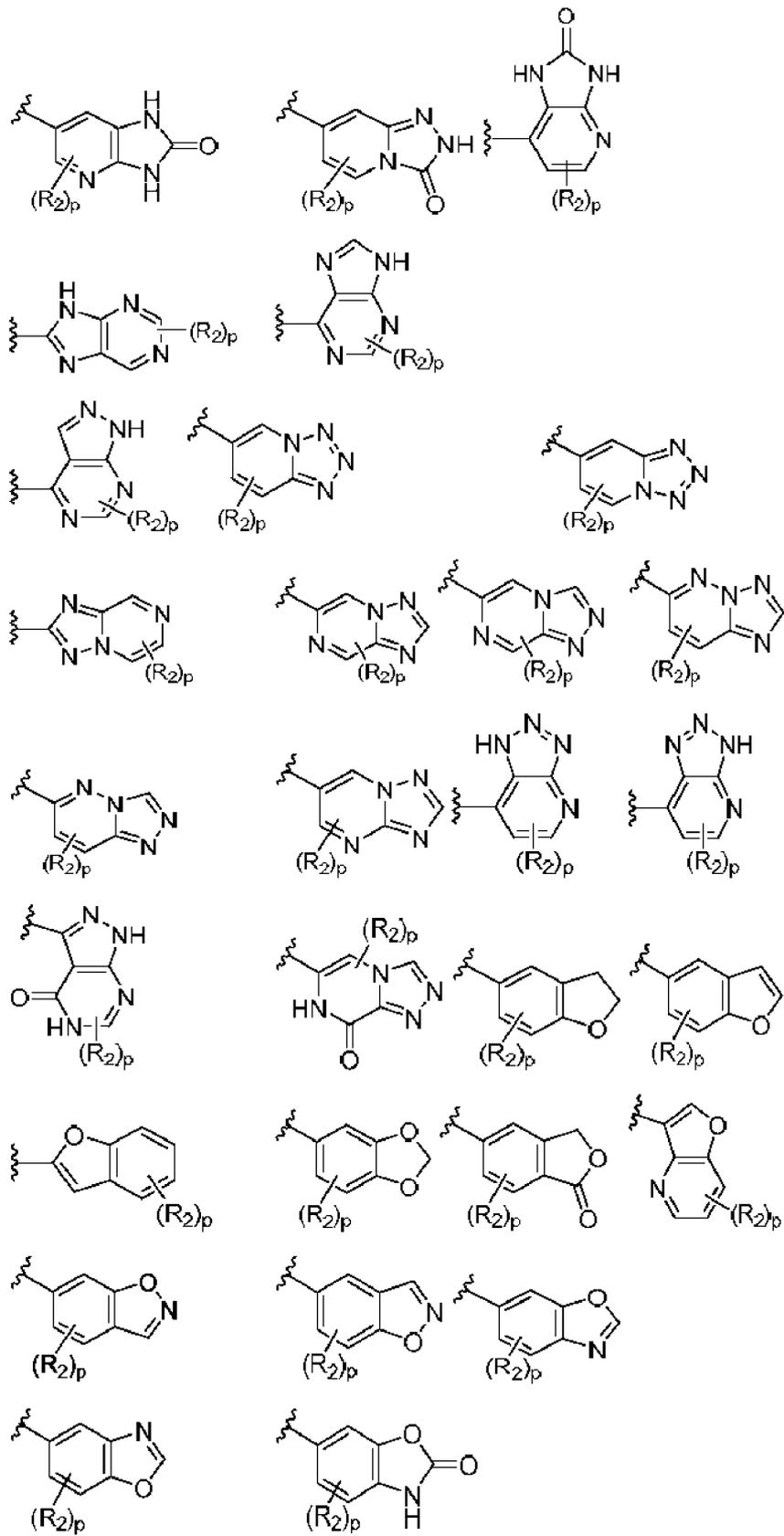
(i) фенил, замещенный и содержащий 1 или 2 заместителя, независимо выбранных из -OCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и -S(O)(NH)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

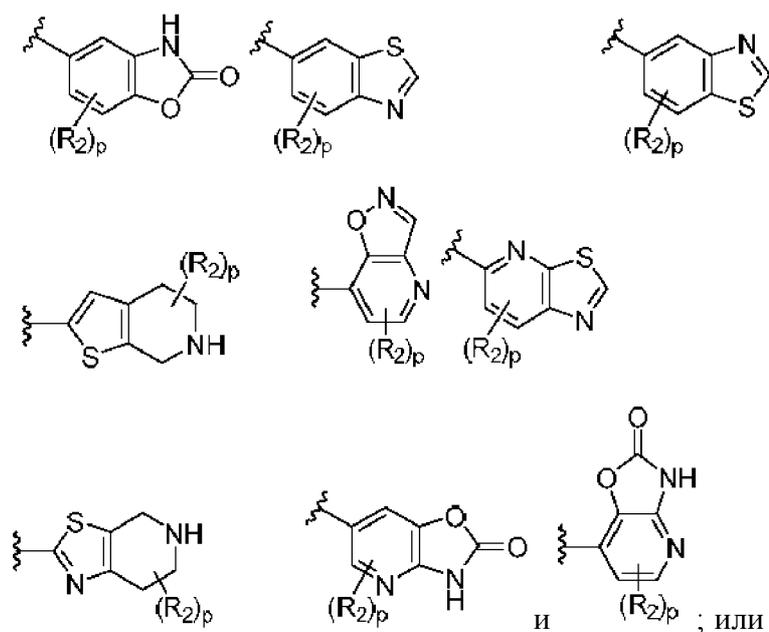


(iv) 9-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:

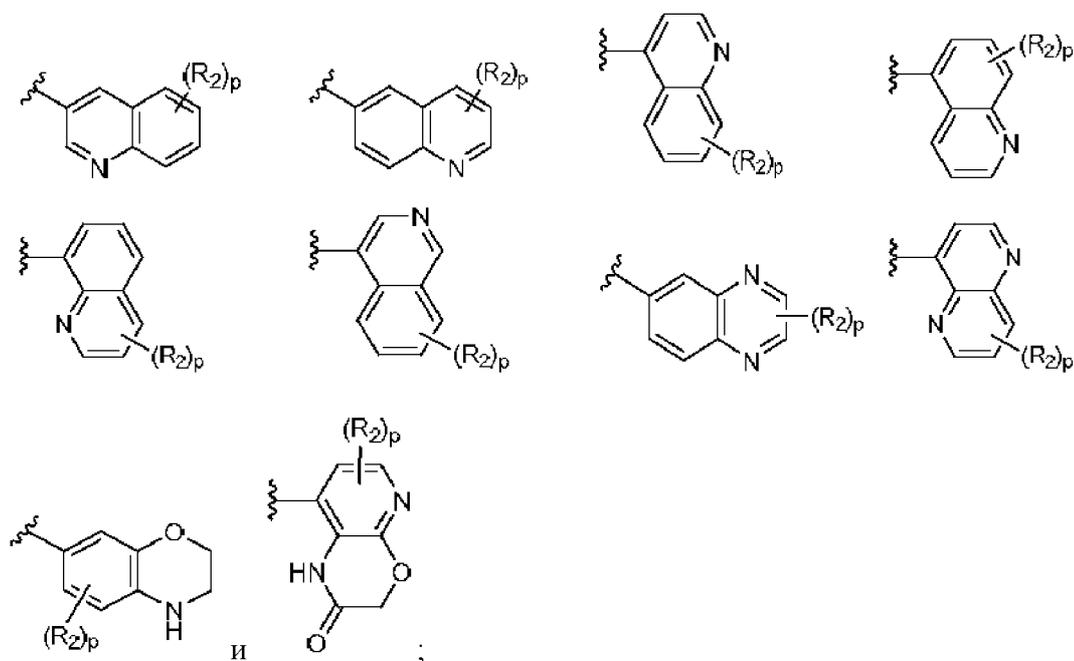








(v) 10-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:



A представляет собой пиперидинил, фенил, пиридинил, пиримидинил, 6-азабицикло[3.2.1]октанил или азабицикло[3.2.1]октанил, каждый из которых является замещенным и содержит -L-R<sub>4</sub> и от 0 до 1 R<sub>4b</sub>;

L представляет собой связь, -CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>- или -C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-2</sub>-;

R<sub>1</sub> представляет собой водород, C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>1-2</sub> фторалкил или C<sub>3-4</sub> циклоалкил;

каждый R<sub>2</sub> независимо представляет собой галоген, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> алкил, C<sub>1-2</sub> фторалкил, C<sub>1-2</sub> цианоалкил, C<sub>1-3</sub> гидроксипалкил, C<sub>1-3</sub> аминоалкил, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>O(C<sub>1-4</sub> алкил), C<sub>1-3</sub> фторалкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>O(C<sub>1-3</sub> алкил), -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>OC(O)(C<sub>1-3</sub> алкил), -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -C(O)O(C<sub>1-3</sub> алкил), -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)NR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>, -C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1-5</sub> гидроксипалкил), -C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>2-6</sub> алкоксипалкил), -C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>3-6</sub> циклоалкил), -NR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>, -NR<sub>y</sub>(C<sub>1-3</sub> фторалкил), -

$\text{NR}_y(\text{C}_{1-4}$  гидроксилалкил),  $-\text{NR}_x\text{CH}_2(\text{фенил})$ ,  $-\text{NR}_x\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{3-6}$  циклоалкил),  $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$  алкил),  $-\text{NR}_x\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$  циклоалкил),  $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}$  алкил),  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-3}$  алкил)<sub>2</sub>,  $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-3}$  алкил)<sub>2</sub>,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}(\text{C}_{3-6}$  циклоалкил),  $-(\text{CH}_2)_{0-2}(\text{фенил})$ , морфолинил, диоксотiomорфолинил, диметилпиразолил, метилпиперидинил, метилпиперазинил, аминоксадиазолил, имидазолил, триазолил или  $-\text{C}(\text{O})(\text{тиазолил})$ ;

$\text{R}_{2a}$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$  алкил,  $\text{C}_{1-3}$  фторалкил,  $\text{C}_{1-6}$  гидроксилалкил,  $\text{C}_{1-3}$  аминоалкил,  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{C}_{1-3}$  алкил),  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкил,  $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ ,  $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$  циклоалкил),  $-\text{CH}_2(\text{фенил})$ , тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или фенил;

каждый  $\text{R}_{2b}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NR}_x\text{R}_x$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкил,  $\text{C}_{1-3}$  фторалкил,  $\text{C}_{1-3}$  гидроксилалкил,  $\text{C}_{1-3}$  фторалкокси,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{O}(\text{C}_{1-3}$  алкил),  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-3}(\text{C}_{3-6}$  циклоалкил),  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}$  алкил),  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}\text{-алкил})$ ,  $-\text{CR}_x=\text{CR}_x\text{R}_x$  или  $-\text{CR}_x=\text{CH}(\text{C}_{3-6}$  циклоалкил);

$\text{R}_{2c}$  представляет собой  $\text{R}_{2a}$  или  $\text{R}_{2b}$ ;

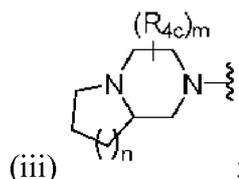
$\text{R}_{2d}$  представляет собой  $\text{R}_{2a}$  или  $\text{R}_{2b}$ ; при условии, что один из  $\text{R}_{2c}$  и  $\text{R}_{2d}$  представляет собой  $\text{R}_{2a}$ , а другой из  $\text{R}_{2c}$  и  $\text{R}_{2d}$  представляет собой  $\text{R}_{2b}$ ;

$\text{R}_3$  представляет собой водород,  $\text{C}_{1-3}$  алкил или  $\text{C}_{3-4}$  циклоалкил;

$\text{R}_4$  представляет собой:

(i)  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ;

(ii) пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, пиридинил, азаспиро[3.3]гептанил или азабицикло[3.2.1]октанил, каждый из которых является замещенным и содержит от 0 до 2  $\text{R}_{4a}$ ; или



каждый  $\text{R}_{4a}$  независимо представляет собой  $\text{C}_{1-6}$  алкил,  $\text{C}_{1-3}$  фторалкил,  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкил,  $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$  циклоалкил),  $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$  алкил),  $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{3-6}$  циклоалкил),  $-\text{C}(\text{O})(\text{фенил})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$  циклоалкил),  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{фенил})$  или  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}$  алкил);

$\text{R}_{4b}$  представляет собой F, Cl или  $-\text{CH}_3$ ;

каждый  $\text{R}_{4c}$  независимо представляет собой  $\text{C}_{1-6}$  алкил,  $\text{C}_{1-3}$  фторалкил,  $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$  циклоалкил),  $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$  алкил),  $-\text{C}(\text{O})(\text{фенил})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{фенил})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$  или  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкил;

каждый  $\text{R}_5$  независимо представляет собой водород, F, Cl,  $\text{C}_{1-2}$  алкил или циклопропил;

каждый  $\text{R}_x$  независимо представляет собой H или  $-\text{CH}_3$ ;

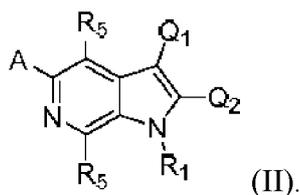
каждый  $R_y$  независимо представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил;

$m$  составляет 0, 1 или 2;

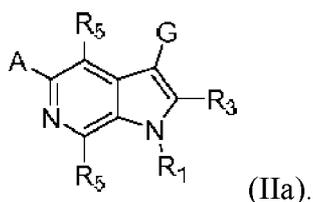
$n$  составляет 0, 1 или 2; и

$p$  составляет 0, 1, 2, 3 или 4.

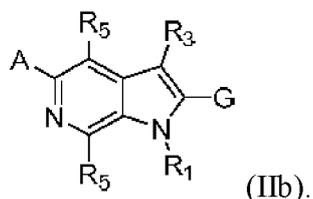
Согласно одному варианту осуществления предложены соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых X представляет собой C-A, и Y представляет собой N. Соединения согласно этому варианту осуществления имеют структуру формулы (II):



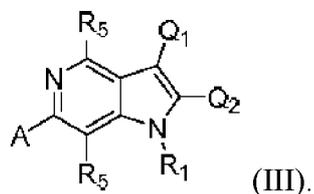
Согласно одному варианту осуществления предложены соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых X представляет собой C-A, и Y представляет собой N; и  $Q_1$  представляет собой G, и  $Q_2$  представляет собой  $R_3$ . Соединения согласно этому варианту осуществления имеют структуру формулы (IIa):



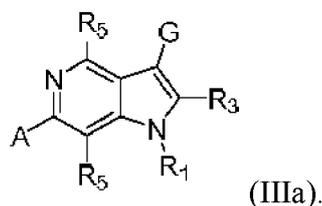
Согласно одному варианту осуществления предложены соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых X представляет собой C-A и Y представляет собой N; и  $Q_1$  представляет собой  $R_3$ , и  $Q_2$  представляет собой G. Соединения согласно этому варианту осуществления имеют структуру формулы (IIb):



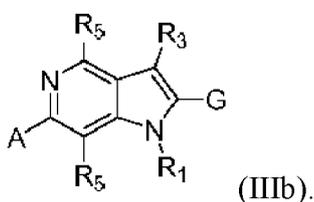
Согласно одному варианту осуществления предложены соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых X представляет собой N, и Y представляет собой C-A. Соединения согласно этому варианту осуществления имеют структуру формулы (III):



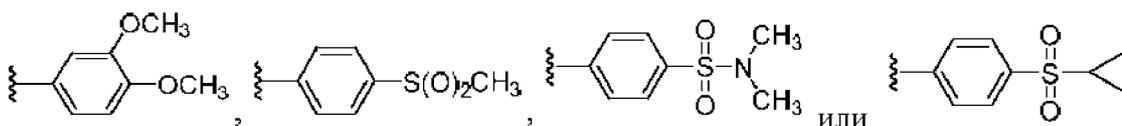
Согласно одному варианту осуществления предложены соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых X представляет собой N и Y представляет собой C-A; и Q<sub>1</sub> представляет собой G, и Q<sub>2</sub> представляет собой R<sub>3</sub>. Соединения согласно этому варианту осуществления имеют структуру формулы (IIIa):



Согласно одному варианту осуществления предложены соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых X представляет собой N и Y представляет собой C-A; и Q<sub>1</sub> представляет собой R<sub>3</sub>, и Q<sub>2</sub> представляет собой G. Соединения согласно этому варианту осуществления имеют структуру формулы (IIIb):

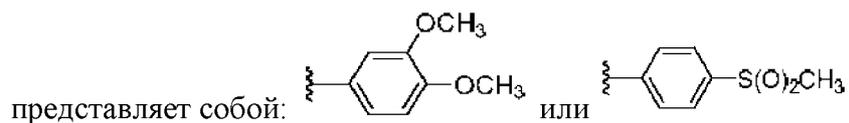


Согласно одному варианту осуществления предложены соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых G представляет собой фенил, замещенный и содержащий от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из -OCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(циклопропил) и -S(O)(NH)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых G представляет собой фенил, замещенный и содержащий 1 или 2 заместителя, независимо выбранных из -OCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и -S(O)<sub>2</sub>(циклопропил). Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых G представляет собой:

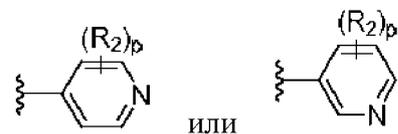


Согласно одному варианту осуществления предложены соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых G представляет собой фенил, замещенный и содержащий 1 или 2 заместителя, независимо выбранных из -OCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и -S(O)(NH)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых G представляет собой фенил, замещенный и содержащий 1 или 2 заместителя, независимо выбранных из -OCH<sub>3</sub> и -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. Кроме

того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых G

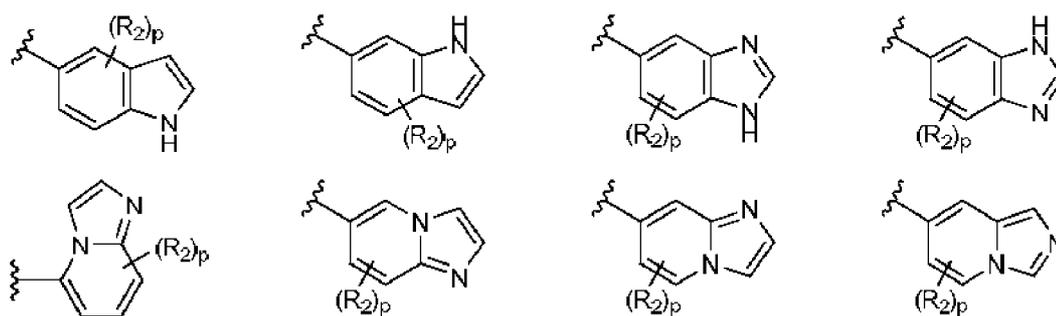


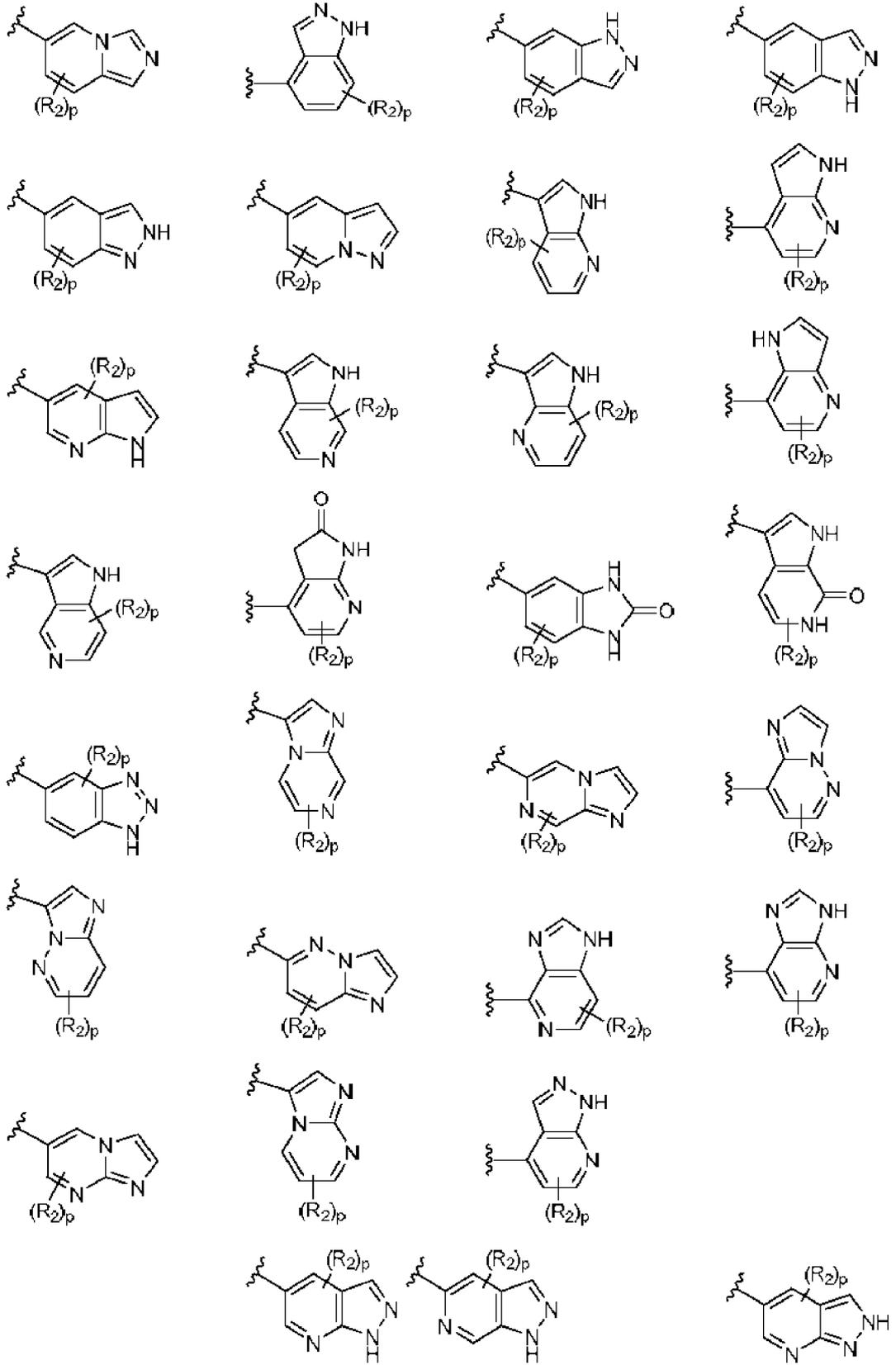
Согласно одному варианту осуществления предложены соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых G представляет собой

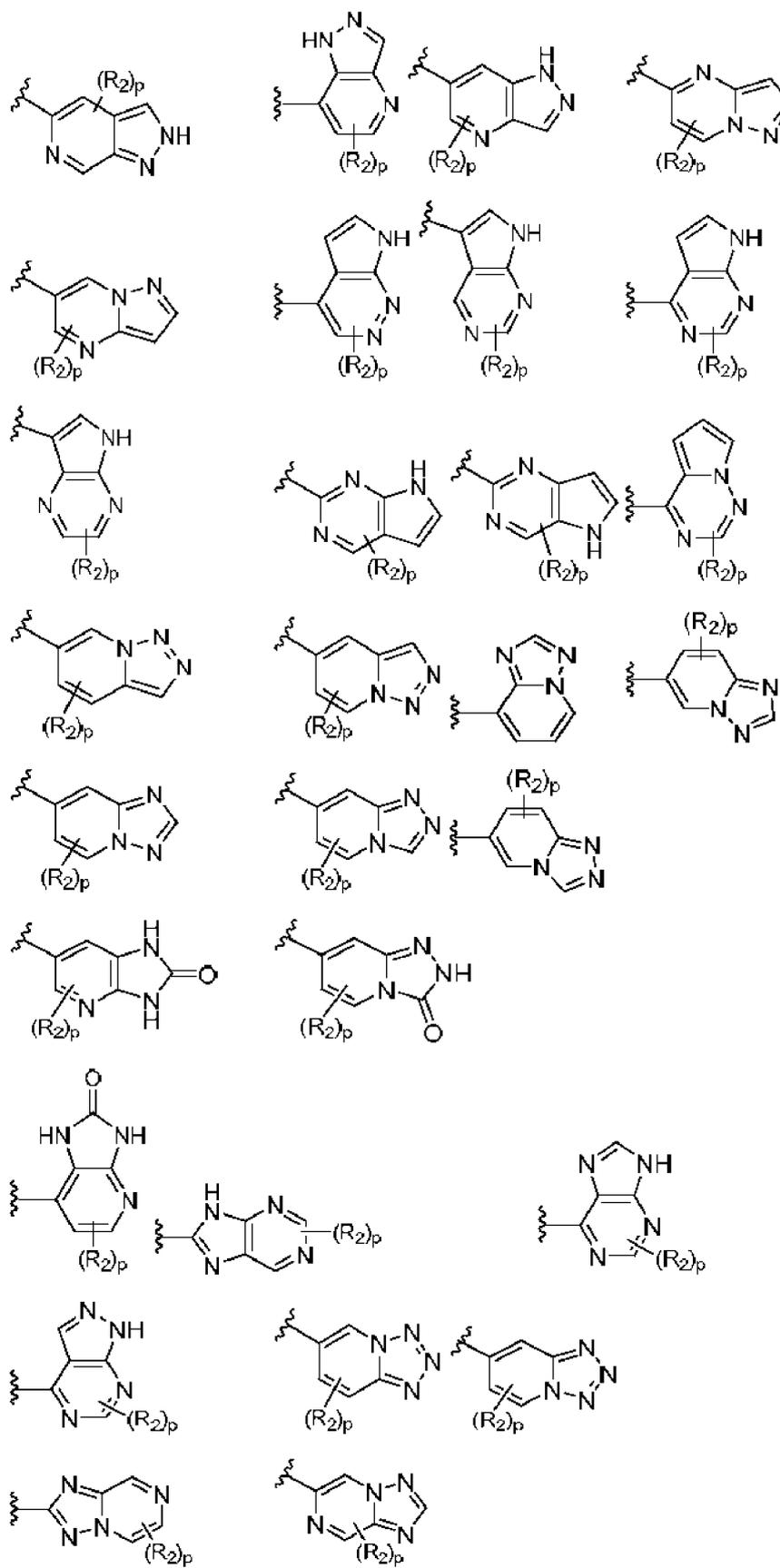


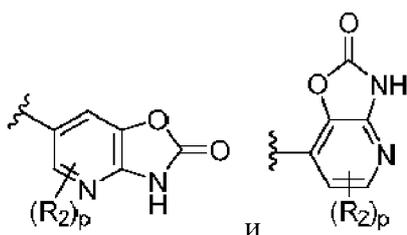
Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых каждый  $R_2$  независимо представляет собой F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -C(O)OCH<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -C(O)(тиазолил), -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>), -NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>-циклопропил), циклопропил, метилпиперидинил, метилпиперазинил, аминоксадиазолил, имидазолил или триазолил. Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых каждый  $R_2$  независимо представляет собой F, Cl, -CN, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub> или циклопропил. Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых p составляет 2; один  $R_2$  представляет собой -CH<sub>3</sub>; и другие  $R_2$  представляет собой F, Cl, -CN, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub> или циклопропил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых G представляет собой 9-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:

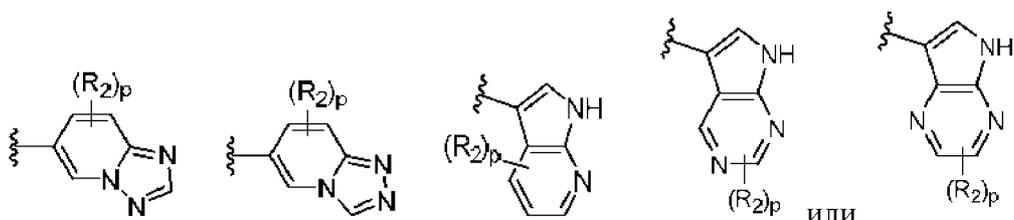




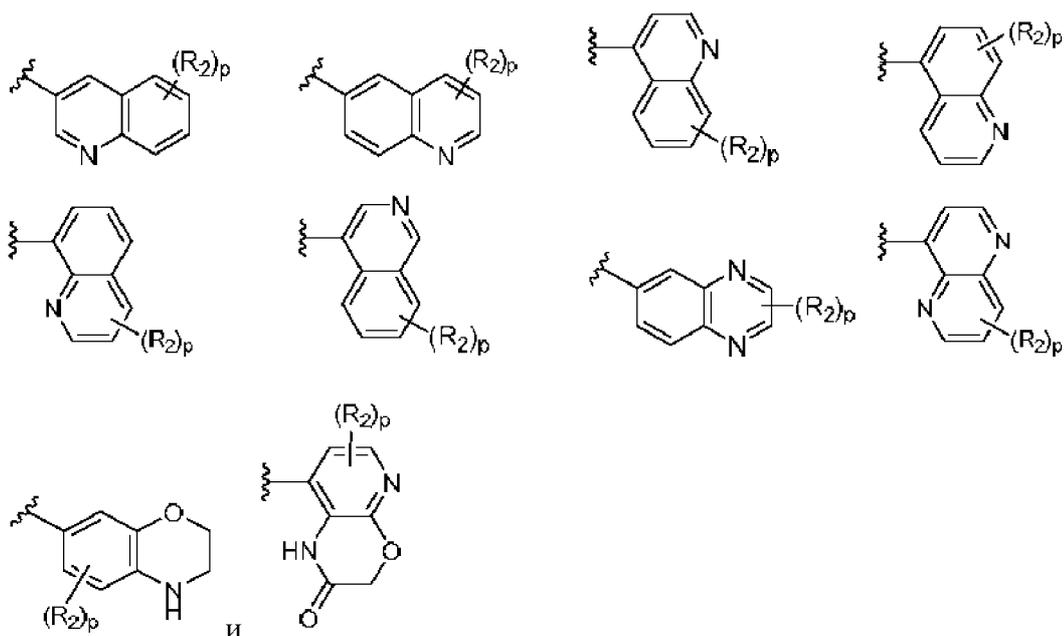




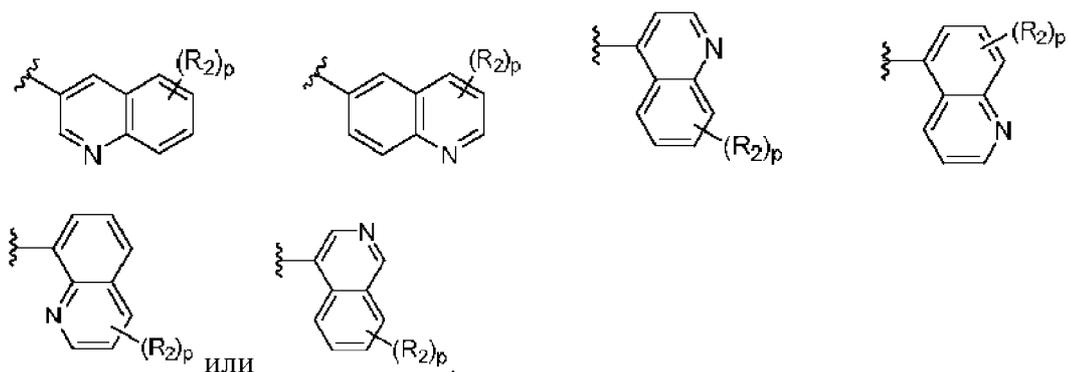
Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых G представляет собой:



Согласно одному варианту осуществления предложены соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых G представляет собой 10-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:

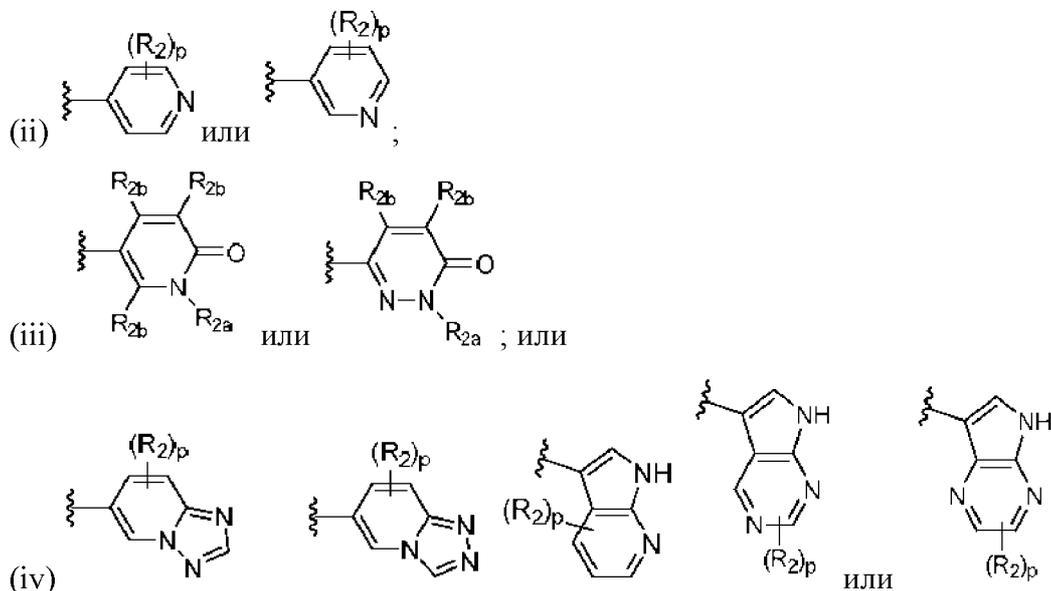


Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых G представляет собой:



Согласно одному варианту осуществления предложены соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых G представляет собой:

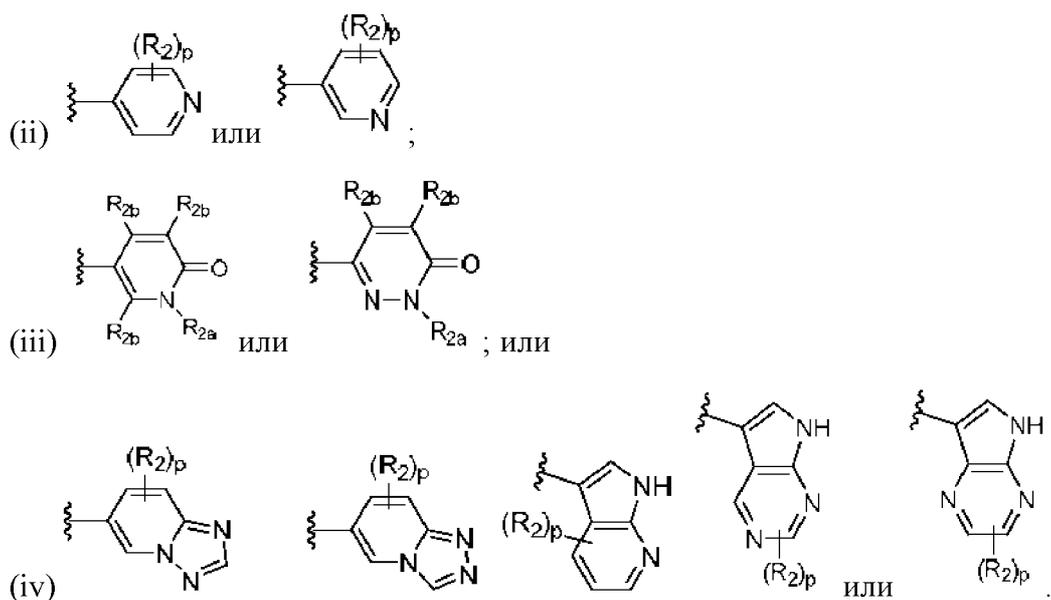
(i) фенил, замещенный и содержащий 1 или 2 заместителя, независимо выбранных из  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$  и  $-\text{S}(\text{O})_2$ (циклопропил);



Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых каждый  $\text{R}^2$  независимо представляет собой  $\text{Cl}$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ .

Согласно одному варианту осуществления предложены соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых G представляет собой:

(i) фенил, замещенный и содержащий 1 или 2 заместителя, независимо выбранных из  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$  и  $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ;



Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых каждый  $R_2$  независимо представляет собой Cl,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CN$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CH_2OCH_3$  или  $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ .

Согласно одному варианту осуществления предложены соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых  $r$  составляет 0, 1, 2, или 3. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых  $r$  составляет 1 или 2.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых  $A$  представляет собой пиперидинил, фенил, пиридинил, пиримидинил, 6-азабицикло[3.2.1]октанил или азабицикло[3.2.1]октанил, каждый из которых является замещенным и содержит  $-L-R_4$  и от 0 до 2  $R_{4b}$ .

Согласно одному варианту осуществления предложены соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых  $A$  представляет собой пиперидинил, фенил, пиридинил, пиримидинил, 6-азабицикло[3.2.1]октанил или азабицикло[3.2.1]октанил, каждый из которых является замещенным и содержит  $-L-R_4$  и от 0 до 1  $R_{4b}$ .

Согласно одному варианту осуществления предложены соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых  $A$  представляет собой пиперидинил, фенил или пиридинил, каждый из которых является замещенным и содержит  $-L-R_4$  и от 0 до 2  $R_{4b}$ . Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых  $A$  представляет собой пиперидинил или фенил, каждый из которых является замещенным и содержит  $-L-R_4$  и от 0 до 1  $R_{4b}$ . Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых  $A$  представляет собой фенил или пиридинил, каждый из которых является замещенным и содержит  $-L-R_4$  и от 0 до 1  $R_{4b}$ .

Согласно одному варианту осуществления предложены соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых  $A$  представляет собой пиперидинил, фенил или пиридинил, каждый из которых является замещенным и содержит  $-L-R_4$  и от 0 до 1  $R_{4b}$ . Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых  $A$  представляет собой пиперидинил или фенил, каждый из которых является замещенным и содержит  $-L-R_4$  и от 0 до 1  $R_{4b}$ . Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых  $A$  представляет собой фенил или пиридинил, каждый из которых является замещенным и содержит  $-L-R_4$  и от 0 до 1  $R_{4b}$ .

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых А представляет собой пиперидинил, фенил, пиридинил или пиримидинил, каждый из которых является замещенным и содержит -L-R<sub>4</sub> и от 0 до 2 R<sub>4b</sub>; и L представляет собой связь. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых А представляет собой пиперидинил, фенил или пиридинил, каждый из которых является замещенным и содержит -L-R<sub>4</sub> и от 0 до 1 R<sub>4b</sub>; и L представляет собой связь.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых А представляет собой пиперидинил, фенил, пиридинил или пиримидинил, каждый из которых является замещенным и содержит -L-R<sub>4</sub> и от 0 до 1 R<sub>4b</sub>; и L представляет собой связь. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых А представляет собой пиперидинил, фенил или пиридинил, каждый из которых является замещенным и содержит -L-R<sub>4</sub> и от 0 до 1 R<sub>4b</sub>; и L представляет собой связь.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых L представляет собой связь.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых L представляет собой -CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>-. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых L представляет собой -CH<sub>2</sub>-.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых L представляет собой -C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-2</sub>-. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых L представляет собой -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-. Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых L представляет собой -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-. Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых L представляет собой -C(O)-.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых L представляет собой -CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>- или -C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-2</sub>-. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых L представляет собой -CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>- или -C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-1</sub>-. Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых L представляет собой -CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>- или -C(O)-. Кроме того, согласно этому варианту

осуществления предложены соединения, в которых каждый  $R_x$  представляет собой водород.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых L представляет собой связь,  $-CH_2-$  или  $-C(O)(CH_2)_{0-2}-$ . Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых L представляет собой связь или  $-C(O)-$ .

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых  $R_4$  представляет собой  $-N(CH_3)_2$ .

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых  $R_4$  представляет собой морфолинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, пиридинил, диоксотiomорфолинил, азаспиро[3.3]гептанил, азабицикло[3.2.1]октанил, диазабицикло[2.2.2]октанил или диазабицикло[3.2.1]октанил, каждый из которых является замещенным и содержит от 0 до 4  $R_{4a}$ .

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых  $R_4$  представляет собой морфолинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, пиридинил, диоксотiomорфолинил, азабицикло[3.2.1]октанил, диазабицикло[2.2.2]октанил или диазабицикло[3.2.1]октанил, каждый из которых является замещенным и содержит от 0 до 4  $R_{4a}$ .

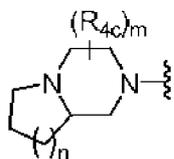
Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых  $R_4$  представляет собой пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или пиридинил, каждый из которых является замещенным и содержит от 0 до 4  $R_{4a}$ .

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых  $R_4$  представляет собой пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, пиридинил, азаспиро[3.3]гептанил или азабицикло[3.2.1]октанил, каждый из которых является замещенным и содержит от 0 до 2  $R_{4a}$ .

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых  $R_4$  представляет собой пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или пиридинил, каждый из которых является замещенным и содержит от 0 до 2  $R_{4a}$ . Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых  $R_4$  представляет собой пиперидинил, пиперазинил или

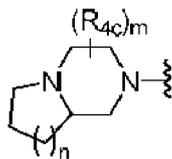
пиридинил. Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых  $R_4$  представляет собой пиперидинил или пиперазинил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых  $R_4$  представляет собой



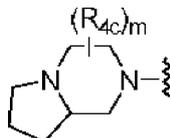
. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых  $n$  составляет 1 или 2. Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых  $n$  составляет 1. Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых  $n$  составляет 2.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых  $R_4$  представляет собой пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или пиридинил, каждый из которых является



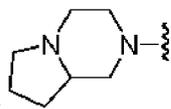
замещенным и содержит от 0 до 2  $R_{4a}$ ; или

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых  $R_4$  представляет собой пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или пиридинил, каждый из которых является



замещенным и содержит от 0 до 2  $R_{4a}$ ; или

. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых  $R_4$  представляет собой пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или пиридинил, каждый из которых является замещенным и



содержит от 0 до 2  $R_{4a}$ ; или

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых каждый  $R_{4a}$  независимо представляет собой -OH,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-3}$  фторалкил,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $-CH_2(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-C(O)(C_{1-4}$  алкил),  $-C(O)(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-C(O)$ (фенил),  $-C(O)CH_2(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-C(O)CH_2$ (фенил) или  $-C(O)O(C_{1-4}$  алкил).

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых каждый  $R_{4a}$  независимо

представляет собой -ОН, С<sub>1-6</sub> алкил, С<sub>1-3</sub> фторалкил, -СН<sub>2</sub>(С<sub>3-6</sub> циклоалкил), -С(О)(С<sub>1-4</sub> алкил), -С(О)(фенил), -С(О)СН<sub>2</sub>(фенил), -С(О)ОСН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub> или С<sub>3-6</sub> циклоалкил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых каждый R<sub>4a</sub> независимо представляет собой -ОН, -СН<sub>3</sub>, -СН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>, -СН(СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -СН<sub>2</sub>СН(СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -С(СН<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -СН<sub>2</sub>С(СН<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>С(СН<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -СF<sub>3</sub>, -СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>ОН, -СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>ОН, -СН<sub>2</sub>С(СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>ОН, -СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>С(СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>ОН, -СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>ОСН<sub>3</sub>, -СН<sub>2</sub>(циклопропил), -С(О)СН<sub>3</sub>, -С(О)СН(СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -С(О)СН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>, -С(О)(фенил), -С(О)СН<sub>2</sub>(фенил), -С(О)ОСН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>, -С(О)О(фенил), циклопропил, циклобутил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, -(СН<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>(бромфенил), или -(СН<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>(йодфенил).

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых каждый R<sub>4a</sub> независимо представляет собой -ОН, -СН<sub>3</sub>, -СН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>, -СН(СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -СН<sub>2</sub>СН(СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -С(СН<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -СF<sub>3</sub>, -СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>ОН, -СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>ОН, -СН<sub>2</sub>С(СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>ОН, -СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>С(СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>ОН, -СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>ОСН<sub>3</sub>, -СН<sub>2</sub>(циклопропил), -С(О)СН<sub>3</sub>, -С(О)(фенил), -С(О)ОСН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>, циклопропил, циклобутил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, -(СН<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>(бромфенил), или -(СН<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>(йодфенил).

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых каждый R<sub>4b</sub> независимо представляет собой F или -СН<sub>3</sub>. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых каждый R<sub>4b</sub> представляет собой -СН<sub>3</sub>.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых R<sub>4b</sub> представляет собой F или Cl. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых R<sub>4b</sub> представляет собой F.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых A представляет собой фенил, замещенный и содержащий -L-R<sub>4</sub> и от 0 до 2 R<sub>4b</sub>. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых каждый R<sub>4b</sub> представляет собой F.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых каждый R<sub>4c</sub> независимо представляет собой С<sub>1-4</sub> алкил, С<sub>1-2</sub> фторалкил, -СН<sub>2</sub>(С<sub>3-6</sub> циклоалкил), -С(О)(С<sub>1-3</sub> алкил), -С(О)(фенил), -С(О)СН<sub>2</sub>(фенил), -С(О)ОСН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub> или С<sub>3-6</sub> циклоалкил. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых каждый R<sub>4c</sub> независимо

представляет собой  $C_{1-3}$  алкил,  $C_{1-2}$  фторалкил,  $-CH_2(C_{3-4}$  циклоалкил),  $-C(O)(C_{1-2}$  алкил),  $-C(O)(\text{фенил})$ ,  $-C(O)CH_2(\text{фенил})$ ,  $-C(O)OCH_2CH_3$  или  $C_{3-4}$  циклоалкил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых  $R_1$  представляет собой водород,  $C_{1-2}$  алкил,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$  или  $C_{3-4}$  циклоалкил. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых  $R_1$  представляет собой водород,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$  или циклопропил. Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых  $R_1$  представляет собой водород или  $-CH_3$ .

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых  $R_1$  представляет собой водород,  $C_{1-2}$  алкил,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$  или циклопропил. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых  $R_1$  представляет собой водород,  $-CH_3$ ,  $-CHF_2$  или циклопропил. Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых  $R_1$  представляет собой водород. Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых  $R_1$  представляет собой  $-CH_3$ ,  $-CHF_2$  или циклопропил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых каждый  $R_2$  независимо представляет собой F, Cl,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-3}$  алкил,  $C_{1-2}$  фторалкил,  $C_{1-2}$  цианоалкил,  $C_{1-3}$  гидроксиалкил,  $C_{1-2}$  аминоалкил,  $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-3}$  алкил),  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $-NR_xR_x$ ,  $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$ ,  $-CH_2(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-CH_2(\text{фенил})$  или фенил. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых каждый  $R_2$  независимо представляет собой Cl,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CN$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CH_2OCH_3$  или  $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ . Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых каждый  $R_2$  независимо представляет собой Cl,  $-CH_3$ ,  $-CH_2OH$  или  $-OCH_3$ .

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых  $R_{2a}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-2}$  фторалкил,  $C_{1-4}$  гидроксиалкил,  $-(CH_2)_{1-3}OCH_3$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $-CH_2C(O)NR_xR_x$ ,  $-CH_2(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-CH_2(\text{фенил})$ , тетрагидрофуранил или фенил, и каждый  $R_{2b}$  независимо представляет собой H, F, Cl,  $-CN$ ,  $-NR_xR_x$ ,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-2}$  фторалкил,  $C_{1-3}$  гидроксиалкил,  $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-2}$  алкил),  $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$ ,  $-(CH_2)_{1-3}$  (циклопропил),  $-C(O)O(C_{1-2}$  алкил),  $-C(O)NR_x(C_{1-3}$  алкил),  $-CR_x=CH_2$  или  $-CH=CH(C_{3-6}$  циклоалкил). Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены

соединения, в которых  $R_{2a}$  представляет собой  $-CH_3$ ; и каждый  $R_{2b}$  независимо представляет собой H, Cl или  $-CH_3$ .

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых  $R_3$  представляет собой водород, F,  $C_{1-3}$  алкил или  $C_{3-4}$  циклоалкил. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых  $R_3$  представляет собой водород, F,  $C_{1-2}$  алкил или циклопропил. Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых  $R_3$  представляет собой водород, F,  $-CH_3$  или циклопропил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых  $R_3$  представляет собой водород,  $C_{1-2}$  алкил или  $C_{3-4}$  циклоалкил. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых  $R_3$  представляет собой водород,  $C_{1-2}$  алкил или циклопропил. Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых  $R_3$  представляет собой водород или  $-CH_3$ .

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых каждый  $R_5$  независимо представляет собой водород, F, Cl,  $C_{1-3}$  алкил,  $C_{1-3}$  гидроксилалкил,  $C_{1-2}$  алкокси, циклопропил или морфолинил. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых каждый  $R_5$  независимо представляет собой водород,  $-CH_3$ ,  $-C(CH_3)_2OH$ ,  $-OCH_3$  или морфолинил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых каждый  $R_5$  независимо представляет собой водород, F, Cl,  $-CH_3$  или циклопропил. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых каждый  $R_5$  независимо представляет собой водород,  $-CH_3$  или циклопропил. Кроме того, предложены соединения, в которых каждый  $R_5$  представляет собой водород или  $-CH_3$ .

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых: G представляет собой фенил, замещенный и содержащий 1 или 2 заместителя, независимо выбранных из  $-OCH_3$ ,  $-S(O)_2CH_3$ ,  $-S(O)_2N(CH_3)_2$  и  $-S(O)_2$ (циклопропил); A представляет собой пиперидинил, фенил или пиридинил, каждый из которых является замещенным и содержит  $-L-R_4$  и от 0 до 2  $R_{4b}$ ; L представляет собой связь,  $-CH_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)CH_2-$  или  $-C(O)CH_2CH_2-$ ;  $R_1$  представляет собой водород,  $-CH_3$ ,  $-CHF_2$  или циклопропил;  $R_3$  представляет собой водород, F,  $-CH_3$  или циклопропил;  $R_4$  представляет собой: (i)  $-N(CH_3)_2$ ; или (ii) пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или пиридинил, каждый из которых является

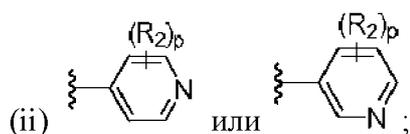
замещенным и содержит от 0 до 4  $R_{4a}$ ; каждый  $R_{4a}$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-3}$  фторалкил,  $-CH_2(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-C(O)(C_{1-4}$  алкил),  $-C(O)(\text{фенил})$ ,  $-C(O)CH_2(\text{фенил})$ ,  $-C(O)OCH_2CH_3$  или  $C_{3-6}$  циклоалкил; каждый  $R_{4b}$  независимо представляет собой F, Cl или  $-CH_3$ ; каждый  $R_{4c}$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-3}$  фторалкил,  $-CH_2(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-C(O)(C_{1-4}$  алкил),  $-C(O)(\text{фенил})$ ,  $-C(O)CH_2(\text{фенил})$ ,  $-C(O)OCH_2CH_3$  или  $C_{3-6}$  циклоалкил; каждый  $R_5$  независимо представляет собой водород, F, Cl,  $C_{1-3}$  алкил,  $C_{1-3}$  гидроксиалкил,  $C_{1-2}$  алкокси, циклопропил или морфолинил;  $m$  составляет 0, 1 или 2; и  $n$  составляет 0, 1 или 2.

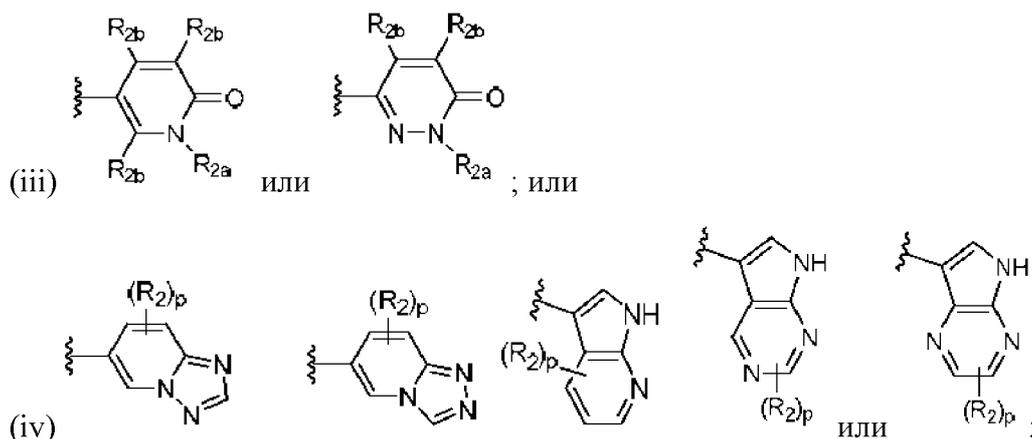
Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых: G представляет собой фенил, замещенный и содержащий 1 или 2 заместителя, независимо выбранных из  $-OCH_3$ ,  $-S(O)_2CH_3$ ,  $-S(O)_2N(CH_3)_2$  и  $-S(O)_2(\text{циклопропил})$ ; A представляет собой пиперидинил, фенил или пиридинил, каждый из которых является замещенным и содержит  $-L-R_4$  и от 0 до 2  $R_{4b}$ ; L представляет собой связь,  $-CH_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)CH_2-$  или  $-C(O)CH_2CH_2-$ ;  $R_1$  представляет собой водород или  $-CH_3$ ;  $R_3$  представляет собой водород, F,  $-CH_3$  или циклопропил;  $R_4$  представляет собой: (i)  $-N(CH_3)_2$ ; или (ii) пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или пиридинил, каждый из которых является замещенным и содержит от 0 до 4  $R_{4a}$ ; каждый  $R_{4a}$  независимо представляет собой  $-OH$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-CH_2C(CH_3)_3$ ,  $-CH_2CH_2C(CH_3)_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2C(CH_3)_2OH$ ,  $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2(\text{циклопропил})$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)CH(CH_3)_2$ ,  $-C(O)CH_2CH_3$ ,  $-C(O)(\text{фенил})$ ,  $-C(O)CH_2(\text{фенил})$ ,  $-C(O)OCH_2CH_3$ ,  $-C(O)O(\text{фенил})$ , циклопропил, циклобутил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил,  $-(CH_2)_{1-2}(\text{бромфенил})$ , или  $-(CH_2)_{1-2}(\text{йодфенил})$ ; каждый  $R_{4b}$  представляет собой F; и каждый  $R_5$  независимо представляет собой водород,  $-CH_3$ ,  $-C(CH_3)_2OH$ ,  $-OCH_3$  или морфолинил.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых:

G представляет собой:

(i) фенил, замещенный и содержащий 1 или 2 заместителя, независимо выбранных из  $-OCH_3$ ,  $-S(O)_2CH_3$ ,  $-S(O)_2N(CH_3)_2$  и  $-S(O)(NH)N(CH_3)_2$ ;





A представляет собой пиперидинил, фенил, пиридинил или пиримидинил, каждый из которых является замещенным и содержит -L-R<sub>4</sub> и от 0 до 1 R<sub>4b</sub>;

L представляет собой связь, -CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>- или -C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-2</sub>-;

R<sub>1</sub> представляет собой водород, C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>1-2</sub> фторалкил или C<sub>3-4</sub> циклоалкил; каждый R<sub>2</sub> независимо представляет собой F, Cl, -CN, -OH, C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>1-2</sub> фторалкил, C<sub>1-2</sub> цианоалкил, C<sub>1-3</sub> гидроксиалкил, C<sub>1-2</sub> аминоалкил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>O(C<sub>1-3</sub> алкил), C<sub>3-6</sub> циклоалкил, -NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-6</sub> циклоалкил), -CH<sub>2</sub>(фенил) или фенил;

R<sub>2a</sub> представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил, C<sub>1-2</sub> фторалкил, C<sub>1-4</sub> гидроксиалкил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>OCH<sub>3</sub>, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, -CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-6</sub> циклоалкил), -CH<sub>2</sub>(фенил), тетрагидрофуранил или фенил;

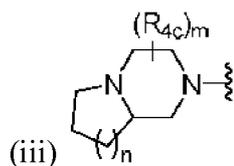
каждый R<sub>2b</sub> независимо представляет собой H, F, Cl, -CN, -NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-2</sub> фторалкил, C<sub>1-3</sub> гидроксиалкил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>O(C<sub>1-2</sub> алкил), -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(циклопропил), -C(O)O(C<sub>1-2</sub> алкил), -C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1-3</sub> алкил), -CR<sub>x</sub>=CH<sub>2</sub> или -CH=CH(C<sub>3-6</sub> циклоалкил);

R<sub>3</sub> представляет собой водород, C<sub>1-3</sub> алкил или C<sub>3-4</sub> циклоалкил;

R<sub>4</sub> представляет собой:

(i) -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

(ii) пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или пиридинил, каждый из которых является замещенным и содержит от 0 до 2 R<sub>4a</sub>; или



каждый R<sub>4a</sub> независимо представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-3</sub> фторалкил, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-6</sub> циклоалкил), -C(O)(C<sub>1-4</sub> алкил), -C(O)(C<sub>3-6</sub> циклоалкил), -C(O)(фенил), -C(O)CH<sub>2</sub>(C<sub>3-6</sub> циклоалкил), -C(O)CH<sub>2</sub>(фенил) или -C(O)O(C<sub>1-4</sub> алкил);

$R_{4b}$  представляет собой F, Cl или  $-CH_3$ ;

каждый  $R_{4c}$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-3}$  фторалкил,  $-CH_2(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-C(O)(C_{1-4}$  алкил),  $-C(O)(\text{фенил})$ ,  $-C(O)CH_2(\text{фенил})$ ,  $-C(O)OCH_2CH_3$  или  $C_{3-6}$  циклоалкил;

каждый  $R_5$  независимо представляет собой водород, F, Cl,  $C_{1-2}$  алкил или циклопропил;

каждый  $R_x$  независимо представляет собой H или  $-CH_3$ ;

каждый  $R_y$  независимо представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил;

$m$  составляет 0, 1 или 2;

$n$  составляет 0, 1 или 2; и

$p$  составляет 0, 1, 2, 3 или 4.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых: G представляет собой фенил, замещенный и содержащий 1 или 2 заместителя, независимо выбранных из  $-OCH_3$  и  $-S(O)_2CH_3$ ; A представляет собой пиперидинил, фенил или пиридинил, каждый из которых является замещенным и содержит  $-L-R_4$  и от 0 до 1  $R_{4b}$ ; L представляет собой связь,  $-CH_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)CH_2-$  или  $-C(O)CH_2CH_2-$ ;  $R_1$  представляет собой водород или  $-CH_3$ ;  $R_3$  представляет собой водород или  $-CH_3$ ;  $R_4$  представляет собой: (i)  $-N(CH_3)_2$ ; или (ii) пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или пиридинил, каждый из которых является замещенным и содержит от 0 до 2  $R_{4a}$ ;  $R_{4a}$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-3}$  фторалкил,  $-CH_2(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-C(O)(C_{1-4}$  алкил),  $-C(O)(\text{фенил})$ ,  $-C(O)CH_2(\text{фенил})$ ,  $-C(O)OCH_2CH_3$  или  $C_{3-6}$  циклоалкил;  $R_{4b}$  представляет собой F, Cl или  $-CH_3$ ;  $R_{4c}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-3}$  фторалкил,  $-CH_2(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-C(O)(C_{1-4}$  алкил),  $-C(O)(\text{фенил})$ ,  $-C(O)CH_2(\text{фенил})$ ,  $-C(O)OCH_2CH_3$  или  $C_{3-6}$  циклоалкил; каждый  $R_5$  независимо представляет собой водород, F, Cl, или  $C_{1-2}$  алкил;  $m$  составляет 0, 1 или 2; и  $n$  составляет 0, 1 или 2.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых: G представляет собой фенил, замещенный и содержащий 1 или 2 заместителя, независимо выбранных из  $-OCH_3$  и  $-S(O)_2CH_3$ ; A представляет собой пиперидинил, фенил или пиридинил, каждый из которых является замещенным и содержит  $-L-R_4$  и от 0 до 1  $R_{4b}$ ; L представляет собой связь,  $-CH_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)CH_2-$  или  $-C(O)CH_2CH_2-$ ;  $R_1$  представляет собой водород или  $-CH_3$ ;  $R_3$  представляет собой водород или  $-CH_3$ ;  $R_4$  представляет собой: (i)  $-N(CH_3)_2$ ; или (ii) пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или пиридинил, каждый из которых является замещенным и содержит от 0 до 2  $R_{4a}$ ;  $R_{4a}$  независимо представляет собой  $-CH_3$ , -

$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2$ (циклопропил),  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})$ (фенил),  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ (фенил),  $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , циклопропил или циклобутил;  $\text{R}_{4b}$  представляет собой F; и

каждый  $\text{R}_5$  независимо представляет собой водород или  $-\text{CH}_3$ .

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых: X представляет собой C-A; Y представляет собой N;  $\text{Q}_1$  представляет собой G;  $\text{Q}_2$  представляет собой  $\text{R}_3$ ; G представляет собой фенил, замещенный и содержащий 2 заместителя, выбранных из  $-\text{OCH}_3$ ; A представляет собой пиперидинил или фенил, каждый из которых является замещенным и содержит  $-\text{L}-\text{R}_4$ ;  $\text{R}_1$  представляет собой водород или  $-\text{CH}_3$ ;  $\text{R}_3$  представляет собой  $-\text{CH}_3$ ; L представляет собой связь,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$  или  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;  $\text{R}_4$  представляет собой: (i)  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ; или (ii) пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или пиридинил, каждый из которых является замещенным и содержит от 0 до 2  $\text{R}_{4a}$ ;  $\text{R}_{4a}$  независимо представляет собой  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})$ (фенил),  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ (фенил) или циклопропил; и каждый  $\text{R}_5$  представляет собой водород.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых: X представляет собой C-A; Y представляет собой N;  $\text{Q}_1$  представляет собой  $\text{R}_3$ ;  $\text{Q}_2$  представляет собой G; G представляет собой фенил, замещенный и содержащий 2 заместителя, выбранных из  $-\text{OCH}_3$ ; A представляет собой пиперидинил или фенил, каждый из которых является замещенным и содержит  $-\text{L}-\text{R}_4$ ; L представляет собой связь;  $\text{R}_1$  представляет собой  $-\text{CH}_3$ ;  $\text{R}_3$  представляет собой  $-\text{CH}_3$ ;  $\text{R}_4$  представляет собой пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых является замещенным и содержит  $\text{R}_{4a}$ ;  $\text{R}_{4a}$  независимо представляет собой  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ; и каждый  $\text{R}_5$  представляет собой водород.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых: X представляет собой N; Y представляет собой C-A;  $\text{Q}_1$  представляет собой  $\text{R}_3$ ;  $\text{Q}_2$  представляет собой G; G представляет собой фенил, замещенный и содержащий 1 или 2 заместителя, независимо выбранных из  $-\text{OCH}_3$  и  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ; A представляет собой пиперидинил или фенил, каждый из которых является замещенным и содержит  $-\text{L}-\text{R}_4$  и от 0 до 1  $\text{R}_{4b}$ ; L представляет собой связь,  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$ ;  $\text{R}_1$  представляет собой  $-\text{CH}_3$ ;  $\text{R}_3$  представляет собой водород;  $\text{R}_4$  представляет собой: пиперидинил, пиперазинил или пиридинил, каждый из которых является замещенным и содержит от 0 до 2  $\text{R}_{4a}$ ;  $\text{R}_{4a}$  независимо представляет собой  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2$ (циклопропил),  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})$ (фенил), -

$C(O)OCH_2CH_3$  или циклобутил;  $R_{4b}$  представляет собой F; и каждый  $R_5$  независимо представляет собой водород или  $-CH_3$ .

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, причем вышеупомянутое соединение представляет собой: 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-3-метил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин (1); или 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1,3-диметил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин (13).

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его соль, причем вышеупомянутое соединение представляет собой: 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-3-метил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин (2); 1-(4-(4-(3-(3,4-диметоксифенил)-1,2-диметил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (3); бензил-4-(3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (4); (1-циклопропилпиперидин-4-ил)(4-(3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)пиперидин-1-ил)метанон (5); 3-(3,4-диметоксифенил)-5-(1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)пиперидин-4-ил)-2-метил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин (6); (4-(3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)(фенил)метанон (14); 1-(4-(3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-2-метилпропан-1-он (15); 1-(4-(3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(пиперидин-1-ил)этан-1-он (16); 3-(3,4-диметоксифенил)-5-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1,2-диметил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин (17); 1-(4-(3-(3,4-диметоксифенил)-1,2-диметил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-2-метилпропан-1-он (18); (4-(3-(3,4-диметоксифенил)-1,2-диметил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)(фенил)метанон (19); этил-4-(3-(3,4-диметоксифенил)-1,2-диметил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (20); 1-(4-(3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(пирролидин-1-ил)этан-1-он (21); 1-(4-(3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он (22); 1-(4-(3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-(пирролидин-1-ил)пропан-1-он (23); 3-(3,4-диметоксифенил)-5-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1,2-диметил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин (32); или 4-(4-(4-(3-(3,4-диметоксифенил)-1,2-диметил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-2-метилбутан-2-ол (33).

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, причем вышеупомянутое

соединение представляет собой: этил-4-(2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (7); 2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-6-(1-((6-метилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (8); 6-(4-(4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (9); 6-(4-(4-циклобутилпиперазин-1-ил)фенил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (10); 6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (11); 6-(3-фтор-4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (12); 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (24); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-2-(пиперидин-1-ил)этан-1-он (25); 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил(фенил)метанон (26); 2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-6-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (27); 2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-6-(1-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (28); 4-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)фенил)пиперазин-1-ил(фенил)метанон (29); 1-(4-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)фенил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (30); 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (31); 6-(4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (34); 1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(4-(4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (35); 3-(4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пропан-1-ол (36); 1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(4-(4-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (37); 6-(4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (38); 6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(3-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (39); 6-(4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(3-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (40); 3-(4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)фенил)пиперидин-1-ил)пропан-1-ол (41); 2-(4-(циклопропилсульфонил)фенил)-6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (42); 6-(2,5-дифтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (43); 1-(4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-

ил)бензил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (44); 3-((1R,4R)-5-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)бензил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)-2,2-диметилпропан-1-ол (45); 2-(4-(циклопропилсульфонил)фенил)-6-(4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-1H-пирроло[3,2-с]пиридин (46); 3-(4-(4-(2-(4-(циклопропилсульфонил)фенил)-1,4-диметил-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)фенил) пиперазин-1-ил)пропан-1-ол (47); 2-(4-(циклопропилсульфонил)фенил)-6-(4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-1H-пирроло[3,2-с]пиридин (48); 4-(6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамид (49); 4-(1,4-диметил-6-(4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил) фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамид (50); 4-(6-(4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамид (51); 4-(1,4-диметил-6-(4-(4-(тетрагидрофуран-3-ил) пиперазин-1-ил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамид (52); 6-(4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин (53); 6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин (54); 3-(4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2,3-дифторфенил)пиперазин-1-ил)пропан-1-ол (55); 3-(4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2,5-дифторфенил)пиперазин-1-ил)пропан-1-ол (56); 6-(4-((4-изобутилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин (57); 3-(4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)бензил)пиперазин-1-ил)пропан-1-ол (58); 1-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)бензил)-4-метилпиперидин-4-ол (59); 4-(4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)бензил)пиперазин-1-ил)-2-метилбутан-2-ол (60); 4-((1S,4S)-5-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)бензил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)-2-метилбутан-2-ол (61); 6-(4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин (62); 6-(4-(4-(гексагидропирроло[1,2-а]пиперазин-2(1H)-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин (63); 6-(4-(8-изопропил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин (64); 6-(3-фтор-4-(гексагидропирроло[1,2-а]пиперазин-2(1H)-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин (65); 6-(3-фтор-4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)

фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (66); 6-(3-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (67); 6-(3-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (68); 2-(4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол (69); 6-(3-фтор-4-(4-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (70); 6-(3-фтор-4-(4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (71); 6-(3-фтор-4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (72); 6-(4-(8-изобутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (73); 6-(4-(8-(2-метоксиэтил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (74); 6-(3-фтор-4-(8-(2-метоксиэтил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (75); 3-(3-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)фенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пропан-1-ол (76); 3-(3-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2-фторфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пропан-1-ол (77); 6-(2,5-дифтор-4-(8-(2-метоксиэтил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (78); 3-(3-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2,5-дифторфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пропан-1-ол (79-80); 6-(2,5-дифтор-4-(4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (81); 6-(2,3-дифтор-4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (82); 6-(2,3-дифтор-4-(4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (83); 6-(3,5-дифтор-4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (84); 4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)фенил)тиоморфолин-1,1-диоксид (85); 4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)фенил)морфолин (86); 1-циклопропил-4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)фенил)пиперидин-4-ол (87); 4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)фенил)-1-изопропилпиперидин-4-ол (88); 6-(3,5-дифтор-4-(4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперазин-

1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (89); 4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2-фторфенил)-1-изобутилпиперидин-4-ол (90); (1R,3r,5S)-3-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил) фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2-фторфенил)-8-изобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол (91); 4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ол (92); 1-циклопропил-4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ол (93); 4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил) фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2,5-дифторфенил)-1-изобутилпиперидин-4-ол (94); 4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ол (95); 1-циклопропил-4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2,5-дифторфенил)пиперидин-4-ол (96); 6-(2,5-дифтор-4-(гексагидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1Н)-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (97); 6-(3,5-дифтор-4-(гексагидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1Н)-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (98); 6-(2,3-дифтор-4-(гексагидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1Н)-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил) фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (99); (1R,3r,5S)-3-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2-фторфенил)-8-изопропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол (100); (1R,3r,5S)-3-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил) фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2-фторфенил)-8-этил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол (101); (1R,3r,5S)-3-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил) фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2-фторфенил)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол (102); (1R,3r,5S)-3-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил) фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-3-фторфенил)-8-изопропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол (103); 1-(трет-бутил)-4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил) фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ол (104); (R)-4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2-фторфенил)-1-изопропил-2,2-диметилпиперидин-4-ол (105); (S)-4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2-фторфенил)-1-изопропил-2,2-диметилпиперидин-4-ол (106); 4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2-фторфенил)-1-изопропилпиперидин-4-ол (107); 1-(трет-бутил)-4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-3-фторфенил)пиперидин-4-ол (108); 4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-3-фторфенил)-1-изопропилпиперидин-4-ол (109); 6-(4-(4-(4-йодphenэтил)пиперазин-1-

ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (110); 6-(4-(4-(4-бромphenэтил)пиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (111); 6-(4-(4-(4-йодбензил)пиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (112); 6-(4-(4-(4-бромбензил)пиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (113); 6-(1-(8-изобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (114); 4-(4-(4-(3-фтор-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)бензил)пиперазин-1-ил)-2-метилбутан-2-ол (115); 4-[4-[[4-[1-циклопропил-4-метил-2-(4-метилсульфонил)фенил]пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил]фенил]метил]пиперазин-1-ил]-2-метил-бутан-2-ол (116); 4-[4-[[4-[1-(дифторметил)-4-метил-2-(4-метилсульфонил)фенил]пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил]фенил]метил]пиперазин-1-ил]-2-метил-бутан-2-ол (117); 2-[6-[4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил]-1-метил-2-(4-метилсульфонил)фенил]пирроло[3,2-с]пиридин-4-ил]пропан-2-ол (118); 6-[4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил]-4-метокси-1-метил-2-(4-метилсульфонил)фенил]пирроло[3,2-с]пиридин (119); 4-[6-[4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил]-1-метил-2-(4-метилсульфонил)фенил]пирроло[3,2-с]пиридин-4-ил]морфолин (120); 1-[3-[[4-[1-циклопропил-2-(4-метилсульфонил)фенил]пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил]фенил]метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-2-метил-пропан-2-ол (121); 1-(4-(4-(3-фтор-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)бензил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (122); 1-(4-(4-(1-циклопропил-4-метил-2-(4-(метилсульфонил) фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)бензил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (123); 1-(4-(4-(1-(дифторметил)-4-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)бензил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (124); 2-(6-(4-((4-изопропилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-ил)пропан-2-ол (125); 6-(4-((4-изопропилпиперазин-1-ил)метил) фенил)-4-метокси-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (126); 4-(6-(4-((4-изопропилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-ил)морфолин (127); 1-(4-(4-(1-циклопропил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)бензил) пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (128); 4-(4-(4-(1-циклопропил-2-(4-(метилсульфонил) фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)бензил)пиперазин-1-ил)-2-метилбутан-2-ол (129); или 1-(8-(4-(1-циклопропил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил) бензил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-метилпропан-2-ол (130).

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I), у которых значения  $TLR9 IC_{50}$  составляют не более чем 0,6 мкМ.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I), у которых значения  $TLR9 IC_{50}$  составляют не более чем 0,1 мкМ.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I), у которых значения  $TLR9 IC_{50}$  составляют не более чем 0,05 мкМ.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I), у которых значения  $TLR9 IC_{50}$  составляют не более чем 0,025 мкМ.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I), у которых значения  $TLR9 IC_{50}$  составляют не более чем 0,015 мкМ.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I), у которых значения  $TLR9 IC_{50}$  составляют не более чем 0,01 мкМ.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предложена композиция, содержащая по меньшей мере одно из соединений согласно настоящему изобретению, или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предложено фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений согласно настоящему изобретению или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений согласно настоящему изобретению или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предложен способ получения соединения согласно настоящему изобретению.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предложено промежуточное соединение для получения соединения согласно настоящему изобретению.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, которая определена выше и дополнительно содержит одно или несколько дополнительных терапевтических средств.

### **Определения**

Признаки и преимущества настоящего изобретения могут быть более легко понятны для обычного специалиста в данной области техники после ознакомления со следующим подробным описанием. Следует понимать, что определенные признаки настоящего изобретения, которые по соображениям ясности, описаны выше и ниже в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть объединены, чтобы сформировать один вариант осуществления. С другой стороны, различные признаки настоящего изобретения, которые, по причинам краткости, описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть объединены с получением соответствующих субкомбинаций. Варианты осуществления, которые определены в настоящем документе как примерные или предпочтительные, предназначены в качестве иллюстративных и неограничительных.

Если иное условие определенно не указано в настоящем документе, слова в единственном числе также могут означать множественное число. Например, грамматические формы единственного числа могут означать «один» или «один или несколько».

При использовании в настоящем документе термин «соединения» означает по меньшей мере одно соединение. Например, термин «соединение формулы (I)» означает одно соединение формулы (I) или два или более соединений формулы (I).

Если не указано иное условие, любой гетероатом с ненасыщенной валентностью считается присоединяющим атомы водорода в достаточном количестве для насыщения валентности.

Определения, которые представлены в настоящем документе, имеют преобладающую силу по отношению к определениям, которые представлены в любом патенте, патентной заявке и/или публикации патентной заявки, которые включены в настоящий документ посредством ссылки.

Ниже представлены определения разнообразных терминов, которые использованы для описания настоящего изобретения. Эти определения распространяются на термины при использовании во всем тексте описания настоящего изобретения (если они не ограничены иными условиями в конкретных случаях), в том числе индивидуально или в составе более крупной группы.

Во всем тексте описания настоящего изобретения соответствующие группы и заместители могут быть выбраны специалистом в данной области техники для получения устойчивых фрагментов и соединений.

В соответствии с соглашением, принятым в технике, изображение  используется в структурных формулах, приведенных в настоящем документе, для обозначения связи, которая представляет собой точку присоединения фрагмента или заместителя к центральной или скелетной структуре.

Термины «галоген» и «галоген» при использовании в настоящем документе означают F, Cl, Br и I.

Термин «циано» означает группу -CN.

Термин «амино» означает группу -NH<sub>2</sub>.

Термин «оксо» означает группу =O.

Термин «алкил» при использовании в настоящем документе распространяется на разветвленные и неразветвленные насыщенные алифатические углеводородные группы, содержащие, например, от 1 до 12 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода и от 1 до 4 атомов углерода. Примерные алкильные группы представляют собой, но без ограничения, метил (Me), этил (Et), пропил (например, н-пропил и изопропил), бутил (например, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил) и пентил (например, н-пентил, изопентил, неопентил), н-гексил, 2-метилпентил, 2-этилбутил, 3-метилпентил и 4-метилпентил. Когда число приведено как подстрочный индекс после символа «С», этот подстрочный индекс определяет более конкретно число атомов углерода, которое может содержать конкретная группа. Например, «С<sub>1-6</sub> алкил» означает разветвленные и неразветвленные алкильные группы, содержащие от одного до шести атомов углерода.

Термин «фторалкил» при использовании в настоящем документе распространяется на разветвленные и неразветвленные насыщенные алифатические углеводородные группы, замещенные одним или несколькими атомами фтора. Например, термин «С<sub>1-4</sub> фторалкил» распространяется на С<sub>1</sub>, С<sub>2</sub>, С<sub>3</sub> и С<sub>4</sub> алкильные группы, замещенные одним или несколькими атомами фтора. Демонстрационные примеры фторалкильных групп представляют собой, но без ограничения, -CF<sub>3</sub> и -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

Термин «гидроксиалкил» распространяется на разветвленные и неразветвленные насыщенные алкильные группы, замещенные одной или несколькими гидроксильными группами. Например, «гидроксиалкил» означает -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH и С<sub>1-4</sub> гидроксиалкил.

Термин «аминоалкил» распространяется на разветвленные и неразветвленные насыщенные алкильные группы, замещенные одной или несколькими аминогруппами. Например, «аминоалкил» означает -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> и С<sub>1-4</sub> аминоалкил.

Термин «цианоалкил» распространяется на разветвленные и неразветвленные насыщенные алкильные группы, замещенные одной или несколькими цианогруппами. Например, «цианоалкил» означает  $-\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$  и  $\text{C}_{1-4}$  цианоалкил.

Термин «алкокси» при использовании в настоящем документе означает алкильную группу, присоединенную к основному молекулярному фрагменту через атом кислорода, например, метоксигруппу ( $-\text{OCH}_3$ ). Например, « $\text{C}_{1-3}$  алкокси» означает алкоксигруппы, содержащие от одного до трех атомов углерода.

Термины «фторалкокси» и « $-\text{O}$ (фторалкил)» означают фторалкильную группу, которая определена выше и присоединена через кислородный мостик ( $-\text{O}-$ ). Например, « $\text{C}_{1-4}$  фторалкокси» распространяется на  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$  и  $\text{C}_4$  фторалкоксигруппы.

Термин «алкоксиалкил» при использовании в настоящем документе означает алкоксигруппу, присоединенную через ее атом кислорода к алкильной группе, которая присоединена к основному молекулярному фрагменту через атом углерода, например, метоксиметильная группа ( $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ). Например, « $\text{C}_{2-4}$  алкоксиалкил» означает алкоксиалкильные группы, содержащие от двух до четырех атомов углерода, такие как  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$  и  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ .

Термин «циклоалкил» при использовании в настоящем документе означает группу, которая является производной от неароматической моноциклической или полициклической углеводородной молекулы посредством удаления одного атома водорода от насыщенного кольцевого атома углерода. Демонстрационные примеры циклоалкильных групп представляют собой, но без ограничения, циклопропил, циклопентил и циклогексил. Когда число приведено как подстрочный индекс после символа «С», этот подстрочный индекс определяет более конкретно число атомов углерода, которое может содержать конкретная циклоалкильная группа. Например, « $\text{C}_{3-6}$  циклоалкил» означает циклоалкильные группы, содержащие от трех до шести атомов углерода.

Выражение «фармацевтически приемлемый» используется в настоящем документе для обозначения таких соединений, материалов, композиций и/или дозированных лекарственных форм, которые, согласно здравому медицинскому мнению, подходят для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением пользы и риска.

Соединения формулы (I) могут быть получены в виде аморфных твердых веществ или кристаллических твердых веществ. Лиофилизацию можно использовать для получения соединений формулы (I) в виде аморфных твердых веществ.

Кроме того, следует понимать, что сольваты (например, гидраты) соединений формулы (I) также входят в объем настоящего изобретения. Термин «сольват» означает физическую ассоциацию соединения формулы (I) с одной или несколькими молекулами растворителя, органического или неорганического. Эта физическая ассоциация включает водородные связи. В некоторых случаях сольват может быть выделен, например, когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Термин «сольват» распространяется как на сольваты в фазе раствора, так и выделяемые сольваты. Примеры сольватов включают гидраты, этанолаты, метанолаты, изопропанолаты, сольваты с ацетонитрилом и сольваты с этилацетатом. Способы сольватации известны в данной области техники.

Разнообразные формы пролекарств хорошо известны в технике и описаны в работе Rautio, J. et al., *Nature Review Drug Discovery*, 17, 559-587 (2018).

Кроме того, соединения формулы (I) после их получения могут быть выделены и очищены, в результате чего получается композиция, содержащая соединения формулы (I), соответственно, в массовом количестве, составляющем или превышающем 99% («практически чистая композиция»), которую затем используют или готовят, как описано в настоящем документе. Такие «практически чистые» соединения формулы (I) также рассматриваются в настоящем документе как часть настоящего изобретения.

Термины «устойчивое соединение» и «устойчивая структура» используются для обозначения соединения, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдержать выделение до приемлемой степени чистоты из реакционной смеси и изготовление в виде эффективного терапевтического средства. Настоящее изобретение предназначено для получения устойчивых соединений.

«Терапевтически эффективное количество» означает количество индивидуального соединения согласно настоящему изобретению или количество комбинации заявленных соединений или количество соединения согласно настоящему изобретению в комбинации с другими активными ингредиентами, которое является эффективным для действия в качестве ингибитора TLR9 или эффективным для лечения или профилактики нарушений, связанных с фиброзным заболеванием или нарушением, в том числе нарушением регуляции желчных кислот, таким как патологический фиброз.

При использовании в настоящем документе термины «лечение» или «излечение» распространяются на лечение болезненного состояния у млекопитающего, в частности, у человека, и означают: (a) предотвращение возникновения болезненного состояния у млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее предрасположено к болезненному состоянию, но еще не было диагностировано его наличие; (b) торможение

болезненного состояния, т. е. замедление его развития; и/или (с) облегчение болезненного состояния, т. е. обеспечение регрессии болезненного состояния.

Предполагается, что соединения согласно настоящему изобретению могут содержать все изотопы атомов, встречающихся в соединениях согласно настоящему изобретению. Изотопы представляют собой атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода представляют собой дейтерий (D) и тритий (T). Изотопы углерода представляют собой  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ . Меченные изотопами соединения согласно настоящему изобретению, как правило, могут быть получены обычными способами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными описанным в настоящем документе, с использованием соответствующего реагента, меченного изотопом, вместо немеченого реагента, используемого в других случаях. Например, метил ( $-\text{CH}_3$ ) также может представлять собой дейтерированные метильные группы, такие как  $-\text{CD}_3$ .

### **Применение**

Соединения согласно настоящему изобретению являются пригодными для применения в целях ингибирования рецептора TLR9.

Согласно одному варианту осуществления предложен способ лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с нарушением регуляции желчных кислот у пациента, нуждающегося в таком лечении, и этот способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Согласно одному варианту осуществления предложен способ лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с активностью рецептора TLR9, у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Согласно одному варианту осуществления предложен способ лечения заболевания, нарушения или состояния, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений согласно настоящему изобретению, отдельно или, необязательно, в комбинации с другим соединением согласно настоящему изобретению и/или с другим терапевтическим средством по меньшей мере одного типа.

Согласно одному варианту осуществления предложен способ создания агонизирующего действия на рецептор TLR9 у пациента, включающий введение пациенту

терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание, нарушение или состояние, связанные с дисфункцией TLR9, представляют собой патологический фиброз, рак, воспалительные нарушения, метаболические или холестатические нарушения.

Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание, нарушение или состояние связано с фиброзом, включая фиброз печени, желчевыводящих путей, почек, сердца, кожи, глаз и поджелудочной железы.

Согласно другим вариантам осуществления заболевание, нарушение или состояние связано с клеточно-пролиферативными нарушениями, такими как рак. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рост солидной опухоли или неоплазию. Согласно другим вариантам осуществления рак представляет собой метастазы опухоли. Согласно некоторым вариантам осуществления раком могут быть поражены печень, желчный пузырь, тонкий кишечник, толстый кишечник, почки, предстательная железа, мочевого пузырь, кровь, кости, головной мозг, молочные железы, центральная нервная система, шейка матки, ободочная кишка, эндометрий, пищевод, гениталии, мочеполовой тракт, голова, гортань, легкие, мышечная ткань, шея, слизистая оболочка рта или носа, яичник, поджелудочная железа, кожа, селезенка, желудок, яички или щитовидная железа. Согласно другим вариантам осуществления рак представляет собой карциному, саркому, лимфому, лейкемию, меланому, мезотелиому, множественную миелому или семиному.

Примерные заболевания, нарушения или состояния, связанные с активностью фарнезоидного рецептора X (FXR), которые можно предотвратить, модулировать или лечить в соответствии с настоящим изобретением, представляют собой, но не ограничиваются ими, инъекции трансплантата, фиброзные нарушения (например, фиброз печени, фиброз почек) воспалительные заболевания (например, острый гепатит, хронический гепатит, неалкогольный стеатогепатит (NASH), синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD)), а также клеточно-пролиферативные заболевания (например, рак, миелома, фиброма), гепатоцеллюлярная карцинома, колоректальный рак, рак предстательной железы, лейкемия, саркома Капоши, солидные опухоли).

Фиброзные нарушения, воспалительные нарушения, а также клеточно-пролиферативные нарушения, которые можно предотвратить или лечить с применением соединений согласно настоящему изобретению, представляют собой, но не без

ограничения, неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD), алкогольный или неалкогольный стеатогепатит (NASH), острый гепатит, хронический гепатит, цирроз печени, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, лекарственный гепатит, билиарный цирроз, портальная гипертензия, регенеративная недостаточность, гиподисфункция печени, нарушение печеночного кровотока, нефропатия, синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), аномальная секреция поджелудочной железы, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, невропатическое заболевание мочевого пузыря, диабетическая нефропатия, фокально-сегментарный гломерулосклероз, IgA-нефропатия, нефропатия, вызванная лекарствами или трансплантацией, аутоиммунная нефропатия, волчаночный нефрит, фиброз печени, фиброз почек, хроническая болезнь почек (CKD), диабетическая болезнь почек (DKD), фиброз кожи, келоиды, системный склероз, склеродермия, вирусно-индуцированный фиброз, идиопатический легочный фиброз (IPF), интерстициальное заболевание легких, неспецифическая интерстициальная пневмония (NSIP), обычная интерстициальная пневмония (UIP), лучевой фиброз, семейный легочный фиброз, фиброз дыхательных путей, хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), опухоль спинного мозга, грыжа межпозвоночного диска, стеноз позвоночного канала, сердечная недостаточность, сердечный фиброз, сосудистый фиброз, периваскулярный фиброз, эпизоотический стоматит, рак, миелома, фиброма, гепатоцеллюлярная карцинома, колоректальный рак, рак предстательной железы, лейкемия, хронический лимфолейкоз, саркома Капоши, солидные опухоли, инфаркт головного мозга, кровоизлияние в мозг, невропатическая боль, периферическая невропатия, возрастная дегенерация желтого пятна (AMD), глаукома, фиброз глаза, рубцевание роговицы, диабетическая ретинопатия, пролиферативная витреоретинопатия (PVR), рубцовая пемфигоидная глаукома, фильтрационные хирургические рубцы, болезнь Крона или системная красная волчанка; келоидные образования в результате аномального заживления ран; фиброз, возникающий после трансплантации органов, миелофиброз и миомы. Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения фиброзного заболевания, воспалительного заболевания или клеточно-пролиферативного заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений согласно настоящему изобретению, отдельно или, необязательно, в комбинации с другим соединением согласно настоящему изобретению и/или другого терапевтического средства по меньшей мере одного типа.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предложено соединение согласно настоящему изобретению для применения в терапии.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предложено соединение согласно настоящему изобретению для применения в терапии в целях лечения соответствующего фиброзного нарушения, воспалительного нарушения или клеточно-пролиферативного нарушения.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения также предложено применение соединения согласно настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства в целях лечения соответствующего фиброзного нарушения, воспалительного нарушения или клеточно-пролиферативного нарушения.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения фиброзного нарушения, воспалительного нарушения или клеточно-пролиферативного нарушения, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества первого и второго терапевтических средств, причем первое терапевтическое средство представляет собой соединение согласно настоящему изобретению.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предложено комбинированное получение соединения согласно настоящему изобретению и одного или нескольких дополнительных терапевтических средств для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предложено комбинированное получение соединения согласно настоящему изобретению и одного или нескольких дополнительных терапевтических средств для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении фиброзного нарушения, воспалительного нарушения или клеточно-пролиферативного нарушения.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть использованы в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, такими как одно или несколько противофиброзных и/или противовоспалительных терапевтических средств.

Согласно одному варианту осуществления в качестве одного или нескольких дополнительных терапевтических средств, используемых в комбинированных фармацевтических композициях или комбинированных способах или комбинированных применениях, выбирают одно или несколько, предпочтительно от одного до трех из следующих терапевтических средств: ингибиторы рецептора TGF $\beta$  (например, галунисертиб), ингибиторы синтеза TGF $\beta$  (например, пирфенидон), ингибиторы

рецепторных киназ фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), фактора роста тромбоцитов (PDGF) и фактора роста фибробластов (FGF) (например, нинтеданиб), гуманизированное моноклональное антитело к интегрину  $\alpha_v\beta_6$ , (например, 3G9), человеческий рекомбинантный пентраксин-2, рекомбинантный человеческий сывороточный амилоид P, рекомбинантное человеческое антитело против TGF $\beta$ -1, -2 и -3, антагонисты эндотелиновых рецепторов (например, мацитентан), гамма-интерферон, ингибитор аминоконцевой киназы c-Jun (JNK) (например, 4-[[9-[(3S)-тетрагидро-3-фуранил]-8-[(2,4,6-трифторфенил)амино]-9H-пурин-2-ил]амино]-транс-циклогексанол, 3-пентилбензоуксусная кислота (PBI-4050), тетразамещенное производное порфирина, содержащее марганец(III), моноклональное антитело, нацеленное на эотаксин-2, антитело к интерлейкину-13 (IL-13) (например, лебрикизумаб, тралокинумаб), биспецифическое антитело, нацеленное на интерлейкин-4 (IL-4) и интерлейкин 13 (IL-13), агонист тахикининового рецептора NK1 (например, Sar9, Met(O<sub>2</sub>)<sup>11</sup>-Substance P), цинтредекин безудотокс, полученный из рекомбинантной ДНК человека, моноклональное антитело IgG1 каппа к соединительному фактору роста и полностью человеческое IgG1 каппа-антитело, селективное в отношении СС-хемокинового лиганда 2 (например, карлумаб, CCX140), антиоксиданты (например, N-ацетилцистеин), ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (PDE5) (например, силденафил), средства для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, такие как мускариновые антагонисты (например, тиотропий, ипатропия бромид), адренергические  $\beta$ 2-агонисты (например, сальбутамол, салметерол), кортикостероиды (например, триамцинолон, дексаметазон, флутиказон), иммунодепрессанты (например, такролимус, рапамицин, пимекролимус), а также терапевтические средства, пригодные для применения в целях лечения фиброзных состояний, таких как фиброз печени, желчевыводящих путей и почек, неалкогольная жировая болезнь печени (NALFD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), сердечный фиброз, идиопатический легочный фиброз (IPF) и системный склероз. Терапевтические средства, пригодные для лечения таких фиброзных состояний, представляют собой, но не ограничиваются ими, агонисты FXR (например, OCA, GS-9674 и LJN452), ингибиторы LOXL2 (например, симгузумаб), антагонисты LPA1 (например, BMS-9674 и LJN452). 986020 и SAR 100842), модуляторы PPAR (например, элафибринол, пиоглитазон и сароглитазар, IVA337), ингибиторы SSAO/VAP-1 (например, PXS-4728A и SZE5302), ингибиторы ASK-1 (например, GS-4997 или селонсертиб), ингибиторы ACC (например, CP-640186 и NDI-010976 или GS-0976), миметики FGF21 (например, LY2405319 и BMS-986036), ингибиторы каспазы (например, эмрикасан), ингибиторы NOX4 (например, GKT137831), ингибитор MGAT2 (например, BMS-963272), ингибиторы интегрин  $\alpha_V$

(например, абитузумаб) и конъюгаты желчных кислот/жирных кислот (например, арамхол). Согласно разнообразным вариантам осуществления настоящего изобретения агонисты FXR также могут быть использованы в комбинации с одним или несколькими терапевтическими средствами, такими как ингибиторы CCR2/5 (например, ценикривирок), ингибиторы галектина-3 (например, TD-139, GR-MD-02), антагонисты лейкотриеновых рецепторов (например, тилелукаст, монтелукаст), ингибиторы SGLT2 (например, дапаглифлозин, ремоглифлозин), агонисты рецепторов ГПП-1 (например, лираглутид и семаглутид), ингибиторы киназы фокальной адгезии (ФАК) (например, GSK-2256098), обратные агонисты CB1 (например, JD-5037), агонисты CB2 (например, APD-371 и JBT-101), ингибиторы аутоаксина (например, например, GLPG1690), ингибиторы пролил-т-РНК-синтетазы (например, галофугенон), агонисты FPR2 (например, ZK-994) и агонисты THR (например, MGL:3196). Согласно другому варианту осуществления дополнительные терапевтические средства, используемые в комбинированных фармацевтических композициях или комбинированных способах или комбинированных применениях, выбирают из одного или нескольких, предпочтительно от одного до трех, иммуноонкологических средств, таких как алемтузумаб, атезолизумаб, ипилимумаб, ниволюмаб, офатумумаб, пембролизумаб и ритуксимаб.

При использовании в настоящем документе терминов «состояние, связанное с TLR9» или «заболевание или нарушение, связанное с TLR9» подразумевается, что каждый из них распространяется на все состояния, указанные выше, как если бы они повторялись подробно, а также любое другое состояние, на которое влияет ингибирование TLR9.

Вышеупомянутые другие терапевтические средства при использовании в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению могут быть использованы, например, в количествах, указанных в справочнике врачей (PDR) или как иным образом определено специалистом в данной области техники. В способах согласно настоящему изобретению такие другие терапевтические средства могут быть введены до, в процессе или после введения соединений согласно настоящему изобретению. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, пригодным для применения в лечении состояний, связанных с TLR9.

Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать другие терапевтические средства, как описано выше, и могут быть составлены, например, с использованием обычных твердых или жидких носителей или разбавителей, а также фармацевтических добавок типа, соответствующего способу желаемого введения (например, вспомогательные вещества, связующие вещества, консерванты,

стабилизаторы, ароматизаторы и т. д.), с применением способов, таких как способы, которые хорошо известны в области создания фармацевтических препаратов.

Соответственно, согласно настоящему изобретению также предложены композиции, содержащие одно или несколько соединений формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель» означает среды, общепринятые в данной области техники для доставки биологически активных веществ животным, в частности, млекопитающим. Фармацевтически приемлемые носители изготавливают в соответствии с рядом факторов, хорошо известных специалистам в данной области. К таким факторам относятся, без ограничения, тип и природа активного вещества, изготавливаемого в рецептуре; субъект, которому должна быть введена композиция, содержащая данное средство; предполагаемый путь введения композиции; и терапевтическое показание, которое является целевым. Фармацевтически приемлемые носители представляют собой как водные, так и неводные жидкие среды, а также разнообразные твердые и полутвердые лекарственные формы. Такие носители могут содержать ряд различных ингредиентов и добавок в дополнение к активному веществу, причем такие дополнительные ингредиенты содержатся в составе по целому ряду причин, например, для стабилизации активного вещества, связующих веществ и т. д., хорошо известных обычным специалистам в данной области техники. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, учитываемых в их выборе, можно найти в различных легкодоступных источниках, таких как, например, справочник Remington «Фармацевтическая наука и практика», 22 издание 2013 года.

Соединения, которые соответствуют формуле (I), могут быть введены любым способом, подходящим для состояния, подлежащего лечению, который может зависеть от необходимости лечения в конкретном месте или от количества доставляемого соединения формулы (I).

Соединения формулы (I) могут быть введены любым подходящим путем, предпочтительно в форме фармацевтической композиции, адаптированной к такому пути, и в дозе, эффективной для предполагаемого лечения. Соединения и композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены, например, перорально, через слизистую оболочку или парентерально, включая внутрисосудистое, внутривенное, внутрибрюшинное, подкожное, внутримышечное и интратермальное введение в виде стандартных дозированных лекарственных форм, содержащих обычные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества и наполнители. Например, фармацевтический носитель может содержать смесь маннита или лактозы и

микросталлической целлюлозы. Смесь может содержать дополнительные компоненты, такие как смазывающее вещество, например, стеарат магния и разрыхлитель, такой как кросповидон. Смешанный носитель может быть помещен в желатиновую капсулу или спрессован в виде таблетки. Фармацевтическая композиция может быть введена, например, в виде пероральной дозированной лекарственной формы или посредством инфузии.

Для перорального введения фармацевтическая композиция может присутствовать, например, в форме таблетки, капсулы, жидкой капсулы, суспензии или жидкости. Фармацевтическая композиция предпочтительно выполнена в виде дозированной единицы, содержащей определенное количество активного ингредиента. Например, фармацевтическая композиция может быть представлена в виде таблетки или капсулы, содержащей количество активного ингредиента в диапазоне, составляющем приблизительно от 0,1 до 1000 мг, предпочтительно приблизительно от 0,25 до 250 мг и предпочтительнее от 0,5 до 100 мг. Подходящая суточная доза для человека или другого млекопитающего может широко варьироваться в зависимости от состояния пациента и других факторов, но она может быть определена с применением обычных способов.

Любая фармацевтическая композиция, рассматриваемая в настоящем документе, может быть доставлена, например, перорально посредством любых приемлемых и подходящих пероральных препаратов. Примерные пероральные препараты представляют собой, но не ограничиваются ими, например, таблетки, пастилки, пастилки, водные и масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые и мягкие капсулы, жидкие капсулы, сиропы и эликсиры. Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального введения, могут быть изготовлены любыми способами, известными в данной области техники для изготовления фармацевтических композиций, предназначенных для перорального введения. Для получения фармацевтически привлекательных препаратов фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением может содержать по меньшей мере одно вещество, выбранное из подсластителей, ароматизаторов, красителей, смягчающих средств, антиоксидантов и консервантов.

Таблетка может быть изготовлена, например, в результате смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) с по меньшей мере одним нетоксичным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, пригодным для изготовления таблеток. Примерные вспомогательные вещества представляют собой, но не ограничиваются ими, например, инертные разбавители, такие как, например, карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция и фосфат натрия; гранулирующие и

дезинтегрирующие вещества, такие как, например, микрокристаллическая целлюлоза, натриевая соль кроскармеллозы, кукурузный крахмал и альгиновая кислота; связующие вещества, такие как, например, крахмал, желатин, поливинилпирролидон и аравийская камедь; и смазывающие вещества, такие как, например, стеарат магния, стеариновая кислота и тальк. Кроме того, таблетка может быть либо непокрытой, либо покрытой известными способами, либо для маскировки неприятного вкуса лекарственного средства с неприятным вкусом, либо для замедления распада и всасывания активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте, что поддерживает действие активного ингредиента в течение более продолжительного периода времени. Примерные водорастворимые материалы, маскирующие вкус, представляют собой, но не ограничиваются ими, гидроксипропилметилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу. Примерные материалы, обеспечивающие отсроченное действие, представляют собой, но не ограничиваются ими, этилцеллюлозу и ацетат-бутират целлюлозы.

Твердые желатиновые капсулы могут быть изготовлены, например, в результате смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним инертным твердым разбавителем, таким как, например, карбонат кальция, фосфат кальция и каолин.

Мягкие желатиновые капсулы могут быть изготовлены, например, в результате смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним водорастворимым носителем, таким как, например, полиэтиленгликоль; с добавлением по меньшей мере одной масляной среды, такой как, например, арахисовое масло, жидкий парафин и оливковое масло.

Водная суспензия может быть изготовлена, например, в результате смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) с по меньшей мере одним вспомогательным веществом, подходящим для изготовления водной суспензии. Примерные вспомогательные вещества, пригодные для изготовления водной суспензии, представляют собой, но не ограничиваются ими, например, суспендирующие вещества, такие как, например, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, альгиновая кислота, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь; диспергирующие или смачивающие вещества, такие как, например, встречающийся в природе фосфатид, например, лецитин; продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, такие как, например, полиоксиэтиленстеарат; продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, такими как, например, гептадекаэтиленоксицетанол; продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами

жирных кислот и гекситола, такие как, например, моноолеат полиоксиэтиленсорбита; и продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами жирных кислот и ангидридами гекситола, такими как, например, полиэтиленсорбитанмоноолеат. Водная суспензия также может содержать по меньшей мере один консервант, такой как, например, этил- и н-пропил-п-гидроксibenзоат; по меньшей мере один краситель; по меньшей мере один ароматизатор; и/или по меньшей мере один подсластитель, в том числе, но не ограничиваясь ими, например, сахарозу, сахарин и аспартам.

Масляные суспензии можно, например, приготовить путем суспендирования по меньшей мере одного соединения формулы (I) либо в растительном масле, таком, например, как арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло и кокосовое масло; либо в минеральном масле, таком как, например, жидкий парафин. Масляная суспензия также может содержать по меньшей мере один загуститель, такой как, например, пчелиный воск, твердый парафин и цетиловый спирт. Чтобы получить приятную на вкус масляную суспензию, к этой масляной суспензии можно добавить по меньшей мере один из подсластителей, уже описанных выше, и/или по меньшей мере один ароматизатор. Масляная суспензия может дополнительно содержать по меньшей мере один консервант, в том числе, но не ограничиваясь этим, например, антиоксидант, такой как, например, бутилированный гидроксианизол и альфа-токоферол.

Диспергируемые порошки и гранулы можно, например, приготовить путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним диспергирующим и/или смачивающим веществом, по меньшей мере с одним суспендирующим веществом и/или по меньшей мере с одним консервантом. Подходящие диспергирующие вещества, смачивающие вещества и суспендирующие вещества уже описаны выше. Примеры консервантов включают, но не ограничиваются ими, например, антиоксиданты, например, аскорбиновую кислоту. Кроме того, диспергируемые порошки и гранулы также могут содержать по меньшей мере одно вспомогательное вещество, в том числе, но не ограничиваясь, например, подсластители, ароматизаторы и красящие вещества.

Эмульсия, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы (I), может быть изготовлена, например, в виде эмульсии масла в воде. Масляная фаза эмульсий, содержащих соединения формулы (I), может быть составлена из известных ингредиентов известным способом. Масляную фазу могут образовывать, но без ограничения, например, растительное масло, такое как, например, оливковое масло и арахисовое масло; минеральное масло, такое как, например, жидкий парафин; а также их смеси. Хотя фаза может содержать только эмульгатор, она может представлять собой смесь по меньшей

мере одного эмульгатора с жиром или маслом или как с жиром, так и с маслом. Подходящие эмульгаторы представляют собой, но не ограничиваются ими, например, встречающиеся в природе фосфатиды, например, соевый лецитин; сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гекситола, такие как, например, моноолеат сорбитана; а также продукты конденсации неполных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как, например, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана. Предпочтительно гидрофильный эмульгатор присутствует совместно с липофильным эмульгатором, который действует в качестве стабилизатора. Кроме того, предпочтительным является присутствие как масла, так и жира. Один или несколько эмульгаторов совместно с одним или несколькими стабилизаторами или без них составляют так называемый эмульгирующий воск, а воск вместе с маслом и жиром составляют так называемую эмульгирующую мазевую основу, которая образует масляную дисперсную фазу рецептуры кремов. Эмульсия может также содержать подсластитель, ароматизатор, консервант и/или антиоксидант. Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсий, подходящие для использования в композиции согласно настоящему изобретению, представляют собой Tween 60, Span 80, цетостеариловый спирт, миристиловый спирт, глицерилмоностеарат, лаурилсульфат натрия, глицерилдистеарат отдельно или с воском или другие материалы, хорошо известные в данной области техники.

Кроме того, соединения формулы (I) могут быть введены, например, внутривенно, подкожно и/или внутримышечно в любой фармацевтически приемлемой и подходящей форме для инъекций. Примерные инъекционные формы представляют собой, но не ограничиваются ими, например, стерильные водные растворы, содержащие приемлемые носители и растворители, такие как, например, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия; стерильные микроэмульсии масла в воде, а также водные или масляные суспензии.

Композиции для парентерального введения могут присутствовать в форме водных или неводных изотонических стерильных инъекционных растворов или суспензий. Эти растворы и суспензии могут быть изготовлены из стерильных порошков или гранул с использованием одного или нескольких носителей или разбавителей, упомянутых для применения в препаратах для перорального введения, или с использованием других подходящих диспергирующих или смачивающих веществ и суспендирующих веществ. Соединения могут быть растворены в воде, полиэтиленгликоле, пропиленгликоле, этаноле, кукурузном масле, хлопковом масле, арахисовом масле, кунжутном масле, бензиловом спирте, растворе хлорида натрия, трагакантовой камеди и/или различных буферных растворах. Другие вспомогательные вещества и способы введения хорошо и

широко известны в области фармацевтики. Активный ингредиент также можно вводить посредством инъекции в виде композиции с подходящими носителями, представляющими собой физиологический раствор, раствор декстрозы или воду, или с циклодекстрином (используя например, каптизол), с солюбилизацией вспомогательным растворителем (используя, например, пропиленгликоль) или с мицеллярной солюбилизацией (используя например, Tween 80).

Стерильный препарат для инъекций может также представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, входят вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели может быть использовано любое мягкое нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят применение в изготовлении инъекционных препаратов.

Стерильная микроэмульсия масла в воде для инъекций может быть изготовлена, например, в результате (1) растворения по меньшей мере одного соединения формулы (I) в масляной фазе, такой как, например, смесь соевого масла и лецитина; (2) объединения масляной фазы формулы (I) со смесью воды и глицерина; и (3) комбинированной обработки с образованием микроэмульсии.

Стерильная водная или масляная суспензия может быть изготовлена в соответствии со способами, уже известными в данной области техники. Например, стерильный водный раствор или суспензию можно изготовить с нетоксичным приемлемым для парентерального введения разбавителем или растворителем, таким как, например, 1,3-бутандиол; и стерильная масляная суспензия может быть изготовлена со стерильным нетоксичным приемлемым растворителем или суспендирующей средой, такой как, например, стерильные нелетучие масла, например, синтетические моно- или диглицериды; а также жирные кислоты, такие как, например, олеиновая кислота.

Фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества и наполнители, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению, представляют собой, но не ограничиваются ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгирующиеся системы доставки лекарств (SEDDS), такие как d-альфа-токоферол полиэтиленгликоль 1000 сукцинат, поверхностно-активные вещества, используемые в фармацевтических лекарственных формах, таких как Tween, полиэтиоксилированное касторовое масло, такое

как поверхностно-активное вещество CREMOPHOR от компании BASF, или другие подобные полимерные матрицы для доставки, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, неполные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, вода, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена и полиоксипропилен, полиэтиленгликоль и шерстяной жир. Циклодекстрины, такие как альфа-, бета- и гамма-циклодекстрин, или химически модифицированные производные, такие как гидроксилалкилциклодекстрины, включая 2- и 3-гидроксипропилциклодекстрины, или другие солюбилизованные производные, также могут быть успешно использованы для улучшения доставки соединений формул, которые описаны в настоящем документе.

Фармацевтически активные соединения согласно настоящему изобретению могут быть переработаны в соответствии с обычными фармацевтическими методами в целях получения лекарственных средств для введения пациентам, включая людей и других млекопитающих. Фармацевтические композиции могут быть подвергнуты обычным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или они могут содержать обычные вспомогательные вещества, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие вещества, эмульгаторы, буферные вещества и т. д. Таблетки и пилюли могут быть изготовлены с дополнительным кишечнорастворимым покрытием. Такие композиции могут также содержать вспомогательные вещества, такие как смачивающие, подслащивающие, ароматизирующие и душистые вещества.

Количество вводимых соединений и режим дозирования для лечения болезненного состояния с помощью соединений и/или композиций согласно настоящему изобретению зависят от множества факторов, включая возраст, массу тела, пол, состояние здоровья субъекта, тип болезни, тяжести болезни, пути и частоты введения, а также конкретного используемого соединения. Таким образом, режим дозирования может варьироваться в широких пределах, но его можно определить в рутинном режиме с использованием стандартных методов. Подходящей может быть суточная доза, составляющая приблизительно от 0,001 до 100 мг/кг массы тела, предпочтительно приблизительно от 0,0025 до 50 мг/кг массы тела и наиболее предпочтительно приблизительно от 0,005 до 10 мг/кг массы тела. Суточная доза может быть введена путем введения от одной до четырех

порций в сутки. В других схемах дозирования предусмотрена одна доза в неделю и одна доза в двухдневный цикл.

Для терапевтических целей активные соединения согласно настоящему изобретению обычно комбинируют с одним или несколькими адьювантами, подходящими для указанного пути введения. При пероральном введении с соединениями могут быть смешаны лактоза, сахароза, крахмальный порошок, сложные эфиры целлюлозы и алкановых кислот, сложные алкилэфиры целлюлозы, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, оксид магния, натриевые и кальциевые соли фосфорной и серной кислот, желатин, гуммиарабик, альгинат натрия, поливинилпирролидон и/или поливиниловый спирт, а затем может быть осуществлено таблетирование или инкапсулирование для удобного введения. Такие капсулы или таблетки могут содержать композицию с контролируемым высвобождением, которая может присутствовать в виде дисперсии активного соединения в гидроксипропилметилцеллюлозе.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержат по меньшей мере одно соединение формулы (I) и необязательно дополнительное вещество, выбранное из любого фармацевтически приемлемого носителя, вспомогательного вещества и наполнителя. Альтернативные композиции согласно настоящему изобретению содержат соединение формулы (I), описанное в настоящем документе, или соответствующее пролекарство, а также фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель или вспомогательное вещество.

Настоящее изобретение также распространяется на изделие. Используемый в настоящем документе термин «изделие» означает, но не ограничивается ими, наборы и упаковки. Изделие согласно настоящему изобретению содержит: (a) первый контейнер; (b) фармацевтическую композицию, находящуюся в первом контейнере, при этом композиция содержит первое терапевтическое средство, содержащее соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую солевую форму; и (c) листок-вкладыш, в котором указано, что фармацевтическая композиция может быть использована для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, диуреза и/или натрийуреза. Согласно другому варианту осуществления во вкладыше указано, что фармацевтическую композицию можно использовать в комбинации (как определено ранее) со вторым терапевтическим средством для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, диуреза и/или натрийуреза. Изделие может дополнительно содержать: (d) второй контейнер, при этом компоненты (a) и (b) расположены внутри второго контейнера, а компонент (c) расположен внутри или снаружи второго контейнера. Нахождение внутри первого и

второго контейнеров означает, что соответствующий контейнер содержит элемент в своих границах.

Первый контейнер представляет собой сосуд, используемый для хранения фармацевтической композиции. Этот контейнер может быть предназначен для производства, хранения, транспортировки и/или индивидуальной продажи/продажи без упаковки. Первый контейнер может представлять собой бутылку, банку, флакон, колбу, шприц, тубик (например, для кремового препарата) или любой другой контейнер, используемый для производства, хранения, перемещения или распространения фармацевтического продукта.

Второй контейнер используется для хранения первого контейнера и, необязательно, листа-вкладыша. Примеры второго контейнера представляют собой, но не ограничиваются ими, коробки (например, картонные или пластиковые), ящики, картонные коробки, пакеты (например, бумажные или пластиковые пакеты), сумки и мешки. Вкладыш в упаковку может быть физически прикреплен к внешней стороне первого контейнера с помощью ленты, клея, скобки или другого средства крепления, или он может располагаться внутри второго контейнера без каких-либо физических средств крепления к первому контейнеру. В качестве альтернативы, вкладыш в упаковку расположен снаружи второго контейнера. При размещении на внешней стороне второго контейнера предпочтительно, чтобы вкладыш в упаковку был физически прикреплен с помощью ленты, клея, скобки или другого средства крепления. В качестве альтернативы, он может быть примыкающим или касающимся внешней стороны второго контейнера, не будучи физически прикрепленным.

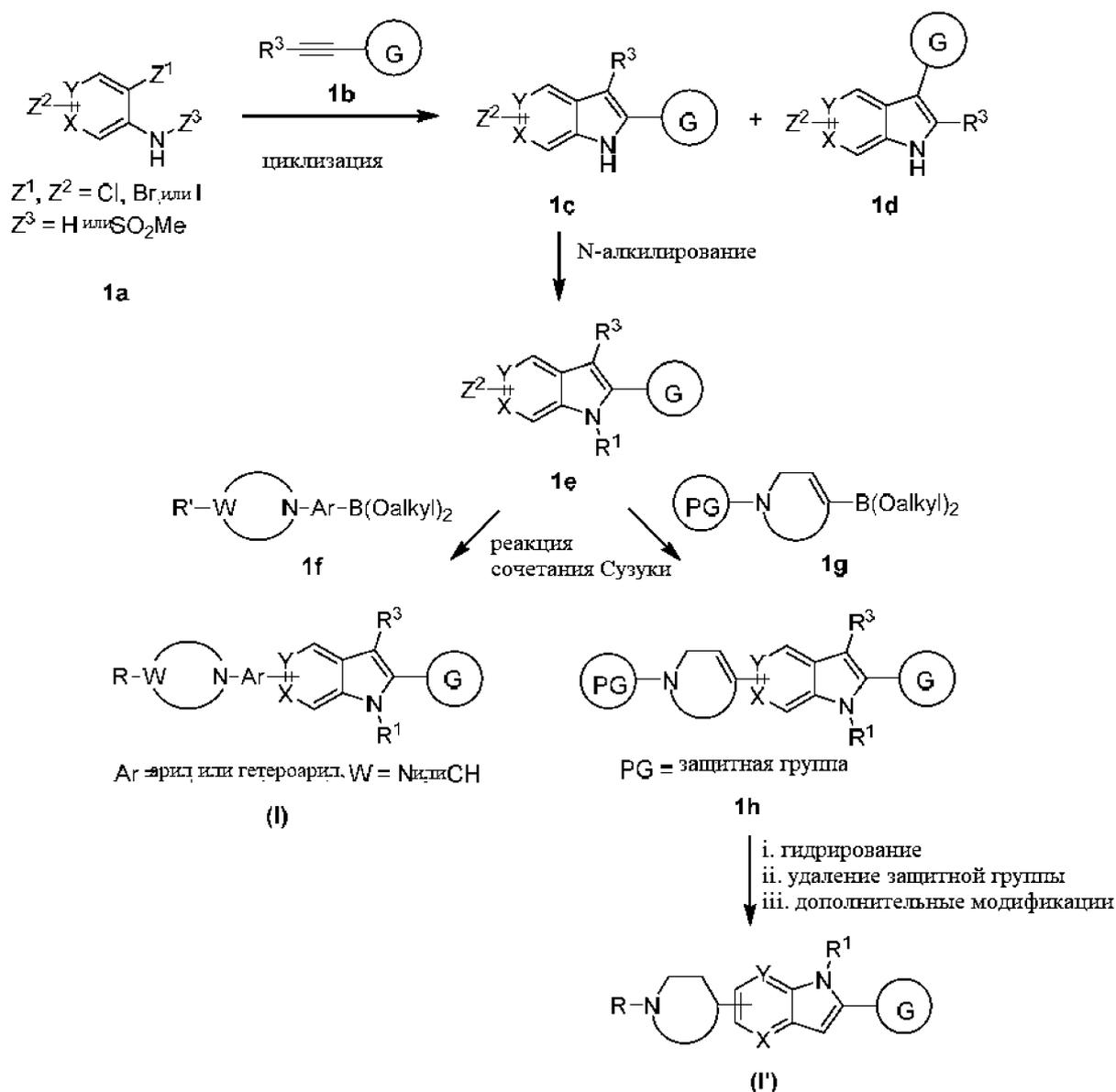
Вкладыш в упаковку представляет собой этикетку, ярлык, маркер или другой лист, на котором в письменном виде представлена информация, относящаяся к фармацевтической композиции, находящейся внутри первого контейнера. Указанную информацию обычно определяет регулирующий орган, полномочия которого распространяются на область, в которой должно продаваться изделие (например, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США). Предпочтительно на листке-вкладыше конкретно перечислены показания, для которых была одобрена фармацевтическая композиция. Вкладыш в упаковку может быть изготовлен из любого материала, который позволяет человеку прочитать содержащуюся в нем или на нем информацию. Вкладыш в упаковку предпочтительно представляет собой пригодный для печати материал (например, бумагу, пластик, картон, фольгу, бумагу или пластик с клейкой основой), на котором была представлена (например, напечатана или нанесена) желательная информация.

### Способы получения

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены рядом способов, которые хорошо известны специалистам в области техники органического синтеза. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы с использованием способов, описанных ниже, вместе с синтетическими способами, которые известны в области синтетической органической химии, или их вариациями, которые известны специалистам в данной области техники. Предпочтительные способы представляют собой, но не ограничиваются ими, способы, которые описаны ниже.

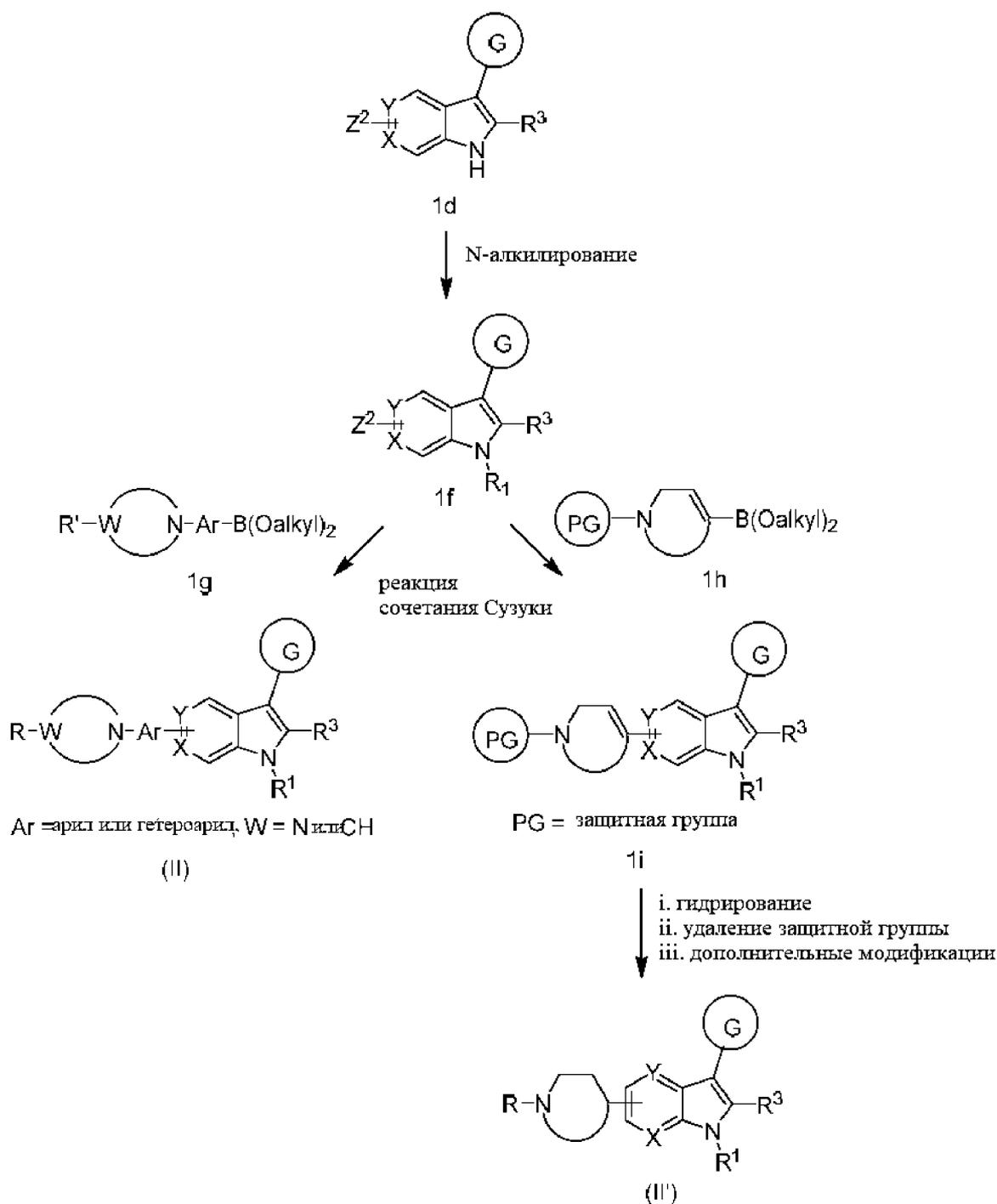
Реакции и методики, описанные в этом разделе, осуществляются с применением растворителей, соответствующих используемым реагентам и материалам и подходящим для осуществляемых превращений. Кроме того, при описании синтетических методов, описанных ниже, следует понимать, что все предлагаемые условия реакции, включая выбор растворителя, реакционную атмосферу, температуру реакции, продолжительность эксперимента и процедуры обработки, выбраны как стандартные условия для этой реакции, которые должны быть понятными для специалиста в данной области техники. Специалисту в области органического синтеза понятно, что функциональные группы, которые присутствуют в различных частях молекулы, должны быть совместимыми с предлагаемыми реагентами и реакциями. Такие ограничения в отношении заместителей, которые должны быть совместимыми с условиями реакции, будут очевидны специалисту в данной области техники, и в таких случаях необходимо использовать альтернативные методы. Это иногда требует решения, чтобы изменить порядок стадий синтеза или выбрать одну конкретную схему процесса вместо другой, чтобы получить желательное соединение согласно настоящему изобретению. Кроме того, следует признать, что еще одно важное соображение при планировании любого пути синтеза в этой области представляет собой разумный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, которые описаны в настоящем изобретении. Авторитетный отчет, в котором описано множество альтернатив для квалифицированного практикующего специалиста, представляет собой отчет Greene et al., «Защитные группы в органическом синтезе», третье издание, Wiley & Sons, 1999 г.

### Схема 1



На схеме 1 описан синтез соединений формул (I) и (I'). В результате циклизации соединения **1b** и алкина **1c** в присутствии палладиевого катализатора, такого как хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) вместе с йодидом меди(I), могут быть получены соединения **1c** и **1d**. В результате N-алкилирования соединения **1c** может быть получено соединение **1e**. В результате реакции сочетания Сузуки соединения **1e** с эфиром борной кислоты **1f** могут быть получены соединения формулы (I) или предшественник (I). Аналогичным образом, в результате реакции сочетания Сузуки соединения **1e** с эфиром борной кислоты **1g** может быть получено соединение **1h**, которое можно превратить в соединения формулы (I') посредством гидрирования, удаления защитной группы и дополнительных модификаций.

Схема 2



На схеме 2 описан синтез соединений формул (II) и (II'). В результате N-алкилирования соединения 1d, полученного посредством циклизации соединения 1a и алкина 1b, как представлено на схеме, может быть получено соединение 1f. В результате реакции сочетания Сузуки соединения 1f с эфиром борной кислоты 1g могут быть получены соединения формулы (II) или предшественник (II). Аналогичным образом, в результате реакции сочетания Сузуки соединения 1f с эфиром борной кислоты 1h может быть получено соединение 1i, которое можно превратить в соединения формулы (II') посредством гидрирования, удаления защитной группы и дополнительных модификаций.

## Примеры

Соединения согласно настоящему изобретению и промежуточные соединения, используемые при получении соединений согласно настоящему изобретению, могут быть получены с использованием процедур, которые представлены в следующих примерах, и связанных с ними процедур. Способы и условия, использованные в этих примерах, и фактические соединения, полученные в этих примерах, не предназначены для ограничения, а предназначены для демонстрации того, каким образом могут быть получены соединения согласно настоящему изобретению. Исходные материалы и реагенты, использованные в этих примерах, если они не получены способом, описанным в настоящем документе, обычно либо имеются в продаже, либо описаны в химической литературе, либо могут быть получены с использованием процедур, описанных в химической литературе. Настоящее изобретение дополнительно определено в следующих примерах. Следует понимать, что эти примеры представлены исключительно в качестве иллюстрации. Из приведенного выше обсуждения и примеров специалист в данной области техники может установить основные характеристики настоящего изобретения, а также, не отступая от его сущности и объема, может внести различные изменения и модификации для адаптации настоящего изобретения к различным применениям и условиям. В результате этого настоящее изобретение не ограничено иллюстративными примерами, изложенными ниже в настоящем документе, но определено прилагаемой формулой изобретения.

В приведенных примерах выражение «высушивали и концентрировали» обычно относится к высушиванию раствора в органическом растворителе над безводным сульфатом натрия или сульфатом магния с последующей фильтрацией и удалением растворителя из фильтрата (обычно при пониженном давлении и при температуре, подходящей для устойчивости высушиваемого и концентрируемого материала).

Наименования химических веществ были определены с применением программного обеспечения ChemDraw Ultra, версия 9.0.5 (CambridgeSoft). Были использованы следующие сокращения:

водн. – водный

BINAP – 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил

BOP – гексафторфосфат бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония

n-BuLi – n-бутиллитий

рассол – насыщенный водный раствор хлорида натрия

хлорамин-Т – хлор(4-метилбензол-1-сульфонил)азанид натрия  
 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  – меди(II) ацетат  
 DCE – дихлорэтан  
 DCM – дихлорметан  
 DIEA – диизопропилэтиламин  
 DMF – N,N-диметилформамид  
 DMSO – диметилсульфоксид  
 dppf – 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен  
 EtOAc – этилацетат  
 EtOH – этанол  
 г – грамм(ы)  
 ч – час(ы)  
 ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография  
 KOAc – ацетат калия  
 ЖХ-МС – жидкостная хромато-масс-спектрометрия  
 MeI – метилйодид  
 MeOH – метанол  
 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  – триацетоксиборогидрид натрия  
 $\text{NaOtBu}$  – трет-бутоксид натрия  
 $\text{NH}_4\text{OAc}$  – ацетат аммония  
 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  – трис(добензилиденацетон)дипалладий  
 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  – [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)  
 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  тетраakis(трифенилфосфин)палладий  
 петр. эфир – петролейный эфир  
 $t\text{-BuOH}$  трет-бутанол  
 $t\text{-BuOK}$  – трет-бутоксид калия  
 TEA – триэтиламин  
 TFA – трифторуксусная кислота  
 THF – тетрагидрофуран  
 $\text{XPhos-Pd-G3}$  – метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II)

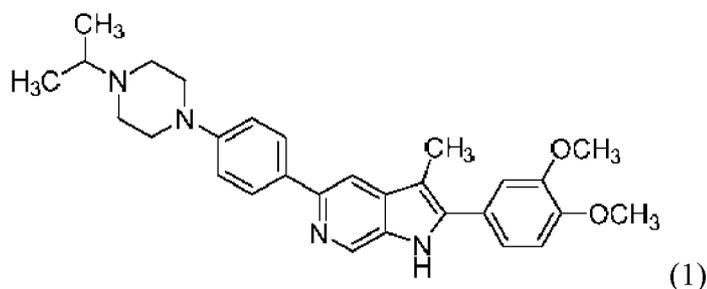
### Получение

Все реагенты, приобретенные из коммерческих источников, использовали без дополнительной очистки, если не указано иное условие. Все реакции с использованием реагентов, чувствительных к воздуху или влаге, проводили в инертной атмосфере.

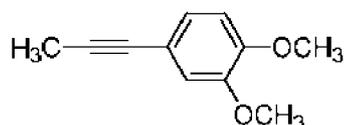
Спектры протонного магнитного резонанса регистрировали либо на спектрометре Bruker Avance 400, либо на спектрометре JEOL Eclipse 500. Анализы методом ЖХ-МС проводили с применением системы Waters Acquity UPLC, содержащей масс-детектор Waters TUV и SQ (колонка: ВЕН C18 2,1 × 50 мм; подвижная фаза А: водный раствор 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: ацетонитрил, содержащий 0,05% трифторуксусной кислоты; градиент: 2-98% В за 1,6 минуты, скорость потока: 0,8 мл/мин). Анализы ВЭЖХ выполняли с применением системы ВЭЖХ Shimadzu LC10-АТ, соединенной с ультрафиолетовым детектором SPD-10AV (колонка YMC S5 Combiscreen ODS 4,6 × 50 мм; подвижная фаза А: смесь ацетонитрила и воды в соотношении 5:95, содержащая 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: смесь ацетонитрила и воды в соотношении 95:5, содержащая 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-100% В в течение 40 минут, затем одномоментная выдержка при 100% В, скорость потока: 1 мл/мин). Очистку методом препаративной ВЭЖХ проводили с применением системы препаративной ВЭЖХ Shimadzu LC-8, соединенной с ультрафиолетовым детектором SPD 20. Подробные условия описаны в экспериментальных процедурах.

### Пример 1

2-(3,4-Диметоксифенил)-5-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-3-метил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин



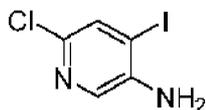
### Стадия 1. 1,2-Диметокси-4-(проп-1-ин-1-ил)бензол



К раствору, содержащему 4-этинил-1,2-диметоксибензол (2,0 г, 12,33 ммоль) в тетрагидрофуране (70 мл), при температуре -10°C добавляли n-BuLi в гексане (1,6 М, 15,41 мл, 24,66 ммоль) в течение 15 минут. Смесь перемешивали при температуре -10°C в течение 45 минут, прежде чем MeI (1,735 мл, 27,7 ммоль) добавляли в течение 3 минут. Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили, используя насыщенный раствор хлорида аммония (70 мл). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до объема, составляющего приблизительно

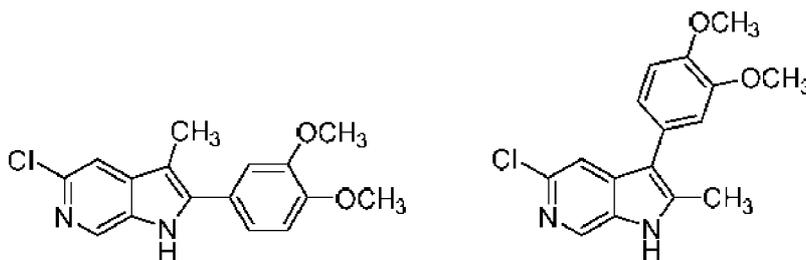
100 мл, и экстрагировали дихлорметаном (3 × 60 мл). Объединенный экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток вводили в хроматограф ISCO (200 г силикагеля, 0-10% этилацетат/гексан) и получали 1,2-диметокси-4-(проп-1-ин-1-ил)бензол (1,65 г, 9,36 ммоль, выход 76%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 177,0.

#### Стадия 2. 6-Хлор-4-йодпиридин-3-амин



К раствору, содержащему трет-бутил-(6-хлор-4-йодпиридин-3-ил)карбамат (1,939 г, 5,47 ммоль) в дихлорметане (30 мл), при температуре 0°C добавляли TFA (30 мл) в течение 3 минут. Полученный в результате раствор перемешивали при температуре 0°C в течение 30 минут и затем при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Смесь концентрировали почти досуха. В остаток добавляли раствор 1 N K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (30 мл), и полученную в результате смесь экстрагировали дихлорметаном (4 × 40 мл). Объединенный экстракт высушивали над безводным сульфатом магния. В результате удаления растворителя при пониженном давлении получали 6-хлор-4-йодпиридин-3-амин (1,356 г, 5,33 ммоль, выход 97%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 254,8.

#### Стадия 3. 5-Хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин и 5-хлор-3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин



Смесь, содержащую 6-хлор-4-йодпиридин-3-амин (1,90 г, 7,47 ммоль), 1,2-диметокси-4-(проп-1-ин-1-ил)бензол (1,513 г, 8,59 ммоль), хлорид лития (0,317 г, 7,47 ммоль), карбонат натрия (3,96 г, 37,3 ммоль) и аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,366 г, 0,448 ммоль) в диметилформамиде (25 мл), дегазировали и нагревали в запаянной ампуле при температуре 100°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат дополнительно разбавляли этилацетатом (200 мл), промывали, используя воду (3 × 50 мл) и насыщенный водный раствор хлорида натрия (50 мл), и высушивали над безводным сульфатом магния. После того, как растворитель был удален при пониженном давлении,

остаток вводили в хроматограф ISCO (220 г силикагеля, непористая основа, 0-4% метанол/дихлорметан) и получали смесь (1,62 г) двух изомеров. Эту смесь изомеров затем разделяли методом сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ) (Хроматограф: Berger MG II (CTR-L409-PSFC1. Колонка: Chiralpak AD-H, 21 × 250 мм, 5 мкм. Подвижная фаза: 30% метанол/70% CO<sub>2</sub>. Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C) и получали 5-хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин (0,866 г, 2,86 ммоль, выход 38,3%) и 5-хлор-3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин (0,408 г, 1,348 ммоль, выход 18,05%). Оба изомера были выделены в виде бежевых твердых веществ.

5-хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин: ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 303,2. ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,76 (br s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), δ 7,32-7,26 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

5-хлор-3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин: ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 303,2. ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,84 (br s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,03-6,95 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,52 (br s, 3H).

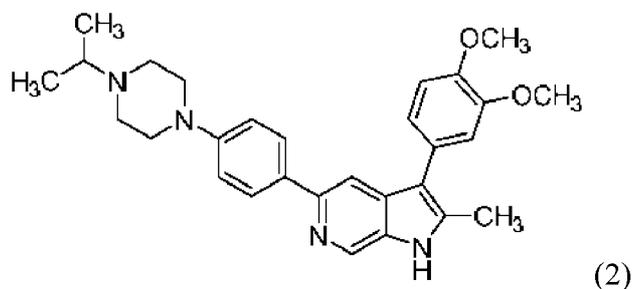
#### Стадия 4

Смесь, содержащую 5-хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин (20 мг, 0,066 ммоль), 1-изопропил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин (26,2 мг, 0,079 ммоль), метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II), XPhos-Pd-G3 (5,59 мг, 6,61 мкмоль) и трехосновный фосфат калия (0,116 мл, 0,231 ммоль) в 1,4-диоксане (0,8 мл), дегазировали и нагревали в закрытой ампуле при температуре 80°C в течение 12 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли метанолом, фильтровали через акродиск и впрыскивали в препаративный хроматограф ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21,2 × 100; растворитель А: 90% H<sub>2</sub>O-10% метанол-0,1% TFA; растворитель В: 10% метанол-90% H<sub>2</sub>O 0,1% TFA; скорость потока: 20 мл/мин; время градиентного элюирования: 15 минут; начальное процентное содержание В: 10; конечное процентное содержание В: 100). Соответствующие фракции концентрировали при пониженном давлении, подщелачивали, используя раствор 1 N NaOH, и экстрагировали дихлорметаном (4 × 40 мл). Объединенный экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия. В результате удаления растворителя при пониженном давлении получали 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-3-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин (14,6 мг, 0,030 ммоль, выход 46,0%) в виде бледного твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 471,5. ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,48 (s, 1H), 8,70 (d, J = 1,1 Гц, 1H),

8,00 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,31 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,14 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,21-3,17 (m, 4H), 2,70 (dt, J = 13,1, 6,4 Гц, 1H), 2,63-2,59 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 1,03 (d, J = 6,6 Гц, 6H).

### Пример 2

2-(3,4-Диметоксифенил)-5-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-3-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин

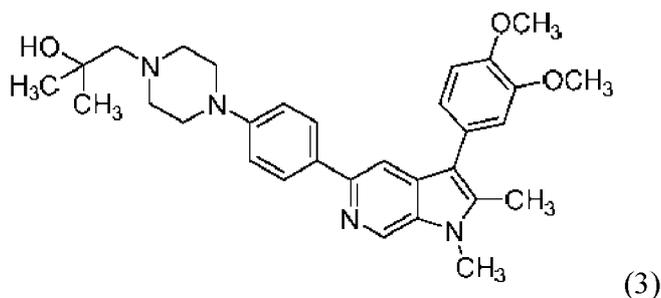


Смесь, содержащую 5-хлор-3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин (20 мг, 0,066 ммоль), 1-изопропил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин (26,2 мг, 0,079 ммоль), метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II), XPhos-Pd-G3 (5,59 мг, 6,61 мкмоль) и трехосновный фосфат калия (0,116 мл, 0,231 ммоль) в 1,4-диоксане (0,8 мл), дегазировали и нагревали в закрытой ампуле при температуре 80°C в течение 12 часов. Добавляли дополнительный 1-изопропил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил) пиперазин (26,2 мг, 0,079 ммоль) и метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II), XPhos-Pd-G3 (5,59 мг, 6,61 мкмоль). Смесь дегазировали и нагревали при температуре 105°C в течение последующих 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли метанолом, фильтровали через акродиск и впрыскивали в препаративный хроматограф ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21,2 × 100; растворитель А: 90% H<sub>2</sub>O-10% метанол-0,1% TFA; растворитель В: 10% метанол-90% H<sub>2</sub>O 0,1% TFA; скорость потока: 20 мл/мин; время градиентного элюирования: 15 минут; начальное процентное содержание В: 8; конечное процентное содержание В: 100). Соответствующие фракции концентрировали при пониженном давлении, подщелачивали, используя раствор 1 N NaOH, и экстрагировали дихлорметаном (4 × 40 мл). Объединенный экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия. В результате удаления растворителя при пониженном давлении получали 3-(3,4-диметоксифенил)-5-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-2-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин (11 мг, 0,023 ммоль, выход 34,7%) в виде бледного твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 471,5. ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>): δ 8,61 (d, J =

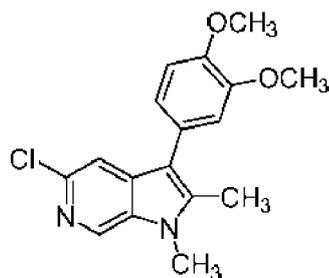
0,8 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,14-7,11 (m, 1H), 7,10 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,09-7,05 (m, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,30-3,27 (m, 4H), 2,80-2,72 (m, 5H), 2,57 (s, 3H), 1,16 (d, J = 6,6 Гц, 6H).

### Пример 3

1-(4-(4-(3-(3,4-Диметоксифенил)-1,2-диметил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол

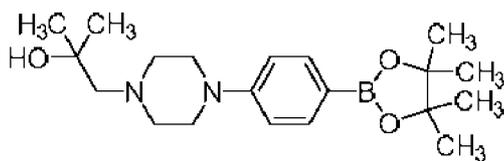


Стадия 1. 5-Хлор-3-(3,4-диметоксифенил)-1,2-диметил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин



К раствору, содержащему 5-хлор-3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин (400 мг, 1,321 ммоль) и йодметан (375 мг, 2,64 ммоль) в диметилформамиде (6 мл), при температуре 0°C добавляли гидрид натрия (масляная дисперсия 60%) (159 мг, 3,96 ммоль) в виде одной порции. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем гасили, используя уксусную кислоту (0,378 мл, 6,61 ммоль), и концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток разбавляли этилацетатом (150 мл), промывали, последовательно используя раствор 1 N K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (25 мл), воду (25 мл) и насыщенный водный раствор хлорида натрия (25 мл). Органический раствор высушивали над безводным сульфатом магния. Продукт, представляющий собой 5-хлор-3-(3,4-диметоксифенил)-1,2-диметил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин (357 мг, 1,127 ммоль, выход 85%), был выделен в виде белого твердого вещества с применением хроматографа ISCO (40 г силикагеля, непористая основа, 35-100% этилацетат/гексан). ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 317,1. ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,67 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,99-6,92 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,52 (br s, 3H).

Стадия 2. 2-Метил-1-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пропан-2-ол



К смеси, содержащей 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин (150 мг, 0,520 ммоль) и карбонат калия (108 мг, 0,781 ммоль) в метаноле (2 мл), при температуре 0°C добавляли 2,2-диметилоксиран (56,3 мг, 0,781 ммоль) в диметилформамиде (0,2 мл) в виде одной порции. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 28 часов, разбавляли этилацетатом (10 мл), и фильтровали через целит. Фильтрат разбавляли этилацетатом (60 мл), промывали, используя последовательно воду (2 × 20 мл) и насыщенный водный раствор хлорида натрия (20 мл), и высушивали над безводным сульфатом магния. Продукт, представляющий собой 2-метил-1-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пропан-2-ол (113 мг, 0,314 ммоль, выход 60,3%), был выделен в виде белого твердого вещества с применением хроматографа ISCO (24 г силикагеля, непористая основа, 1-10% этилацетат/гексан). ЖХ-МС (M+N)<sup>+</sup> = 361,3. ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, хлороформ-d): δ 7,73 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,91 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 3,35-3,25 (m, 4H), 2,88-2,76 (m, 4H), 2,41 (s, 2H), 1,35 (s, 12H), 1,22 (s, 6H).

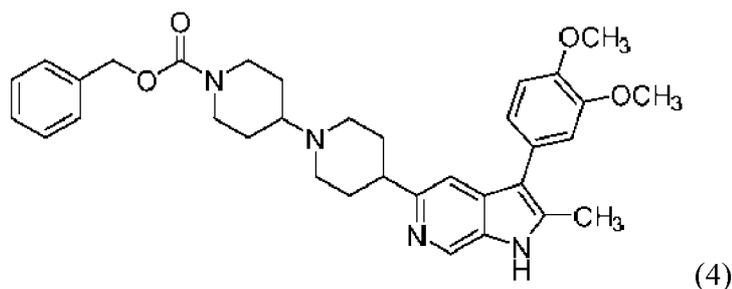
### Стадия 3

Смесь, содержащую 5-хлор-3-(3,4-диметоксифенил)-1,2-диметил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин (30 мг, 0,095 ммоль), 1-изопропил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин (42,2 мг, 0,128 ммоль), метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II), XPhos-Pd-G3 (8,02 мг, 9,47 мкмоль) и трехосновный фосфат калия (0,166 мл, 0,331 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл), дегазировали и нагревали в закрытой ампуле при температуре 85°C в течение 15 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли метанолом, фильтровали через акродиск и впрыскивали в препаративный хроматограф ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21,2 × 100; растворитель А: 90% H<sub>2</sub>O-10% метанол-0,1% TFA; растворитель В: 10% метанол-90% H<sub>2</sub>O 0,1% TFA; скорость потока: 20 мл/мин; время градиентного элюирования: 15 минут; начальное процентное содержание В: 15; конечное процентное содержание В: 100). Соответствующие фракции концентрировали при пониженном давлении, подщелачивали, используя раствор 1 N NaOH, и экстрагировали дихлорметаном (4 × 40 мл). Объединенный экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия. В результате удаления растворителя при пониженном давлении получали 3-(3,4-диметоксифенил)-5-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил) фенил)-1,2-диметил-1H-пирроло[2,3-

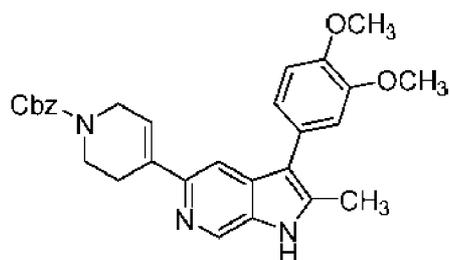
с]пиридин (21,8 мг, 0,045 ммоль, выход 47,0%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС  $(M+H)^+ = 485,1$ . ЯМР  $^1H$  (500 МГц, хлороформ-d):  $\delta$  8,77 (s, 1H), 7,93 (d,  $J = 8,5$  Гц, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,05-7,00 (m, 5H), 3,99 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,33-3,26 (m, 4H), 2,79-2,69 (m, 6H), 2,54 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,12 (s, 3H).

#### Пример 4

Бензил-4-(3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат



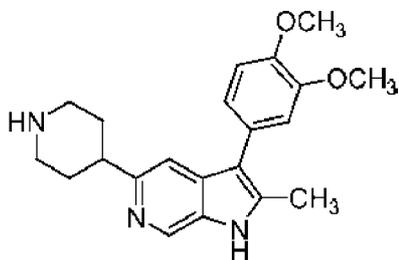
Стадия 1. Бензил-4-(3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



Смесь, содержащую 5-хлор-3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин (408 мг, 1,348 ммоль), бензил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (555 мг, 1,617 ммоль), метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II), XPhos-Pd-G3 (114 мг, 0,135 ммоль) и трехосновный фосфат калия (2,358 мл, 4,72 ммоль) в 1,4-диоксане (14 мл), дегазировали и нагревали в закрытой ампуле при температуре 80°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат дополнительно разбавляли этилацетатом (120 мл), промывали, используя последовательно воду (2 × 30 мл) и насыщенный водный раствор хлорида натрия (30 мл), и высушивали над безводным сульфатом магния. Продукт, представляющий собой бензил-4-(3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (414 мг, 0,856 ммоль, выход 63,5%), был выделен в виде бежевого твердого вещества с применением хроматографа ISCO (80 г силикагеля, непористая основа, 3-12% метанол/дихлорметан). ЖХ-МС  $(M+H)^+ = 484,4$ . ЯМР  $^1H$  (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  11,60 (s,

1H), 8,63 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42-7,30 (m, 5H), 7,08 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,04-6,98 (m, 2H), 6,60 (br s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,18-4,06 (m, 2H), 3,82 (s, 6H), 3,69-3,60 (m, 2H), 2,63 (br d, J = 1,4 Гц, 2H), 2,50 (s, 3H).

Стадия 2. 3-(3,4-Диметоксифенил)-2-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин



Смесь, содержащую бензил-4-(3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)-3,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилат (260 мг, 0,538 ммоль) и 10% Pd/C (114 мг, 0,108 ммоль) в метаноле (30 мл) и THF (10 мл) перемешивали в атмосфере водорода, полученного из водородного баллона, при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха и получали 3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин (187 мг, 0,532 ммоль, выход 99%) в виде желтоватого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 352,4.

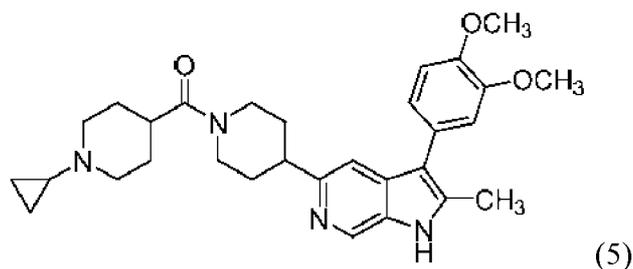
Стадия 3

К раствору, содержащему 3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин (20 мг, 0,057 ммоль), бензил-4-охопиперидин-1-карбоксилат (53,1 мг, 0,228 ммоль), сульфат магния (137 мг, 1,138 ммоль) и уксусную кислоту (0,049 мл, 0,854 ммоль) в диметилформамиде (1,2 мл), при комнатной температуре добавляли триацетоксиборогидрид натрия (60,3 мг, 0,285 ммоль) в виде одной порции. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 суток (выходных дней). Гетерогенную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли метанолом и впрыскивали в препаративный хроматограф ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21,2 × 100; растворитель А: 90% H<sub>2</sub>O-10% метанол-0,1% TFA; растворитель В: 10% метанол-90% H<sub>2</sub>O 0,1% TFA; скорость потока: 20 мл/мин; время градиентного элюирования: 15 минут; начальное процентное содержание В: 16; конечное процентное содержание В: 100). Соответствующие фракции концентрировали при пониженном давлении, подщелачивали раствором 2 N NaOH и экстрагировали дихлорметаном (4 × 30 мл). Объединенный экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия. В результате удаления растворителя при пониженном давлении получали бензил-4-(3-(3,4-

диметоксифенил)-2-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (11,5 мг, 0,020 ммоль, выход 35,2%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 569,4. ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,67 (s, 1H), 8,20 (br s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,40-7,37 (m, 4H), 7,34 (dq, J = 8,6, 4,2 Гц, 1H), 7,03-6,99 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,27 (br s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,07 (br d, J = 11,3 Гц, 2H), 2,88-2,76 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,54-2,47 (m, 1H), 2,36 (br t, J = 11,1 Гц, 2H), 2,06 (br d, J = 10,7 Гц, 2H), 1,92-1,80 (m, 4H), 1,57-1,49 (m, 2H).

### Пример 5

(1-Циклопропилпиперидин-4-ил)(4-(3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)пиперидин-1-ил)метанон

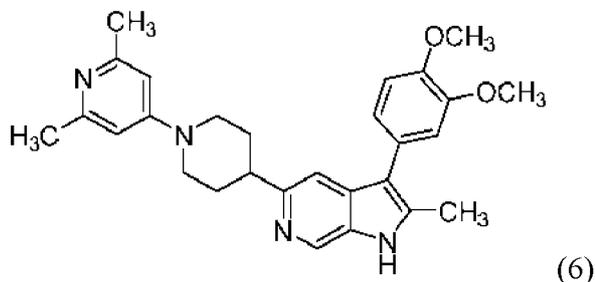


Смесь, содержащую 3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин (20 мг, 0,057 ммоль), 1-циклопропилпиперидин-4-карбоновую кислоту (11,56 мг, 0,068 ммоль), гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония (БОР) (37,8 мг, 0,085 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,040 мл, 0,228 ммоль) в диметилформамиде (1,2 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разбавляли метанолом и впрыскивали в препаративный хроматограф ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna AXIA 5μ C18 21,2 × 100; растворитель А: 90% H<sub>2</sub>O-10% метанол-0,1% TFA; растворитель В: 10% метанол-90% H<sub>2</sub>O 0,1% TFA; скорость потока: 20 мл/мин; время градиентного элюирования: 15 минут; начальное процентное содержание В: 10; конечное процентное содержание В: 100). Соответствующие фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении, подщелачивали раствором 2 N NaOH и экстрагировали дихлорметаном (4 × 30 мл). Объединенный экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия. В результате удаления растворителя при пониженном давлении получали (1-циклопропилпиперидин-4-ил) (4-(3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)пиперидин-1-ил) метанон (18 мг, 0,035 ммоль, выход 61,7%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 503,2. ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,68 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 8,34 (br s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,06-7,01 (m, 2H), 6,99 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 4,83 (br d, J = 12,9 Гц, 1H), 4,11-4,04 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,19 (br t, J = 12,8 Гц, 1H), 3,13-3,08 (m, 2H), 3,02 (tt, J = 12,0, 3,6 Гц, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,56-

2,50 (m, 1H), 2,23 (td, J = 11,8, 2,5 Гц, 2H), 2,13-1,98 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 4H), 1,71 (br d, J = 13,2 Гц, 2H), 1,61-1,58 (m, 2H), 0,47-0,42 (m, 4H).

### Пример 6

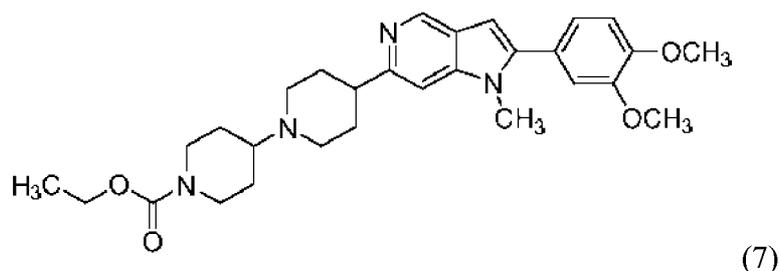
3-(3,4-Диметоксифенил)-5-(1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)пиперидин-4-ил)-2-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин



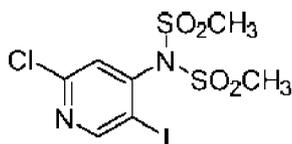
Смесь, содержащую 3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин (20 мг, 0,057 ммоль), 4-хлор-2,6-диметилпиридин (24,17 мг, 0,171 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,040 мл, 0,228 ммоль) в изопропанол (0,8 мл), нагревали при температуре 150°C в закрытой ампуле в течение 15 часов. Было обнаружено вытекание растворителя. Остаток разбавляли метанолом и впрыскивали в препаративный хроматограф ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21,2 × 100; растворитель А: 90% H<sub>2</sub>O-10% метанол-0,1% TFA; растворитель В: 10% метанол-90% H<sub>2</sub>O 0,1% TFA; скорость потока: 20 мл/мин; время градиентного элюирования: 15 минут; начальное процентное содержание В: 13; конечное процентное содержание В: 100). Соответствующие фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении, подщелачивали, используя раствор 1 N NaOH, и экстрагировали дихлорметаном (3 × 35 мл). Объединенный экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия. В результате удаления растворителя при пониженном давлении получали 3-(3,4-диметоксифенил)-5-(1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)пиперидин-4-ил)-2-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин (17 мг, 0,036 ммоль, выход 64,1%) в виде бледного твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 457,5. ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,68 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 8,37 (br s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,05-6,98 (m, 3H), 6,46 (s, 2H), 4,04 (br d, J = 12,9 Гц, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,06-2,96 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,45 (s, 6H), 2,10 (br d, J = 11,6 Гц, 2H), 1,92 (qd, J = 12,6, 4,0 Гц, 2H).

### Пример 7

Этил-4-(2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат

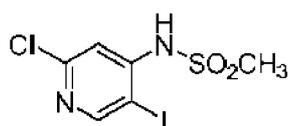


Стадия 1. N-(2-Хлор-5-йодпиридин-4-ил)-N-(метилсульфонил)метансульфонамид



К раствору, содержащему 2-хлор-5-йодпиридин-4-амин (2,0 г, 7,86 ммоль) и триэтиламин (5,48 мл, 39,3 ммоль) в дихлорметане (20 мл), при температуре 0°C добавляли метансульфонилхлорид (3,04 мл, 39,3 ммоль) в дихлорметане (20 мл) в течение 30 минут. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Смесь разбавляли дихлорметаном (80 мл), промывали, последовательно используя воду (2 × 30 мл) и насыщенный водный раствор хлорида натрия (30 мл), и высушивали над безводным сульфатом магния. Продукт, представляющий собой N-(2-хлор-5-йодпиридин-4-ил)-N-(метилсульфонил)метансульфонамид (2,35 г, 5,72 ммоль, выход 72,8%), был выделен в виде белого твердого вещества с применением хроматографа ISCO (220 г силикагеля, 15-50% этилацетат/гексан). ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 411,1. ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,91 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 3,59 (s, 6H).

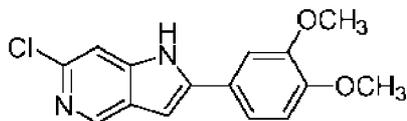
Стадия 2. N-(2-Хлор-5-йодпиридин-4-ил)метансульфонамид



К раствору, содержащему N-(2-хлор-5-йодпиридин-4-ил)-N-(метилсульфонил)метансульфонамид (2,34 г, 5,70 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл), при комнатной температуре добавляли раствор 10% гидроксида натрия (10 мл, 27,5 ммоль) в течение 3 минут. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов, и затем концентрировали при пониженном давлении до объема, составляющего приблизительно 10 мл. Остаток разбавляли водой (5 мл) и нейтрализовали концентрированной хлористоводородной кислотой до pH 6-7. Выпавший в осадок продукт, представляющий собой N-(2-хлор-5-йодпиридин-4-ил)метансульфонамид (1,66 г, 4,99 ммоль, выход 88%), собирали в виде белого твердого вещества посредством фильтрования при пониженном давлении и высушивали при температуре 50°C при пониженном давлении. ЖХ-МС

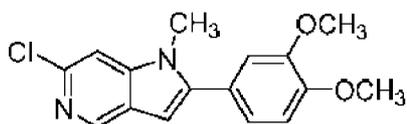
$(M+H)^+ = 333,0$ . ЯМР  $^1H$  (500 МГц, хлороформ-d):  $\delta$  8,62 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,09 (br s, 1H), 3,22 (s, 3H).

Стадия 3. 6-Хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-1H-пирроло[3,2-c]пиридин



Смесь, содержащую N-(2-хлор-5-йодпиридин-4-ил)метансульфонамид (120 мг, 0,361 ммоль), 4-этинил-1,2-диметоксибензол (88 мг, 0,541 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (15,20 мг, 0,022 ммоль), и йодид меди(I) (4,12 мг, 0,022 ммоль) в диметилформамиде (1,5 мл), дегазировали и нагревали в запаянной ампуле при температуре 100°C в течение 25 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении почти досуха. Остаток разбавляли метанолом и впрыскивали в препаративный хроматограф ВЭЖХ (Phenomenex Luna AXIA 5u C18 30,0 × 100; растворитель А: 90% H<sub>2</sub>O-10% метанол-0,1% TFA; растворитель В: 10% метанол-90% H<sub>2</sub>O 0,1% TFA; скорость потока: 40 мл/мин; время градиентного элюирования: 15 минут; начальное процентное содержание В: 15; конечное процентное содержание В: 100). Соответствующие фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении, подщелачивали, используя раствор 1 N K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, и экстрагировали дихлорметаном (3 × 40 мл). Объединенный экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия. В результате удаления растворителя при пониженном давлении получали 6-хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-1H-пирроло[3,2-c]пиридин (53 мг, 0,184 ммоль, выход 50,9%). ЖХ-МС  $(M+H)^+ = 289,2$ . ЯМР  $^1H$  (500 МГц, хлороформ-d):  $\delta$  8,67 (s, 1H), 8,66 (br. s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,78 (dd, J = 1,9, 0,8 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,97 (s, 3H).

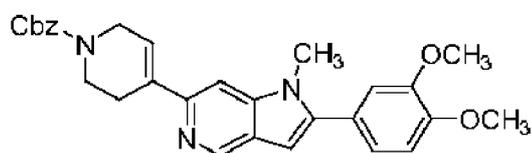
Стадия 4. 6-Хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин



К раствору, содержащему 6-хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-1H-пирроло[3,2-c]пиридин (52 мг, 0,180 ммоль) и йодметан (63,9 мг, 0,450 ммоль) в диметилформамиде (2 мл), при температуре 0°C добавляли гидрид натрия (масляная дисперсия 60%) (18,01 мг, 0,450 ммоль) в виде одной порции. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, гасили, используя уксусную кислоту (0,2 мл), разбавляли метанолом и впрыскивали в препаративный хроматограф ВЭЖХ (Phenomenex Luna AXIA 5u C18 30,0 ×

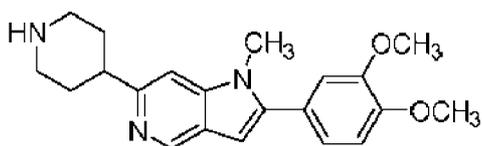
100; растворитель А: 90% H<sub>2</sub>O-10% метанол-0,1% TFA; растворитель В: 10% метанол-90% H<sub>2</sub>O 0,1% TFA; скорость потока: 40 мл/мин; время градиентного элюирования: 15 минут; начальное процентное содержание В: 18; конечное процентное содержание В: 100). Соответствующие фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении, подщелачивали, используя насыщенный раствором NaHCO<sub>3</sub>, и экстрагировали дихлорметаном (3 × 35 мл). Объединенный экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия. В результате удаления растворителя при пониженном давлении получали 6-хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-с]пиридин (39 мг, 0,129 ммоль, выход 71,5%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 303,2.

Стадия 5. Бензил-4-(2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



Смесь, содержащую 6-хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-с]пиридин (172 мг, 0,568 ммоль), бензил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (244 мг, 0,710 ммоль), метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II), XPhos-Pd-G3 (48,1 мг, 0,057 ммоль) и трехосновный фосфат калия (0,994 мл, 1,988 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл), дегазировали и нагревали в закрытой ампуле при температуре 85°C в течение 11 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат дополнительно разбавляли этилацетатом (120 мл), промывали, последовательно используя воду (30 мл) и насыщенный водный раствор хлорида натрия (30 мл), и высушивали над безводным сульфатом магния. Продукт, представляющий собой бензил-4-(2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (180 мг, 0,365 ммоль, выход 64,2%), был выделен в виде белого твердого вещества с применением хроматографа ISCO (40 г силикагеля, непористая основа, 45-80% этилацетат/гексан). ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 484,5. ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,87 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,46-7,31 (m, 6H), 7,10-7,06 (m, 1H), 7,04-7,00 (m, 2H), 6,72 (br s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,29 (q, J = 2,6 Гц, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,85-3,80 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,80 (br d, J = 1,4 Гц, 2H).

Стадия 6. 2-(3,4-Диметоксифенил)-1-метил-6-(пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин



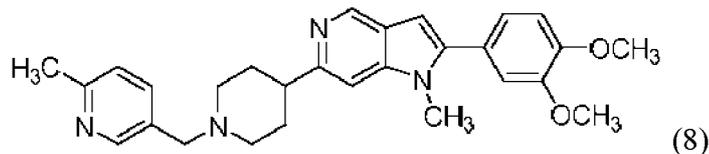
Смесь, содержащую бензил-4-(2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат (177 мг, 0,366 ммоль) и 10% Pd/C (78 мг, 0,073 ммоль) в метаноле (21 мл) и THF (7 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода, полученного из водородного баллона, в течение 13 часов. Смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха и получали 2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-6-(пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (97 мг, 0,276 ммоль, выход 75%) в виде желтоватого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 352,3.

#### Стадия 7

К раствору, содержащему 2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-6-(пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (18 мг, 0,051 ммоль), этил-4-охопиперидин-1-карбоксилат (35,1 мг, 0,205 ммоль), сульфат магния (123 мг, 1,024 ммоль) и уксусную кислоту (0,044 мл, 0,768 ммоль) в диметилформамиде (1,2 мл), при комнатной температуре добавляли триацетоксиборогидрид натрия (54,3 мг, 0,256 ммоль) в виде одной порции. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 суток (выходных дней). Гетерогенную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли метанолом и впрыскивали в препаративный хроматограф ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21,2 × 100; растворитель А: 90% H<sub>2</sub>O-10% метанол-0,1% TFA; растворитель В: 10% метанол-90% H<sub>2</sub>O 0,1% TFA; скорость потока: 20 мл/мин; время градиентного элюирования: 15 минут; начальное процентное содержание В: 12; конечное процентное содержание В: 100). Соответствующие фракции концентрировали при пониженном давлении, подщелачивали, используя раствор 1 N NaOH, и экстрагировали дихлорметаном (4 × 30 мл). Объединенный экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия. В результате удаления растворителя при пониженном давлении получали этил-4-(2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (5,3 мг, 10,25 мкмоль, выход 20,02%), в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 507,5. ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,83 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 7,02-6,99 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 4,33-4,20 (m, 2H), 4,16 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,12 (br d, J = 10,2 Гц, 2H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,80 (br t, J = 11,4 Гц, 2H), 2,55 (br t, J = 9,8 Гц, 1H), 2,43 (br t, J = 11,0 Гц, 2H), 2,14 (br d, J = 12,4 Гц, 2H), 1,91 (br d, J = 12,1 Гц, 4H), 1,60-1,51 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,0 Гц, 3H).

**Пример 8**

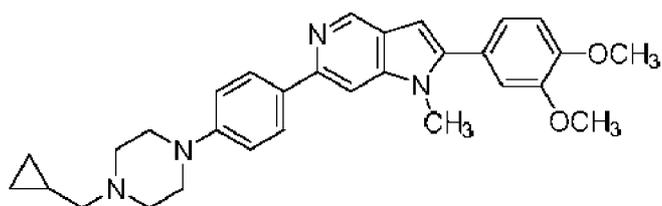
2-(3,4-Диметоксифенил)-1-метил-6-(1-((6-метилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин



К раствору, содержащему 2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-6-(пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (25 мг, 0,057 ммоль), 6-метилникотинальдегид (24,13 мг, 0,199 ммоль), сульфат магния (137 мг, 1,138 ммоль) и уксусную кислоту (0,049 мл, 0,854 ммоль) в диметилформамиде (1,2 мл), при комнатной температуре добавляли триацетоксиборогидрид натрия (54,3 мг, 0,256 ммоль). Гетерогенную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 23 часов, разбавляли этилацетатом (10 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли метанолом и вводили в препаративный хроматограф ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21,2 × 100; растворитель А: 90% H<sub>2</sub>O-10% метанол-0,1% TFA; растворитель В: 10% метанол-90% H<sub>2</sub>O 0,1% TFA; скорость потока: 20 мл/мин; время градиентного элюирования: 15 минут; начальное процентное содержание В: 9; конечное процентное содержание В: 100). Соответствующие фракции концентрировали при пониженном давлении, подщелачивали раствором 2 N NaOH и экстрагировали дихлорметаном (3 × 35 мл). Объединенный экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия. В результате удаления растворителя при пониженном давлении получали 2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-6-(1-((6-метилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (18,8 мг, 0,040 ммоль, выход 70,9%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 457,5. ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,84 (s, 1H), 8,48 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,64 (dd, J = 8,0, 2,2 Гц, 1H), 7,19-7,11 (m, 2H), 7,09-7,03 (m, 1H), 7,03-6,99 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,06 (br d, J = 11,3 Гц, 2H), 2,89 (tt, J = 12,1, 3,6 Гц, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,24-2,17 (m, 2H), 2,06 (br d, J = 11,6 Гц, 2H), 1,99-1,89 (m, 2H).

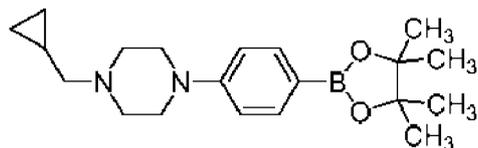
**Пример 9**

6-(4-(4-(Циклопропилметил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин



(9)

Стадия 1. 1-(Циклопропилметил)-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин



К смеси, содержащей 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин (100 мг, 0,347 ммоль) и карбонат калия (71,9 мг, 0,520 ммоль) в диметилформамиде (1 мл), при температуре 0°С добавляли (бромметил)циклопропан (73,2 мг, 0,520 ммоль) в диметилформамиде (0,2 мл) в виде одной порции. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, разбавляли этилацетатом (10 мл), и фильтровали через целит. Фильтрат разбавляли этилацетатом (60 мл), промывали, последовательно используя воду (2 × 20 мл) и насыщенный водный раствор хлорида натрия (20 мл), и высушивали над безводным сульфатом магния. Продукт, представляющий собой 1-(циклопропилметил)-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин (72 мг, 0,210 ммоль, выход 60,6%), был выделен в виде белого твердого вещества с применением хроматографа ISCO (25 г силикагеля, непористая основа, 40-80% этилацетат/гексан). ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 343,3. ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, хлороформ-d): δ 7,73 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,92 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 3,42-3,27 (m, 4H), 2,80-2,59 (m, 4H), 2,33 (d, J = 6,6 Гц, 2H), 1,35 (s, 12H), 1,01-0,84 (m, 1H), 0,65-0,49 (m, 2H), 0,16 (d, J = 5,5 Гц, 2H).

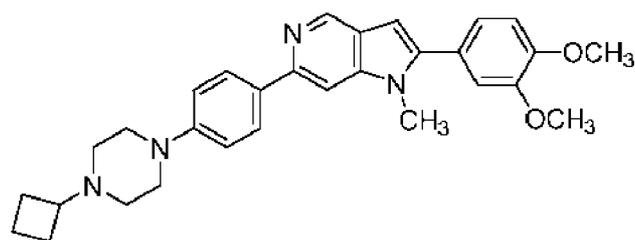
Стадия 2

Смесь, содержащую 6-хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин (18 мг, 0,059 ммоль), 1-(циклопропилметил)-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин (25,4 мг, 0,074 ммоль), метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II), XPhos-Pd-G3 (5,03 мг, 5,95 мкмоль) и трехосновный фосфат калия (0,104 мл, 0,208 ммоль) в 1,4-диоксане (0,8 мл), дегазировали и нагревали в закрытой ампуле при температуре 80°С в течение 15 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли метанолом, фильтровали через акродиск и впрыскивали в препаративный хроматограф ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna AXIA 5u

C18 21,2 × 100; растворитель А: 90% H<sub>2</sub>O-10% метанол-0,1% TFA; растворитель В: 10% метанол-90% H<sub>2</sub>O 0,1% TFA; скорость потока: 20 мл/мин; время градиентного элюирования: 15 минут; начальное процентное содержание В: 15; конечное процентное содержание В: 100). Соответствующие фракции концентрировали при пониженном давлении, подщелачивали, используя раствор 1 N NaOH, и экстрагировали дихлорметаном (4 × 40 мл). Объединенный экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия. В результате удаления растворителя при пониженном давлении получали 6-(4-(4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-с]пиридин (9 мг, 0,018 ммоль, выход 31,1%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 483,4. ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,95 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,12-7,04 (m, 4H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,37-3,33 (m, 4H), 2,78-2,74 (m, 4H), 2,37 (d, J = 6,6 Гц, 2H), 1,01-0,91 (m, 1H), 0,62-0,55 (m, 2H), 0,21-0,16 (m, 2H).

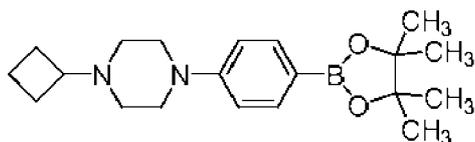
### Пример 10

6-(4-(4-Циклобутилпиперазин-1-ил)фенил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-с]пиридин



(10)

Стадия 1. 1-Циклобутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин



К раствору, содержащему 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин (150 мг, 0,520 ммоль), циклобутаноне (128 мг, 1,822 ммоль), сульфат магния (1253 мг, 10,41 ммоль) и уксусную кислоту (0,298 мл, 5,20 ммоль) в диметилформамиде (1,2 мл), при комнатной температуре добавляли триацетоксиборогидрид натрия (496 мг, 2,342 ммоль) в виде одной порции. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Гетерогенную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат дополнительно разбавляли этилацетатом (80 мл), промывали, последовательно используя насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> (25 мл), воду (2 × 25 мл) и насыщенный водный раствор хлорида натрия

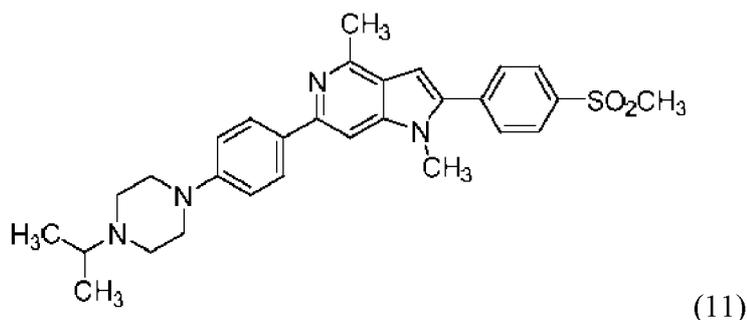
(25 мл), и высушивали над безводным сульфатом магния. Продукт, представляющий собой 1-циклобутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) фенил)пиперазин (108 мг, 0,316 ммоль, выход 60,6%), был выделен в виде белого твердого вещества с применением хроматографа ISCO (24 г силикагеля, непористая основа, 35-80% этилацетат/гексан). ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 343,2.

### Стадия 2

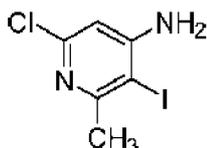
Смесь, содержащую 6-хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (20 мг, 0,066 ммоль), 1-циклобутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин (28,3 мг, 0,083 ммоль), метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II), XPhos-Pd-G3 (5,59 мг, 6,61 мкмоль) и трехосновный фосфат калия (0,116 мл, 0,231 ммоль) в 1,4-диоксане (0,8 мл), дегазировали и нагревали в закрытой ампуле при температуре 85°C в течение 15 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли метанолом, фильтровали через акродиск и впрыскивали в препаративный хроматограф ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21,2 × 100; растворитель А: 90% H<sub>2</sub>O-10% метанол-0,1% TFA; растворитель В: 10% метанол-90% H<sub>2</sub>O 0,1% TFA; скорость потока: 20 мл/мин; время градиентного элюирования: 15 минут; начальное процентное содержание В: 15; конечное процентное содержание В: 100). Соответствующие фракции концентрировали при пониженном давлении, подщелачивали раствором 1 N NaOH, и экстрагировали дихлорметаном (4 × 40 мл). Объединенный экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия. В результате удаления растворителя при пониженном давлении получали 6-(4-(4-циклобутилпиперазин-1-ил) фенил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (14 мг, 0,028 ммоль, выход 43,0%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,95 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 7,08-7,04 (m, 3H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,34-3,31 (m, 4H), 2,84 (quin, J = 7,9 Гц, 1H), 2,57-2,53 (m, 4H), 2,15-2,08 (m, 2H), 2,02-1,93 (m, 2H), 1,82-1,71 (m, 2H).

### **Пример 11**

6-(4-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин



Стадия 1. 6-Хлор-3-йод-2-метилпиридин-4-амин

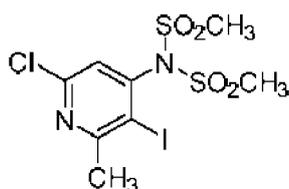


К раствору, содержащему 2-хлор-6-метилпиридин-4-амин (1,94 г, 13,61 ммоль) в этаноле (55 мл), при комнатной температуре добавляли сульфат серебра (4,24 г, 13,61 ммоль), а затем йод (3,64 г, 13,61 ммоль) в виде одной порции. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. К смеси добавляли этилацетат (80 мл) и триэтиламин (1,896 мл, 13,61 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут и затем фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток вводили в хроматограф ISCO (220 г силикагеля, непористая основа, 20-80% этилацетат/гексан), чтобы получить 6-хлор-3-йод-2-метилпиридин-4-амин (1,03 г, 3,84 ммоль, выход 28,2%) и 2-хлор-3-йод-6-метилпиридин-4-амин (1,05 г, 3,91 ммоль, выход 28,7%). Оба продукта были получены в виде белого твердого вещества.

6-хлор-3-йод-2-метилпиридин-4-амин: ЖХ-МС  $(M+H)^+ = 269,0$ . ЯМР  $^1H$  (400 МГц, хлороформ-d):  $\delta$  6,46 (s, 1H), 4,80 (br s, 2H), 2,68 (s, 3H).

2-хлор-3-йод-6-метилпиридин-4-амин: ЖХ-МС  $(M+H)^+ = 269,0$ . ЯМР  $^1H$  (400 МГц, хлороформ-d):  $\delta$  6,35 (s, 1H), 4,79 (br s, 2H), 2,38 (s, 3H).

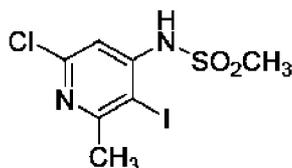
Стадия 2. N-(6-Хлор-3-йод-2-метилпиридин-4-ил)-N-(метилсульфонил)метансульфонамид



К раствору, содержащему 6-хлор-3-йод-2-метилпиридин-4-амин (1,56 г, 5,81 ммоль) и триэтиламин (4,05 мл, 29,1 ммоль) в дихлорметане (25 мл), при температуре 0°C добавляли метансульфонилхлорид (2,248 мл, 29,1 ммоль) в дихлорметане (25 мл) в течение 10 минут. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов.

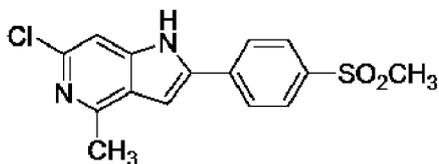
Смесь разбавляли дихлорметаном (150 мл), промывали, используя воду (2 × 40 мл) и насыщенный водный раствор хлорида натрия (40 мл), и высушивали над безводным сульфатом магния. N-(6-хлор-3-йод-2-метилпиридин-4-ил)-N-(метилсульфонил)метансульфонамид (1,91 г, 4,50 ммоль, выход 77%) был выделен в виде белого твердого вещества с применением хроматографа ISCO (220 г силикагеля, 10-50% этилацетат/гексан). ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, хлороформ-d): δ 7,17 (s, 1H), 3,60 (s, 6H), 2,89 (s, 3H).

Стадия 3. N-(6-Хлор-3-йод-2-метилпиридин-4-ил)метансульфонамид



К раствору, содержащему N-(6-хлор-3-йод-2-метилпиридин-4-ил)-N-(метилсульфонил) метансульфонамид (1,91 г, 4,50 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл), при комнатной температуре добавляли раствор 10% гидроксида натрия (9 мл, 24,75 ммоль) в течение 3 минут. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов, и затем концентрировали при пониженном давлении до объема, составляющего приблизительно 10 мл. Остаток разбавляли водой (5 мл) и нейтрализовали концентрированной хлористоводородной кислотой до pH 6-7. Выпавший в осадок продукт, представляющий собой N-(6-хлор-3-йод-2-метилпиридин-4-ил)метансульфонамид (1,10 г, 3,17 ммоль, выход 70,6%), собирали в виде белого твердого вещества посредством фильтрования при пониженном давлении и высушивали при температуре 50°C при пониженном давлении. ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 347,0.

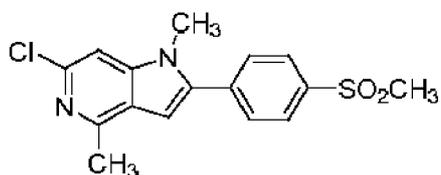
Стадия 4. 6-Хлор-4-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-c]пиридин



Смесь, содержащую N-(6-хлор-3-йод-2-метилпиридин-4-ил)метансульфонамид (0,500 г, 1,443 ммоль), 1-этинил-4-(метилсульфонил)бензол (0,325 г, 1,803 ммоль), хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,061 г, 0,087 ммоль) и йодид меди(I) (0,016 г, 0,087 ммоль) в диметилформамиде (6 мл), дегазировали и нагревали в запаянной ампуле при температуре 100°C в течение 15 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат дополнительно разбавляли этилацетатом (150 мл), промывали, последовательно используя

воду (3 × 40 мл) и насыщенный водный раствор хлорида натрия (40 мл), и высушивали над безводным сульфатом магния. После того, как растворитель был удален при пониженном давлении, остаток вводили в хроматограф ISCO (80 г силикагеля, непористая основа, 0-5% метанол/дихлорметан). Полученный таким способом продукт (0,275 г) дополнительно очищали методом препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Luna AXIA 5u C18 30,0 × 100; растворитель А: 90% H<sub>2</sub>O-10% метанол-0,1% TFA; растворитель В: 10% метанол-90% H<sub>2</sub>O 0,1% TFA; скорость потока: 40 мл/мин; время градиентного элюирования: 12 минут; начальное процентное содержание В: 11; конечное процентное содержание В: 100). Соответствующие фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении, подщелачивали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> до pH 10 и экстрагировали дихлорметаном (3 × 50 мл). Объединенный экстракт высушивали над безводным сульфатом магния. В результате удаления растворителя при пониженном давлении получали 6-хлор-4-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин (0,210 г, 0,655 ммоль, выход 45,4%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 321,2. ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,29 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 8,04 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,40 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,67 (s, 3H).

Стадия 5. 6-Хлор-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин



К раствору, содержащему 6-хлор-4-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин (205 мг, 0,639 ммоль) и йодметан (227 мг, 1,598 ммоль) в диметилформамиде (6 мл), при температуре 0°C добавляли гидрид натрия (масляная дисперсия 60%) (63,9 мг, 1,598 ммоль) в виде одной порции. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили, используя уксусную кислоту (0,183 мл, 3,20 ммоль). Полученную в результате смесь концентрировали при пониженном давлении почти досуха. Остаток разбавляли этилацетатом (120 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 × 25 мл) и высушивали над безводным сульфатом магния. Продукт, представляющий собой 6-хлор-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин (172 мг, 0,514 ммоль, выход 80%), был выделен в виде белого твердого вещества с применением хроматографа ISCO (40 г силикагеля, 0-6% метанол/дихлорметан). ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 335,2. ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц,

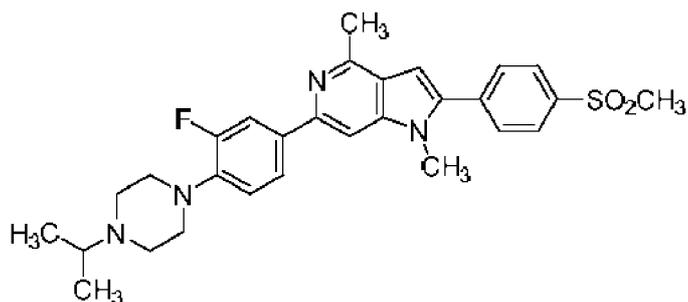
ацетонитрил-d<sub>3</sub>):  $\delta$  8,07 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,84 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,86 (d, J = 0,6 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,70 (s, 3H).

### Стадия 6

Смесь, содержащую 6-хлор-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-c]пиридин (40 мг, 0,119 ммоль), 1-изопропил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин (53,3 мг, 0,161 ммоль), метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II), XPhos-Pd-G3 (10,11 мг, 0,012 ммоль) и трехосновный фосфат калия (0,209 мл, 0,418 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл), дегазировали и нагревали в закрытой ампуле при температуре 85°C в течение 18 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли метанолом, фильтровали через акродиск и впрыскивали в препаративный хроматограф ВЭЖХ (Phenomenex Luna AXIA 5u C18 30,0 × 100; растворитель А: 90% H<sub>2</sub>O-10% метанол-0,1% TFA; растворитель В: 10% метанол-90% H<sub>2</sub>O 0,1% TFA; скорость потока: 40 мл/мин; время градиентного элюирования: 15 минут; начальное процентное содержание В: 10; конечное процентное содержание В: 100). Соответствующие фракции концентрировали при пониженном давлении, подщелачивали, используя раствор 1 N NaOH, и экстрагировали дихлорметаном (4 × 40 мл). Объединенный экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия. В результате удаления растворителя при пониженном давлении получали 6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-c]пиридин (41,6 мг, 0,081 ммоль, выход 67,9%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 503,4. ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, хлороформ-d):  $\delta$  8,09 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 8,01 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,77 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,74 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,35-3,27 (m, 4H), 3,16 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,81-2,71 (m, 5H), 1,13 (d, J = 6,3 Гц, 6H).

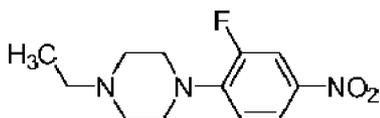
### **Пример 12**

6-(3-Фтор-4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-c]пиридин



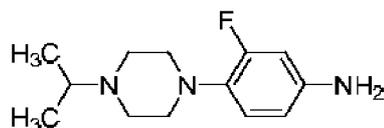
(12)

Стадия 1. 1-(2-Фтор-4-нитрофенил)-4-изопропилпиперазин



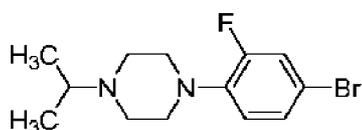
Смесь, содержащую 1,2-дифтор-4-нитробензол (0,90 г, 5,66 ммоль), 1-изопропилпиперазин (0,834 г, 6,51 ммоль), и карбонат калия (0,938 г, 6,79 ммоль) в диметилформамиде (35 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, и затем концентрировали при пониженном давлении почти досуха. Остаток разбавляли этилацетатом (160 мл), промывали, последовательно используя воду ( $2 \times 25$  мл) и насыщенный водный раствор хлорида натрия (25 мл), и высушивали над безводным сульфатом магния. Продукт, представляющий собой 1-(2-фтор-4-нитрофенил)-4-изопропилпиперазин (1,36 г, 5,09 ммоль, выход 90%), был выделен в виде желтого масла с применением хроматографа ISCO (80 г силикагеля, непористая основа, 1-5% метанол/дихлорметан). ЖХ-МС  $(M+H)^+ = 268,2$ . ЯМР  $^1H$  (500 МГц, хлороформ-d):  $\delta$  8,00 (dd,  $J = 8,7, 2,3$  Гц, 1H), 7,92 (dd,  $J = 13,2, 2,8$  Гц, 1H), 6,93 (t,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 3,38-3,32 (m, 4H), 2,77 (dt,  $J = 13,1, 6,5$  Гц, 1H), 2,74-2,70 (m, 4H), 1,11 (d,  $J = 6,6$  Гц, 6H).

#### Стадия 2. 3-Фтор-4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)анилин



Смесь, содержащую 1-(2-фтор-4-нитрофенил)-4-изопропилпиперазин (1,36 г, 5,09 ммоль) и 10% Pd/C (0,35 г, 0,329 ммоль) в метаноле (30 мл) и THF (10 мл) перемешивали в атмосфере водорода, полученного из водородного баллона, при комнатной температуре в течение 2 часов. Катализатор удаляли посредством фильтрования при пониженном давлении через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток растворяли в этилацетате (150 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия. В результате удаления растворителя при пониженном давлении получали 3-фтор-4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)анилин (1,20 г, 5,06 ммоль, выход 99%), в виде желто-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС  $(M+H)^+ = 238,2$ . ЯМР  $^1H$  (500 МГц, хлороформ-d):  $\delta$  6,84 (t,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 6,48-6,39 (m, 2H), 3,55 (br s, 2H), 3,07-3,00 (m, 4H), 2,78-2,69 (m, 5H), 1,11 (d,  $J = 6,6$  Гц, 6H).

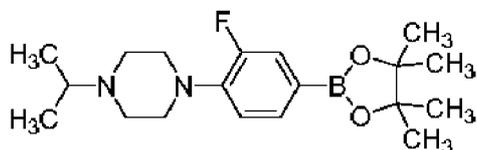
#### Стадия 3. 1-(4-Бром-2-фторфенил)-4-изопропилпиперазин



К смеси, содержащей 3-фтор-4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)анилин (0,55 г, 2,318 ммоль) и бромид меди(II) (0,621 г, 2,78 ммоль) в ацетонитриле (15 мл), при температуре

0°C добавляли трет-бутилнитрит (0,551 мл, 4,64 ммоль) в течение 5 минут. Смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 1,5 часов и затем при комнатной температуре в течение 5,5 часов. Смесь разбавляли этилацетатом (15 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха. В остаток добавляли воду (10 мл), и смесь экстрагировали дихлорметаном (4 × 40 мл). Объединенный экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия. Продукт, представляющий собой 1-(4-бром-2-фторфенил)-4-изопропилпиперазин (94 мг, 0,312 ммоль, выход 13,47%) был выделен в виде желто-коричневого твердого вещества с применением хроматографа ISCO (40 г силикагеля, непористая основа, 0-5% метанол/дихлорметан). ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 301,1.

Стадия 4. 1-(2-Фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-4-изопропилпиперазин



Смесь, содержащую 1-(4-бром-2-фторфенил)-4-изопропилпиперазин (94 мг, 0,312 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бис(1,3,2-диоксаборолан) (119 мг, 0,468 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15,29 мг, 0,019 ммоль) и ацетат калия (92 мг, 0,936 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) в резервуаре под давлением нагревали при температуре 110°C в течение 20 часов. Смесь разбавляли этилацетатом (5 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток вводили в хроматограф ISCO (24 г силикагеля, непористая основа, 0-5% метанол/хлорметан) и получали 1-(2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-4-изопропилпиперазин (39 мг, 0,112 ммоль, выход 35,9%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 349,2. ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, хлороформ-d): δ 7,52 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 13,5 Гц, 1H), 6,94 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 3,24-3,18 (m, 4H), 2,79-2,71 (m, 5H), 1,35 (s, 12H), 1,12 (d, J = 6,6 Гц, 6H).

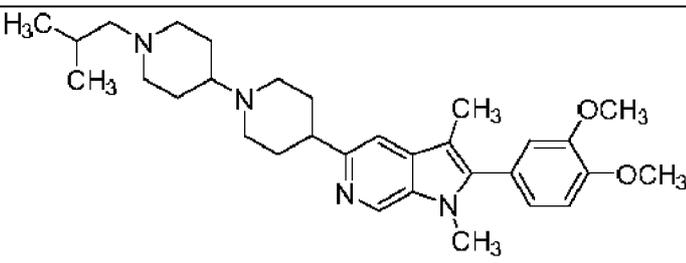
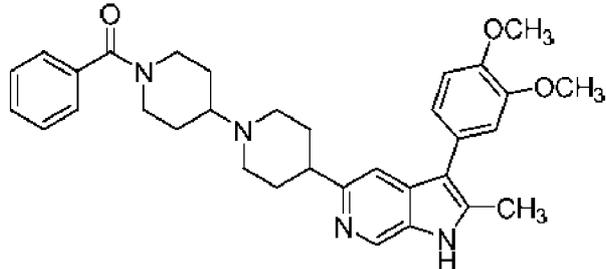
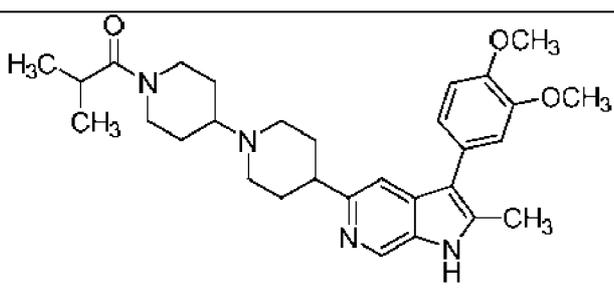
Стадия 5

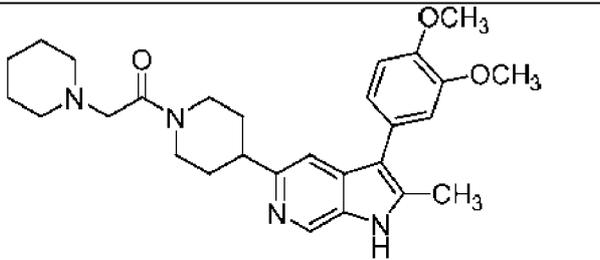
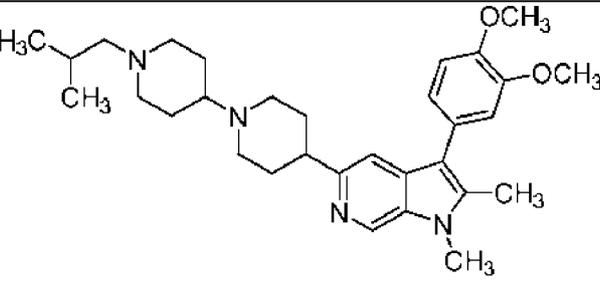
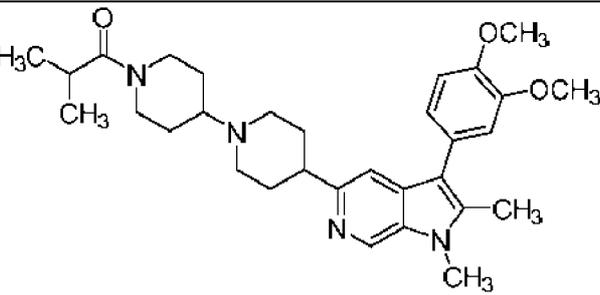
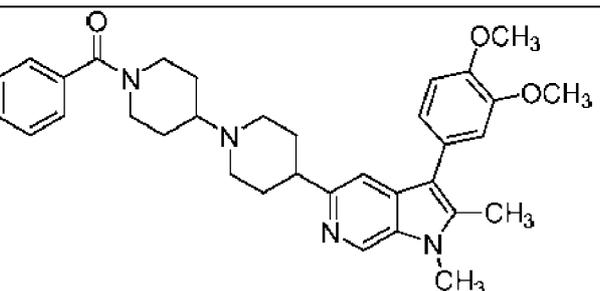
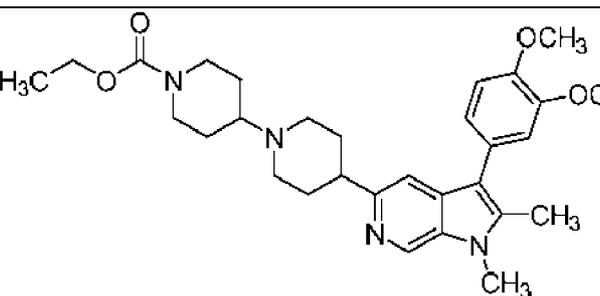
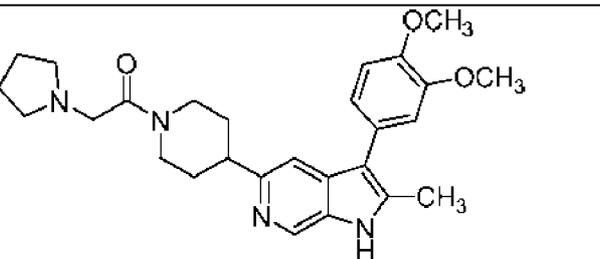
Смесь, содержащую 6-хлор-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-c]пиридин (28 мг, 0,084 ммоль), 1-(2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-4-изопропилпиперазин (37,9 мг, 0,109 ммоль), метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II), XPhos-Pd-G3 (7,08 мг, 8,36 мкмоль) и трехосновный фосфат калия (0,146 мл, 0,293 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл), дегазировали и нагревали в закрытой ампуле при температуре 85°C в течение 18 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли метанолом, фильтровали через

акродиск и впрыскивали в препаративный хроматограф ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21,2 × 100; растворитель А: 90% H<sub>2</sub>O-10% метанол-0,1% TFA; растворитель В: 10% метанол-90% H<sub>2</sub>O 0,1% TFA; скорость потока: 20 мл/мин; время градиентного элюирования: 15 минут; начальное процентное содержание В: 11; конечное процентное содержание В: 100). Соответствующие фракции концентрировали при пониженном давлении, подщелачивали раствором 1 N NaOH, и экстрагировали дихлорметаном (4 × 40 мл). Объединенный экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и получали 6-(3-фтор-4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин (17 мг, 0,032 ммоль, выход 38,7%) в виде бледного твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 521,4. ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, хлороформ-d): δ 8,13-8,07 (m, 2H), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,78-7,75 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,07 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,22 (br s, 4H), 3,16 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,81-2,75 (m, 5H), 1,14 (br d, J = 6,5 Гц, 6H).

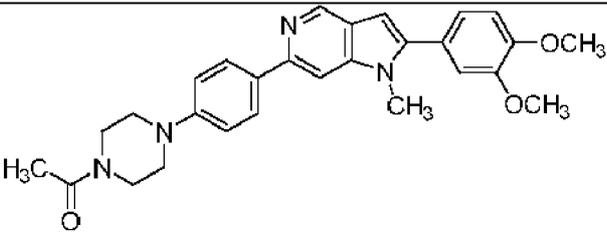
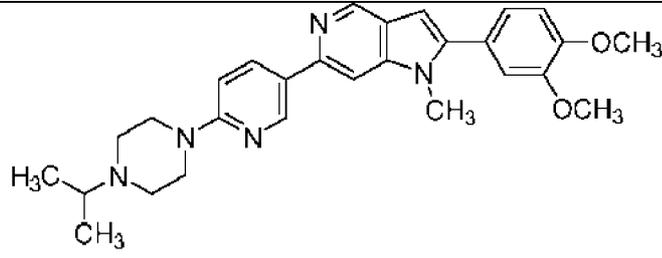
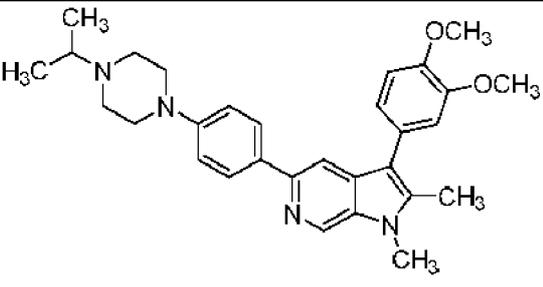
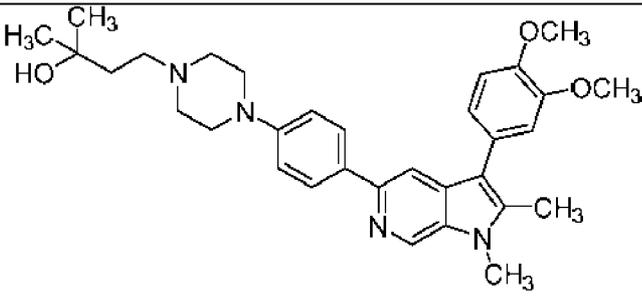
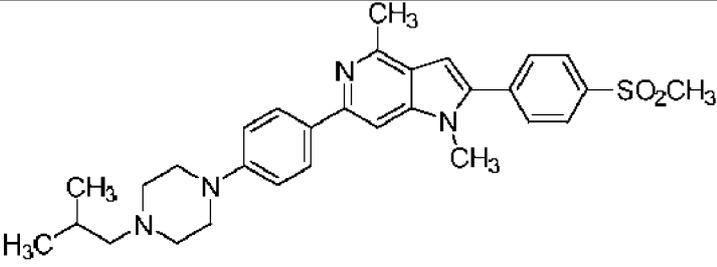
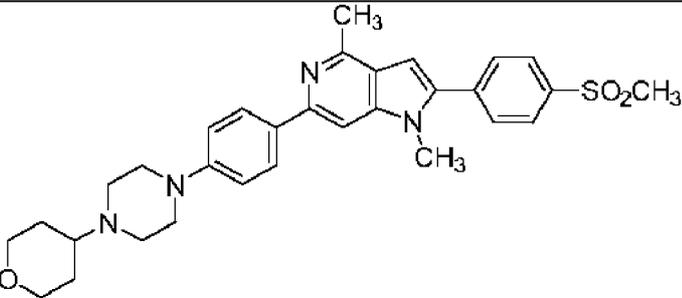
**Примеры 13-33** в таблице 1 осуществляли согласно способам синтеза, которые описаны для получения соединений в примерах 1-12.

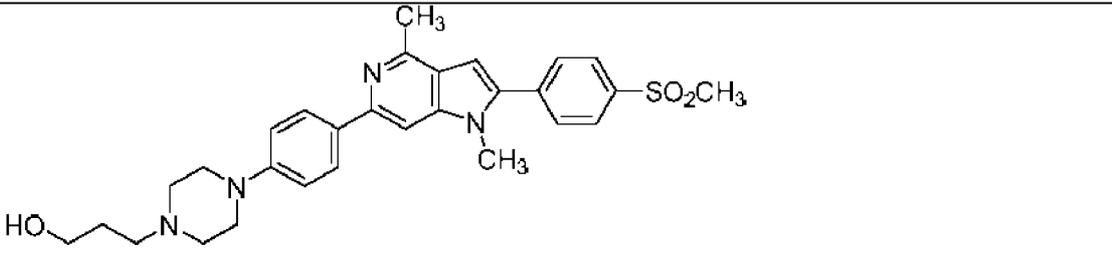
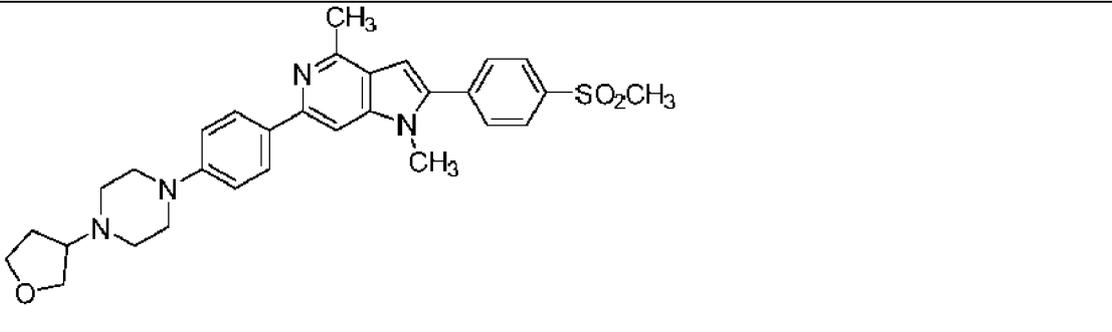
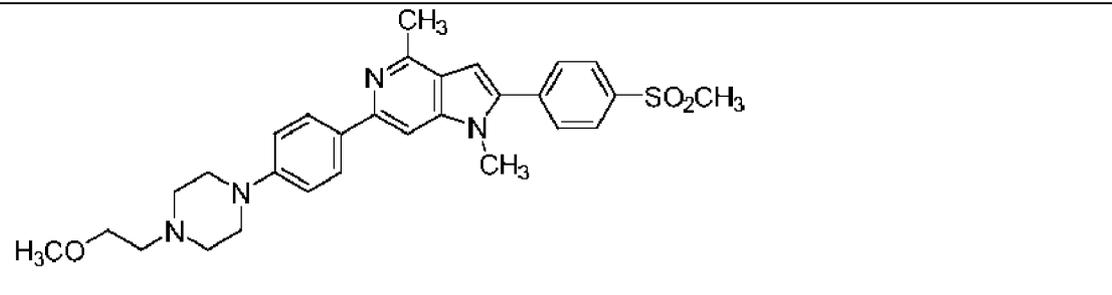
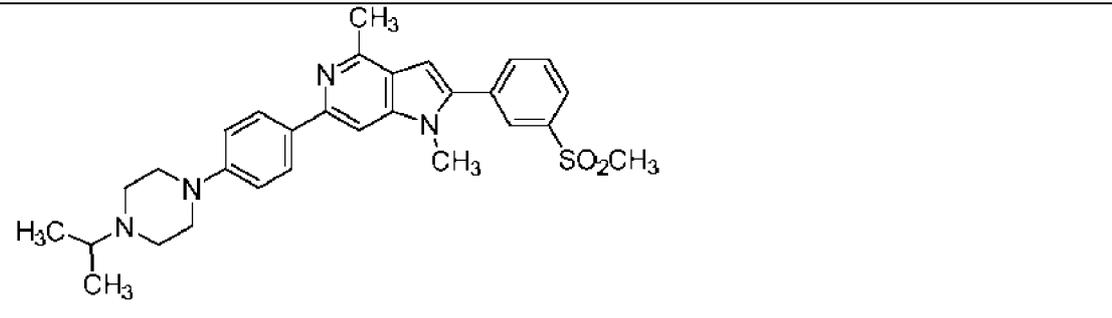
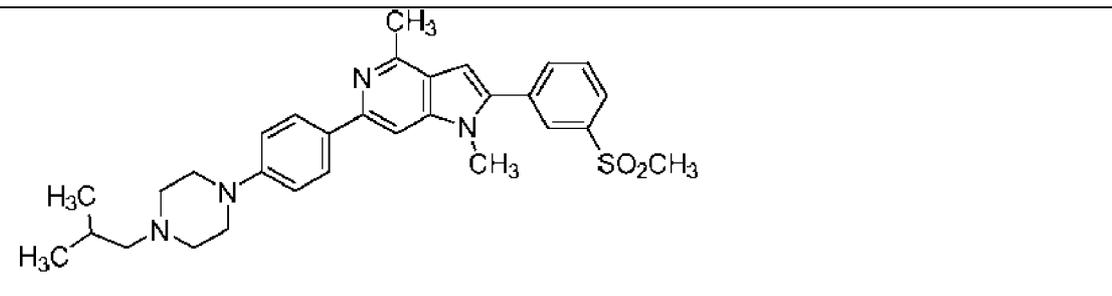
**Таблица 1**

Номер примера	Структура
13	
14	
15	

16	
17	
18	
19	
20	
21	

22	<chem>CN(C)CC(=O)N1CCN(CC1)c2c[nH]c3c2C=C(c4cc(OC)c(OC)c4)c5ccc(N(C)C)cc5</chem>
23	<chem>CN1CCCC1CC(=O)N2CCN(CC2)c3c[nH]c4c3C=C(c5cc(OC)c(OC)c5)c6ccc(N7CCCC7)cc6</chem>
24	<chem>CN(C)C1CCN(CC1)C(=O)N2CCN(CC2)c3c[nH]c4c3C=C(c5cc(OC)c(OC)c5)c6ccc(N(C)C)cc6</chem>
25	<chem>CN1CCCC1CC(=O)N2CCN(CC2)c3c[nH]c4c3C=C(c5cc(OC)c(OC)c5)c6ccc(N(C)C)cc6</chem>
26	<chem>CN1CCCC1CC(=O)N2CCN(CC2)c3c[nH]c4c3C=C(c5cc(OC)c(OC)c5)c6ccc(N(C)C)cc6</chem>
27	<chem>CN1CCCC1CC(=O)N2CCN(CC2)c3c[nH]c4c3C=C(c5cc(OC)c(OC)c5)c6ccc(N(C)C)cc6</chem>
28	<chem>CN1CCCC1CC(=O)N2CCN(CC2)c3c[nH]c4c3C=C(c5cc(OC)c(OC)c5)c6ccc(N(C)C)cc6</chem>
29	<chem>CN1CCCC1CC(=O)N2CCN(CC2)c3c[nH]c4c3C=C(c5cc(OC)c(OC)c5)c6ccc(N(C)C)cc6</chem>

30	
31	
32	
33	
34	
35	

36	
37	
38	
39	
40	
Номер примера	Аналитические данные
13	<p>ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 505,4. ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, дихлорметан-d<sub>2</sub>): δ 8,66 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,08-7,03 (m, 1H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,93 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,11 (br d, J = 10,2 Гц, 2H), 2,95 (br d, J = 11,6 Гц, 2H), 2,86-2,75 (m, 1H), 2,44-2,30 (m, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,10-2,01 (m, 4H), 1,94-1,78 (m, 8H), 1,63-1,60 (m, 2H), 0,92 (d, J = 6,6 Гц, 6H)</p>

14	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 539,4. ЯМР <sup>1</sup> H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,68 (s, 1H), 7,48-7,38 (m, 6H), 7,03-6,98 (m, 3H), 4,88-4,73 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,90-3,77 (m, 1H), 3,10 (br d, J = 11,0 Гц, 2H), 3,07-2,99 (m, 1H), 2,88-2,77 (m, 2H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,38 (br t, J = 11,0 Гц, 2H), 2,12-1,98 (m, 3H), 1,86 (qd, J = 12,3, 3,4 Гц, 4H), 1,59-1,47 (m, 2H)
15	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 505,2.
16	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 477,5. ЯМР <sup>1</sup> H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,68 (s, 1H), 8,32 (br s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,05-6,97 (m, 3H), 4,77 (br d, J = 13,2 Гц, 1H), 4,34 (br d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,26-3,20 (m, 1H), 3,18-3,10 (m, 2H), 3,03 (tt, J = 12,0, 3,6 Гц, 1H), 2,76-2,69 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,46 (br d, J = 3,6 Гц, 4H), 2,06 (br t, J = 11,8 Гц, 2H), 1,88-1,70 (m, 2H), 1,61-1,57 (m, 4H), 1,44 (br d, J = 5,0 Гц, 2H)
17	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 505,3. ЯМР <sup>1</sup> H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,65 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,04-6,94 (m, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,09 (br d, J = 11,0 Гц, 2H), 2,95 (br d, J = 11,6 Гц, 2H), 2,86-2,77 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,42-2,29 (m, 3H), 2,07 (br d, J = 7,4 Гц, 4H), 1,94-1,77 (m, 7H), 1,69-1,66 (m, 2H), 0,91 (d, J = 6,3 Гц, 6H)
18	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 519,2. ЯМР <sup>1</sup> H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,65 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 2H), 4,73 (br d, J = 12,9 Гц, 1H), 4,06-3,99 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,13-3,00 (m, 3H), 2,88-2,78 (m, 2H), 2,62-2,53 (m, 2H), 2,43-2,30 (m, 2H), 2,11-2,03 (m, 2H), 1,99-1,80 (m, 7H), 1,58-1,42 (m, 2H), 1,15 (br t, J = 7,4 Гц, 6H)
19	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 553,2. ЯМР <sup>1</sup> H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,66 (s, 1H), 7,42 (s, 5H), 7,41 (s, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 2H), 4,89-4,71 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,83 (s, 4H), 3,14-2,99 (m, 3H), 2,83 (tt, J = 12,1, 3,6 Гц, 2H), 2,67-2,56 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,38 (br t, J = 11,0 Гц, 2H), 2,12-2,00 (m, 3H), 1,95-1,80 (m, 3H), 1,70-1,48 (m, 2H)
20	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 521,5. ЯМР <sup>1</sup> H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,65 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 2H), 4,30-4,18 (m, 2H), 4,15 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,07 (br d, J = 11,3 Гц, 2H), 2,85-2,73 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,51-2,46 (m, 1H), 2,37 (br t, J = 10,9 Гц, 2H), 2,06 (br d, J = 12,9 Гц, 2H), 1,91-1,79 (m, 4H), 1,51 (qd, J = 12,1, 4,1 Гц, 2H), 1,28 (t, J = 7,2 Гц, 3H)
21	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 463,5. ЯМР <sup>1</sup> H (500 МГц, хлороформ-d): δ 9,28 (br s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,05-6,96 (m, 3H), 4,77 (br d, J = 13,2 Гц, 1H), 4,22 (br d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,42-3,32 (m, 2H), 3,15 (br t, J = 12,0 Гц, 1H),

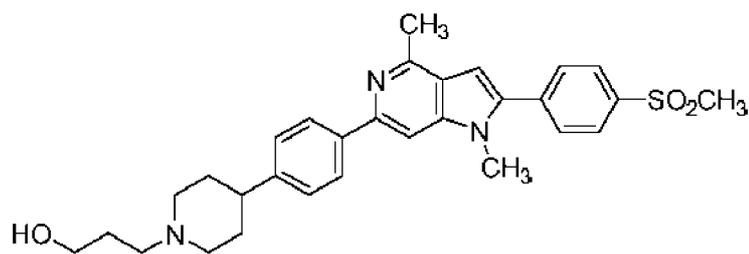
	3,02 (tt, J = 12,0, 3,6 Гц, 1H), 2,75-2,70 (m, 1H), 2,62 (br t, J = 5,4 Гц, 4H), 2,57 (s, 3H), 2,04 (br t, J = 11,6 Гц, 2H), 1,94 (br s, 2H), 1,81-1,78 (m, 4H)
22	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 437,5. ЯМР <sup>1</sup> H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,68 (s, 1H), 8,42 (br s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,05-6,98 (m, 3H), 4,78 (br d, J = 12,9 Гц, 1H), 4,25 (br d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,20-3,12 (m, 3H), 3,02 (tt, J = 11,9, 3,5 Гц, 1H), 2,76-2,70 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,32 (s, 6H), 2,09-2,02 (m, 2H), 1,87-1,72 (m, 2H)
23	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 477,5. ЯМР <sup>1</sup> H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,91 (br s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,04-6,97 (m, 3H), 4,80 (br d, J = 13,2 Гц, 1H), 4,02 (br d, J = 13,5 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,18 (td, J = 13,1, 2,2 Гц, 1H), 3,01 (tt, J = 11,9, 3,5 Гц, 1H), 2,88-2,82 (m, 2H), 2,66-2,61 (m, 2H), 2,58 (br s, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,88-1,75 (m, 7H)
24	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 471,5. ЯМР <sup>1</sup> H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,95 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 8,06-7,98 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 7,08-7,04 (m, 3H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,35-3,30 (m, 4H), 2,79-2,73 (m, 5H), 1,14 (d, J = 6,6 Гц, 6H)
25	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 477,4. ЯМР <sup>1</sup> H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,85 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,08-7,05 (m, 1H), 7,02-6,99 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 4,81 (br d, J = 13,2 Гц, 1H), 4,37 (br d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,28-3,23 (m, 1H), 3,21-3,08 (m, 3H), 2,76 (td, J = 12,8, 2,2 Гц, 1H), 2,48 (br d, J = 4,1 Гц, 4H), 2,20-2,06 (m, 2H), 1,82 (quind, J = 12,4, 4,1 Гц, 2H), 1,62 (quin, J = 5,6 Гц, 4H), 1,46 (br d, J = 4,4 Гц, 2H).
26	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 539,5. ЯМР <sup>1</sup> H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,84 (s, 1H), 7,43 (s, 5H), 7,15 (s, 1H), 7,09-7,04 (m, 1H), 7,02-6,99 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,82 (br d, J = 1,9 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,92-3,80 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,15 (br d, J = 10,7 Гц, 2H), 3,05 (br s, 1H), 2,96-2,77 (m, 2H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,42 (br t, J = 11,1 Гц, 2H), 2,14 (br d, J = 12,7 Гц, 2H), 2,06 (br d, J = 14,9 Гц, 1H), 1,98-1,83 (m, 3H), 1,60-1,51 (m, 2H)
27	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 443,5. ЯМР <sup>1</sup> H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,96 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,12-7,04 (m, 4H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,60 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,35-3,31 (m, 4H), 2,66-2,62 (m, 4H), 2,40 (s, 3H)
28	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 511,5. ЯМР <sup>1</sup> H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,85 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,96 (br d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,09-7,04 (m, 1H), 7,03-6,99 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,67 (s,

	2H), 3,04 (br d, J = 11,3 Гц, 2H), 2,90 (tt, J = 12,0, 3,7 Гц, 1H), 2,31-2,24 (m, 2H), 2,10-2,04 (m, 2H), 2,03-1,92 (m, 2H)
29	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 533,5. ЯМР <sup>1</sup> H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,97 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 5H), 7,12-7,04 (m, 4H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,07-3,99 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,66 (br s, 2H), 3,44-3,21 (m, 4H)
30	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 471,5. ЯМР <sup>1</sup> H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,97 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 7,08-7,04 (m, 3H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,86-3,82 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,71-3,67 (m, 2H), 3,29 (dt, J = 17,1, 5,1 Гц, 4H), 2,19 (s, 3H)
31	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 472,5. ЯМР <sup>1</sup> H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,95 (s, 1H), 8,85 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,28 (dd, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 2H), 6,80 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,69-3,65 (m, 4H), 2,77 (dt, J = 13,1, 6,4 Гц, 1H), 2,72-2,68 (m, 4H), 1,13 (d, J = 6,3 Гц, 6H)
32	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 485,1. ЯМР <sup>1</sup> H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,77 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,06-7,00 (m, 5H), 3,99 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,32-3,27 (m, 4H), 2,78-2,71 (m, 5H), 2,54 (s, 3H), 1,13 (d, J = 6,3 Гц, 6H)
33	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 529,5. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, хлороформ-d): δ 8,67 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 7,86-7,80 (m, 2H), 7,76 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 6,95-6,88 (m, 5H), 5,23 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,21-3,16 (m, 4H), 2,66-2,61 (m, 6H), 2,44 (s, 3H), 1,63-1,58 (m, 2H), 1,18 (s, 6H)
34	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 517,4. ЯМР <sup>1</sup> H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,09 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 8,01 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,77 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 6,74 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,33-3,27 (m, 4H), 3,16 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,64-2,58 (m, 4H), 2,18 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 1,86 (dt, J = 13,6, 6,8 Гц, 1H), 0,96 (d, J = 6,6 Гц, 6H)
35	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 545,4. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, хлороформ-d): δ 8,06 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,99 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,74 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,71 (s, 1H), 4,06 (br dd, J = 10,9, 3,6 Гц, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,47-3,37 (m, 2H), 3,33-3,27 (m, 4H), 3,13 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,79-2,73 (m, 4H), 2,50 (br t, J = 11,2 Гц, 1H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,67-1,59 (m, 2H)
36	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 519,0. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, хлороформ-d): δ 8,09-8,04 (m, 2H), 7,99 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,72

	(s, 1H), 3,87-3,82 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,33-3,26 (m, 4H), 3,13 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,77-2,68 (m, 6H), 1,83-1,75 (m, 2H)
37	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 545,4. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, хлороформ-d): δ 8,07 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,99 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,77-7,72 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,72 (s, 1H), 3,93-3,84 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,55 (dd, J = 8,5, 6,0 Гц, 1H), 3,27 (t, J = 5,1 Гц, 4H), 3,13 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,69-2,58 (m, 4H), 2,46-2,41 (m, 1H), 2,05 (dtd, J = 12,5, 7,6, 5,3 Гц, 1H), 1,72-1,63 (m, 1H)
38	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 519,4. ЯМР <sup>1</sup> H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,09 (br d, J = 8,0 Гц, 2H), 8,02 (br d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,77 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,05 (br d, J = 8,5 Гц, 2H), 6,74 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,62 (br s, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,36 (br s, 4H), 3,16 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,82-2,68 (m, 6H)
39	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 503,1. ЯМР <sup>1</sup> H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,15 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 8,05-7,98 (m, 3H), 7,84 (dt, J = 7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,76-7,69 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,72 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,34-3,28 (m, 4H), 3,15 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,81-2,71 (m, 5H), 1,13 (d, J = 6,5 Гц, 6H)
40	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 517,3. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, хлороформ-d): δ 8,05 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 7,96-7,87 (m, 3H), 7,75 (dt, J = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,68-7,59 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,63 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,24-3,16 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,54-2,48 (m, 4H), 2,09 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 1,76 (dt, J = 13,5, 6,7 Гц, 1H), 0,87 (d, J = 6,7 Гц, 6H)

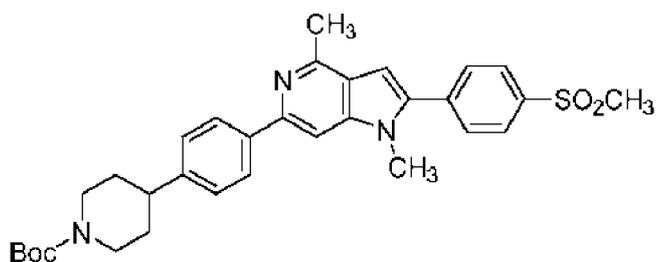
**Пример 41**

3-(4-(4-(1,4-Диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-6-ил) фенил)пиперидин-1-ил)пропан-1-ол



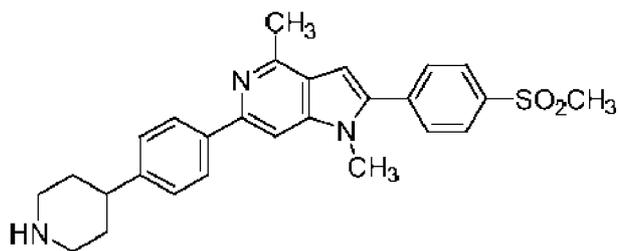
(41)

Стадия 1. Трет-бутил-4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-6-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат



Смесь, содержащую 6-хлор-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин (180 мг, 0,538 ммоль), трет-бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат (пример 11, стадия 5) (250 мг, 0,645 ммоль), метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (XPhos-Pd-G3) (45,5 мг, 0,054 ммоль) и трехосновный фосфат калия (0,941 мл, 1,882 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл), дегазировали и нагревали в закрытой ампуле при температуре 85°C в течение 18 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом (120 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат промывали, используя насыщенный водный раствор хлорида натрия (25 мл) и высушивали над безводным сульфатом магния. Указанное в заголовке промежуточное соединение (196 мг, 0,350 ммоль, выход 65,1%) был выделен в виде бежевого твердого вещества с применением хроматографа ISCO (40 г силикагеля, 40-85% этилацетат/гексан). ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 560,4. ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, хлороформ-d): δ 8,07 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 8,00 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,75 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 6,73 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 4,26 (br s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,89-2,65 (m, 3H), 2,84 (s, 3H), 1,87 (br d, J = 12,3 Гц, 2H), 1,75-1,61 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

Стадия 2. 1,4-Диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин



К раствору, содержащему трет-бутил-4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат (194 мг, 0,347 ммоль) в дихлорметане (8 мл), при температуре 0°C добавляли TFA (8 мл, 104 ммоль) в течение 2 минут. Смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 30 минут и затем концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток нейтрализовали, используя насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub>, и экстрагировали дихлорметаном (4 раза). Объединенный экстракт высушивали над безводным сульфатом

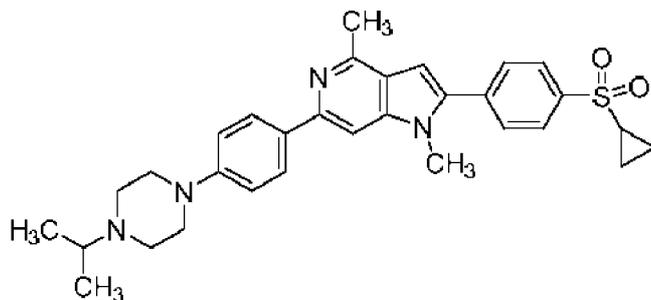
натрия. В результате удаления растворителя при пониженном давлении получали указанное в заголовке промежуточное соединение (168 мг, 0,366 ммоль, выход 105%) в виде бежевого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 460,4.

Стадия 3. 3-(4-(4-(1,4-Диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)фенил)пиперидин-1-ил)пропан-1-ол

Смесь, содержащую 1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(4-(пиперидин-4-ил) фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин (30 мг, 0,065 ммоль), 3-бромпропан-1-ол (18,14 мг, 0,131 ммоль) и карбонат калия (18,04 мг, 0,131 ммоль) в диметилформамиде (0,5 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 36 часов. Смесь разбавляли этилацетатом (5 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток разбавляли метанолом и впрыскивали в препаративный хроматограф ВЭЖХ. Соответствующие фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении, подщелачивали, используя насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub>, и экстрагировали дихлорметаном (4 раза). Объединенный экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия. В результате удаления растворителя при пониженном давлении получали указанное в заголовке соединение (1,5 мг, 2,81 мкмоль, выход 4,31%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 518,5.

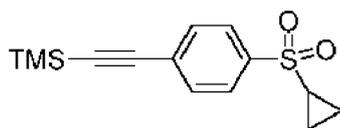
**Пример 42**

2-(4-(Циклопропилсульфонил)фенил)-6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-1H-пирроло[3,2-с]пиридин



(42)

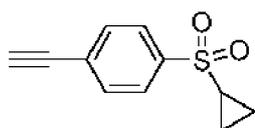
Стадия 1. ((4-(Циклопропилсульфонил)фенил)этинил)триметилсилан



Смесь, содержащую 1-бром-4-(циклопропилсульфонил)бензол (1,0 г, 3,83 ммоль), хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,054 г, 0,077 ммоль), йодид меди(I) (0,036 г, 0,191 ммоль) и триэтиламин (2,85 мл, 20,46 ммоль) в диметилформамиде (3,8 мл), барботировали азотом в течение 5 минут, прежде чем добавляли этинилтриметилсилан (1,060 мл, 7,66 ммоль). Реакционную ампулу запаивали и нагревали при температуре 90°C

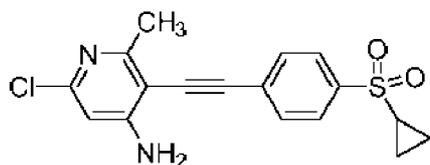
в течение 18 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли этилацетатом (300 мл), промывали водой (100 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с применением хроматографа ISCO (80 г силикагеля, 0-60% гексан/этилацетат) и получали указанное в заголовке промежуточное соединение (1,06 г, 3,81 ммоль, выход 99%) в виде светлокоричневого твердого вещества. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, хлороформ-d):  $\delta$  7,63 (d,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 7,44-7,39 (m, 2H), 2,24 (tt,  $J = 8,0, 4,7$  Гц, 1H), 1,18-1,11 (m, 2H), 0,88-0,79 (m, 2H), 0,07 (s, 9H).

Стадия 2. 1-(Циклопропилсульфонил)-4-этинилбензол



К смеси, содержащей ((4-(циклопропилсульфонил)фенил)этинил)триметилсилан (1,06 г, 3,81 ммоль) в метаноле (50 мл), добавляли карбонат калия (52,0 мг, 0,376 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,25 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли дихлорметаном (400 мл), промывали водой (100 мл) и высушивали над безводным сульфатом магния. В результате удаления растворителя при пониженном давлении получали указанное в заголовке промежуточное соединение (0,77 г, 3,73 ммоль, выход 98%) в виде светлокоричневого твердого вещества. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, хлороформ-d):  $\delta$  7,98-7,82 (m, 2H), 7,76-7,61 (m, 2H), 2,50 (tt,  $J = 8,0, 4,8$  Гц, 1H), 1,63 (s, 1H), 1,49-1,34 (m, 2H), 1,18-1,02 (m, 2H).

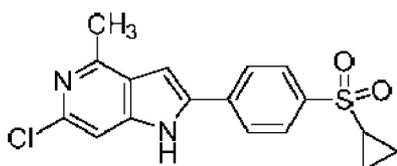
Стадия 3. 3-((4-(Циклопропилсульфонил)фенил)этинил)-2,6-диметилпиридин-4-амин



В процессе перемешивания в раствор, содержащий 6-хлор-3-йод-2-метилпиридин-4-амин (пример 11, стадия 1) (0,4 г, 1,490 ммоль) в диметилформамиде (6 мл), добавляли 1-(циклопропилсульфонил)-4-этинилбензол (0,369 г, 1,79 ммоль), дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,105 г, 0,149 ммоль), йодид меди(I) (0,028 г, 0,149 ммоль) и триэтиламин (0,623 мл, 4,47 ммоль). Полученную в результате смесь дегазировали азотом, а затем нагревали при температуре 100°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали

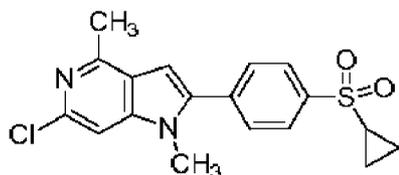
этилацетатом (3 × 80 мл). Объединенный экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с применением хроматографа ISCO (80 г силикагеля, 0-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) и получали указанное в заголовке промежуточное соединение (267 мг, 0,770 ммоль, выход 51,7%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 347,0.

Стадия 4. 6-Хлор-2-(4-(циклопропилсульфонил)фенил)-4-метил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин



В процессе перемешивания в раствор, содержащий 6-хлор-3-((4-(циклопропилсульфонил)фенил)этинил)-2-метилпиридин-4-амин (267 мг, 0,770 ммоль) в диметилформамиде (2,9 мл), при комнатной температуре добавляли трет-бутоксид калия (259 мг, 2,309 ммоль) в виде одной порции. Смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 60 мл). Объединенный экстракт промывали, используя насыщенный водный раствор хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента смесь этилацетата и петролейного эфира в соотношении 1:1, и получали указанное в заголовке промежуточное соединение (187 мг, 0,539 ммоль, выход 70,0%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 346,7. ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, хлороформ-d): δ 9,65 (br s, 1H), 7,90-7,83 (m, 2H), 7,81-7,73 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,91 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,44 (tt, J = 8,0, 4,8 Гц, 1H), 1,39-1,26 (m, 2H), 1,08-0,96 (m, 2H).

Стадия 5. 6-Хлор-2-(4-(циклопропилсульфонил)фенил)-1,4-диметил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин



К раствору, содержащему 6-хлор-2-(4-(циклопропилсульфонил)фенил)-4-метил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (187 мг, 0,539 ммоль) и йодметан (0,084 мл, 1,348 ммоль) в диметилформамиде (6 мл), при температуре 0°C добавляли гидрид натрия (масляная дисперсия 60%) (53,9 мг, 1,348 ммоль) в виде одной порции. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем гасили, используя уксусную кислоту

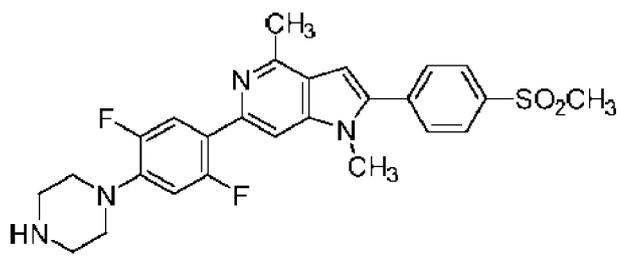
(0,154 мл, 2,70 ммоль). Полученную в результате смесь концентрировали при пониженном давлении почти досуха. Остаток разбавляли этилацетатом (120 мл), промывали, используя насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 25$  мл), высушивали над безводным сульфатом магния, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток вводили в хроматограф ISCO (24 г силикагеля, 0-100% гексан/этилацетат)) и получали указанное в заголовке промежуточное соединение (136 мг, 0,378 ммоль, выход 70%) в виде бежевого твердого вещества. ЖХ-МС (M+N)<sup>+</sup> = 361,0. ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, хлороформ-d):  $\delta$  7,95 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,63 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,46 (tt, J = 8,0, 4,7 Гц, 1H), 1,39-1,31 (m, 2H), 1,07-0,99 (m, 2H).

Стадия 6. 2-(4-(Циклопропилсульфонил)фенил)-6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин

Смесь, содержащую 6-хлор-2-(4-(циклопропилсульфонил)фенил)-1,4-диметил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин (25,4 мг, 0,070 ммоль), 1-изопропил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин (48 мг, 0,145 ммоль), метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (XPhos-Pd-G3) (11 мг, 0,013 ммоль) и трехосновный фосфат калия (0,123 мл, 0,246 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл), дегазировали и нагревали в закрытой ампуле при температуре 85°C в течение 18 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли метанолом, фильтровали через акродиск, и впрыскивали в препаративный хроматограф ВЭЖХ. Соответствующие фракции концентрировали при пониженном давлении, подщелачивали раствором 1 N NaOH, и экстрагировали дихлорметаном ( $3 \times 40$  мл). Объединенный экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия. В результате удаления растворителя при пониженном давлении получали указанное в заголовке соединение (9,01 мг, 0,016 ммоль, выход 22,75%) в виде бежевого твердого вещества. ЖХ-МС (M+N)<sup>+</sup> = 529,1. ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, хлороформ-d):  $\delta$  7,93 (dd, J = 12,8, 8,7 Гц, 4H), 7,65 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,96 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 6,64 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,26-3,19 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,69-2,63 (m, 5H), 2,51-2,42 (m, 1H), 1,37-1,32 (m, 2H), 1,07-1,01 (m, 8H).

**Пример 43**

6-(2,5-Дифтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-c]пиридин

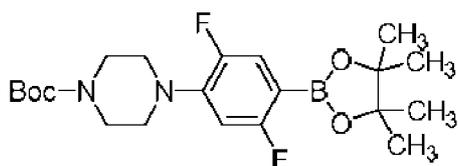


Стадия 1. Трет-бутил-4-(4-бром-2,5-дифторфенил)пиперазин-1-карбоксилат



К раствору, содержащему трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (1,0 г, 5,37 ммоль) в толуоле (10 мл), при комнатной температуре добавляли 1-бром-2,5-дифтор-4-йодбензол (1,71 г, 5,37 ммоль), NaOtBu (1,03 г, 10,74 ммоль), BINAP (0,67 г, 1,07 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,49 г, 0,54 ммоль). Полученную в результате смесь дегазировали три раза азотом и перемешивали при температуре 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом (200 мл), промывали водой (200 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия. После того, как растворитель был удален при пониженном давлении, остаток очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем, используя смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 20/1 в качестве элюента, и получали указанное в заголовке промежуточное соединение (1,6 г, выход 79%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 320,9.

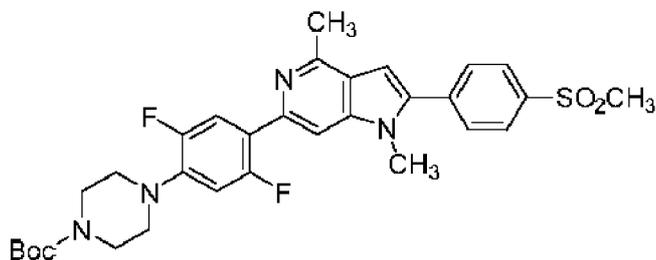
Стадия 2. Трет-бутил-4-(2,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат



К раствору, содержащему трет-бутил-4-(4-бром-2,5-дифтор-фенил)пиперазин-1-карбоксилат (1,6 г, 4,24 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл), добавляли бис(пинаколато)дибор (2,15 г, 8,48 ммоль), KOAc (1,25 г, 12,72 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,31 г, 0,42 ммоль). Полученную в результате смесь дегазировали три раза азотом и перемешивали при температуре 90°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем, используя смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 10/1 в качестве элюента, и получали указанное в заголовке промежуточное соединение (1,522 г, выход 78%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 425,4. ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, хлороформ-

d):  $\delta$  7,50-7,29 (m, 1H), 6,69-6,43 (m, 1H), 3,64-3,55 (m, 4H), 3,15-3,05 (m, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,23 (s, 12H).

Стадия 3. Трет-бутил-4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2,5-дифторфенил)пиперазин-1-карбоксилат



Смесь, содержащую 6-хлор-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин (пример 11, стадия 5) (75 мг, 0,224 ммоль), трет-бутил-4-(2,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (119 мг, 0,280 ммоль), метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (XPhos-Pd-G3) (18,96 мг, 0,022 ммоль) и трехосновный фосфат калия (0,392 мл, 0,784 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл), дегазировали и нагревали в закрытой ампуле при температуре 85°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали, используя насыщенный водный раствор хлорида натрия (10 мл), и высушивали над безводным сульфатом магния. Указанное в заголовке промежуточное соединение (87 мг, 0,146 ммоль, выход 65,1%) было выделено в виде желтого твердого вещества с применением хроматографа ISCO (40 г силикагеля, 30-80% этилацетат/гексан). ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 597,4.

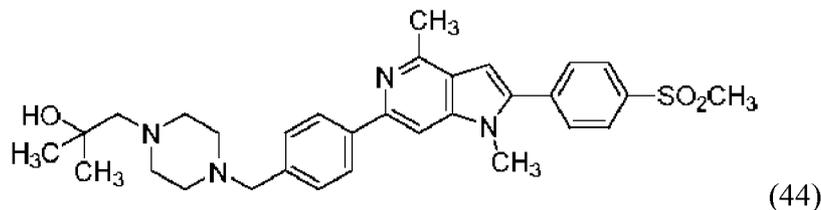
Стадия 4. 6-(2,5-Дифтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин

К раствору, содержащему трет-бутил-4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2,5-дифторфенил)пиперазин-1-карбоксилат (87 мг, 0,146 ммоль) в дихлорметане (2 мл), при температуре 0°C добавляли TFA (2 мл, 26,0 ммоль) в течение 2 минут. Смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 40 минут и затем концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток нейтрализовали, используя насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> (10 мл), и экстрагировали дихлорметаном (4 × 30 мл). Объединенный экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия. В результате удаления растворителя при пониженном давлении получали указанный в заголовке продукт (55 мг, 0,107 ммоль, выход 73,7%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 497,1. ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-

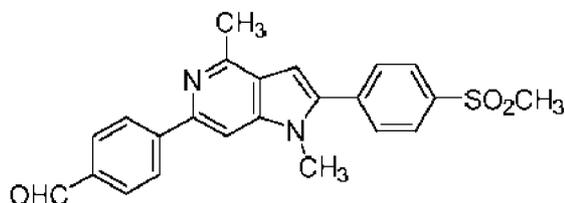
d<sub>6</sub>): δ 8,08 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,95 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,88 (dd, J = 14,5, 7,4 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,01-6,92 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,09 (br dd, J = 5,9, 3,5 Гц, 4H), 2,99-2,91 (m, 4H), 2,74 (s, 3H).

#### Пример 44

1-(4-(4-(1,4-Диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил) бензил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



Стадия 1. 4-(1,4-Диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)бензальдегид



Смесь, содержащую 6-хлор-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин (пример 11, стадия 5) (160 мг, 0,478 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид (150 мг, 0,645 ммоль), метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (XPhos-Pd-G3, 40,4 мг, 0,048 ммоль) и трехосновный фосфат калия (0,836 мл, 1,673 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл), дегазировали и нагревали в закрытой ампуле при температуре 90°C в течение 7,5 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом (120 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат промывали, используя насыщенный водный раствор хлорида натрия (25 мл) и высушивали над безводным сульфатом магния. Указанное в заголовке промежуточное соединение (150 мг, 0,371 ммоль, выход 78%) было выделено в виде бледно-желтого твердого вещества с применением хроматографа ISCO (40 г силикагеля, 45-100% этилацетат/гексан). ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 405,0. ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,07 (s, 1H), 8,48 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 8,06-7,95 (m, 4H), 7,01 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,78 (s, 3H).

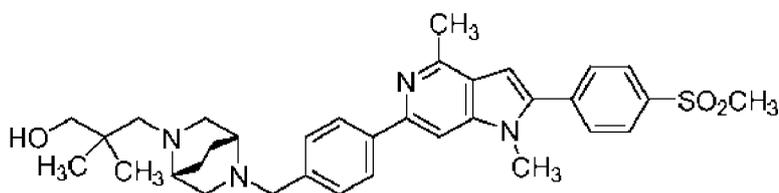
Стадия 2. 1-(4-(4-(1,4-Диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)бензил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол

К смеси, содержащей 4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)бензальдегид (30 мг, 0,074 ммоль), 2-метил-1-(пиперазин-1-

ил)пропан-2-ол (35,2 мг, 0,223 ммоль), сульфат магния (179 мг, 1,483 ммоль) и уксусную кислоту (0,042 мл, 0,742 ммоль) в диметилформамиде (1,2 мл), при комнатной температуре добавляли триацетоксиборогидрид натрия (62,9 мг, 0,297 ммоль) в виде одной порции. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Гетерогенную смесь разбавляли этилацетатом (5 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток растворяли в метаноле и впрыскивали в препаративный хроматограф ВЭЖХ. Соответствующие фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении, подщелачивали, используя раствор 1 N NaOH, и экстрагировали дихлорметаном (4 × 35 мл). Объединенный экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия. В результате удаления растворителя при пониженном давлении получали указанное в заголовке соединение (12,5 мг, 0,022 ммоль, выход 30,2%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 547,3. ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,10 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 8,04 (br d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,80-7,75 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,72-3,56 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,81-2,49 (m, 7H), 2,37 (br s, 2H), 1,19 (br s, 6H).

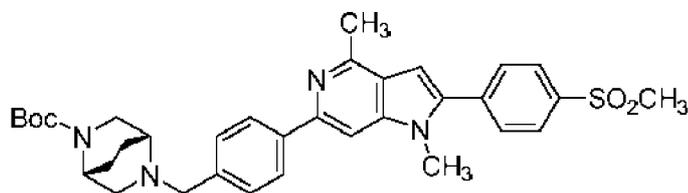
#### Пример 45

3-((1R,4R)-5-(4-(1,4-Диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)бензил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)-2,2-диметилпропан-1-ол



(45)

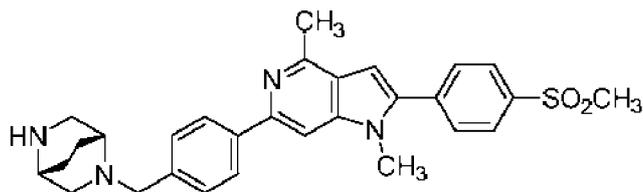
Стадия 1. Трет-бутил-(1R,4R)-5-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)бензил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат



К смеси, содержащей 4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)бензальдегид (пример 44, стадия 1) (40 мг, 0,099 ммоль), трет-бутил-(1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (50,4 мг, 0,237 ммоль), сульфат магния (238 мг, 1,978 ммоль) и уксусную кислоту (0,057 мл, 0,989 ммоль) в диметилформамиде (2 мл), при комнатной температуре добавляли триацетоксиборогидрид натрия (84 мг, 0,396 ммоль) в виде одной порции. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Гетерогенную смесь разбавляли этилацетатом (5 мл) и

фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток растворяли в этилацетате (60 мл), промывали, используя насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 15$  мл), и высушивали над безводным сульфатом магния. Указанное в заголовке промежуточное соединение (36 мг, 0,060 ммоль, выход 60,6%) было выделено в виде белого твердого вещества с применением хроматографа ISCO (24 г силикагеля, 40-100% этилацетат/гексан). ЖХ-МС  $(\text{M}+\text{H})^+ = 601,5$ .

Стадия 2. (1R,4R)-2-(4-(1,4-Диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)бензил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан

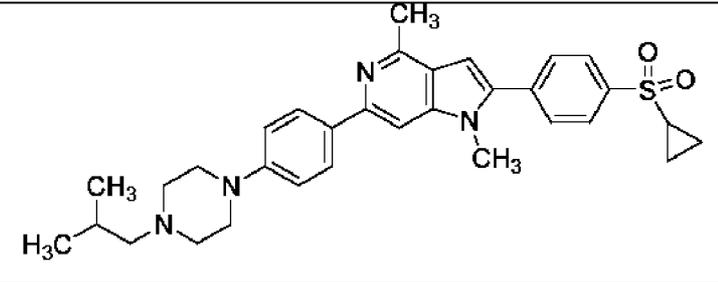
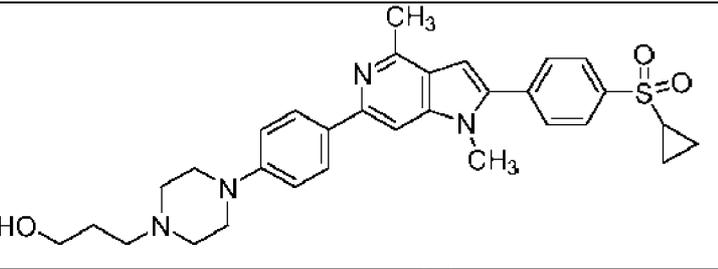
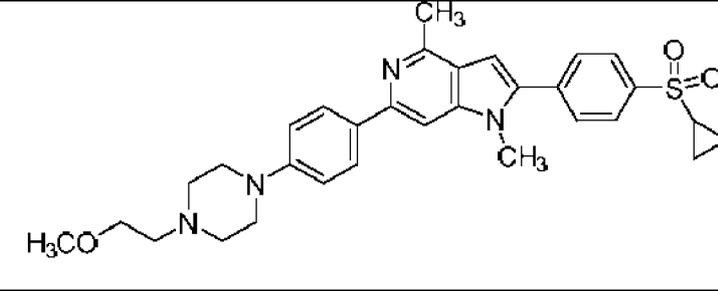
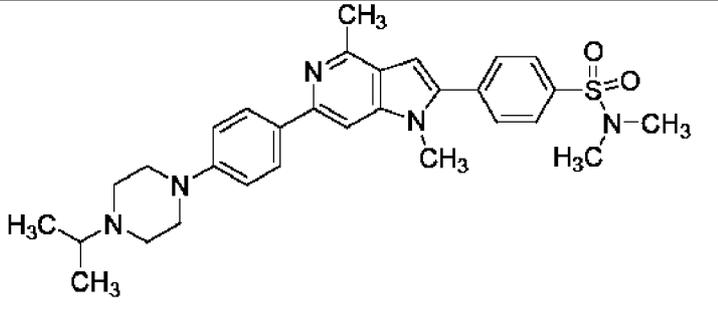


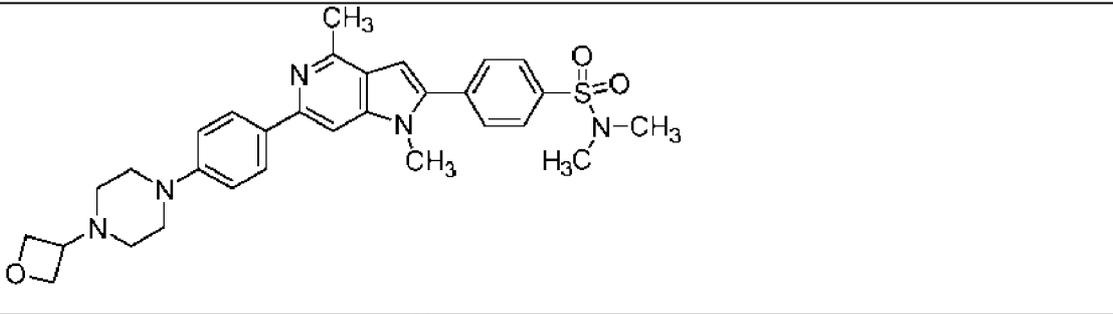
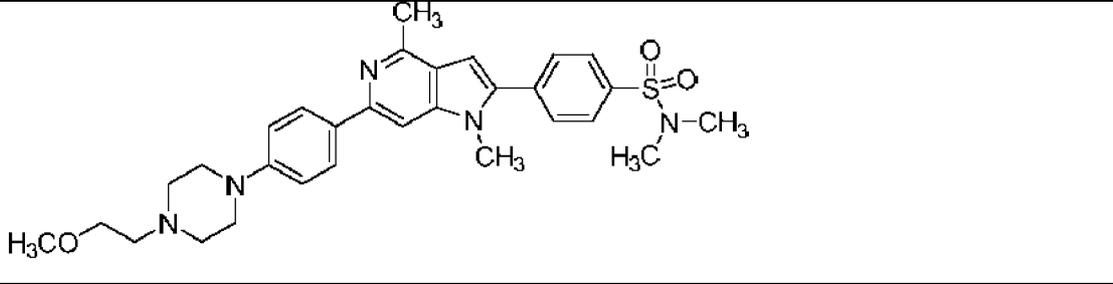
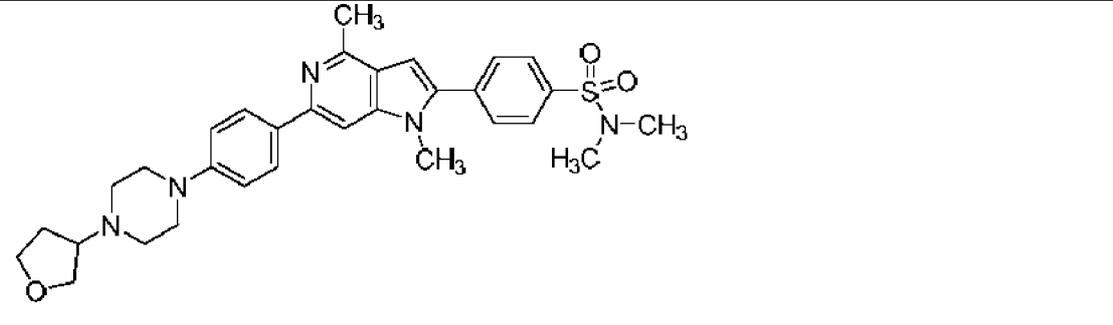
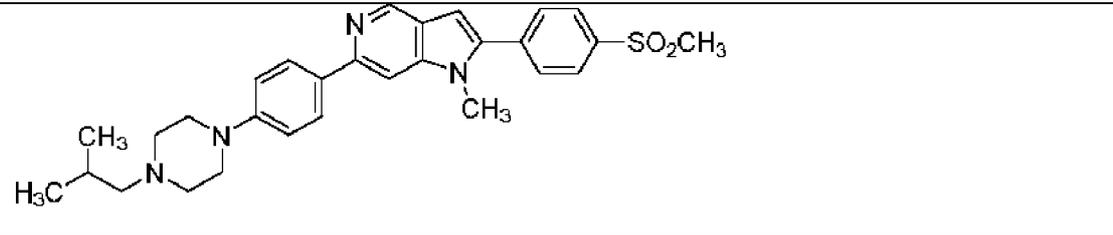
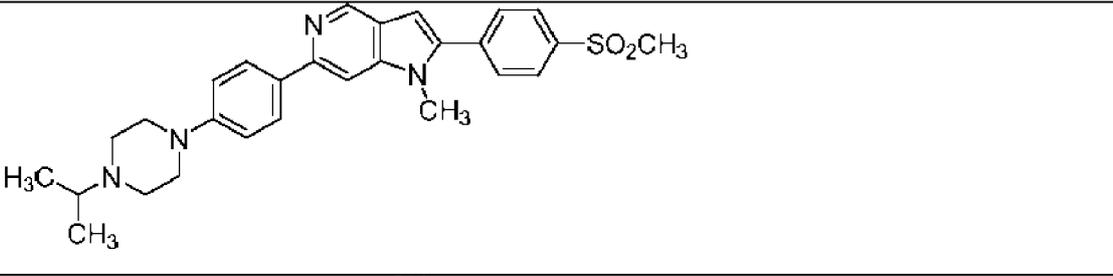
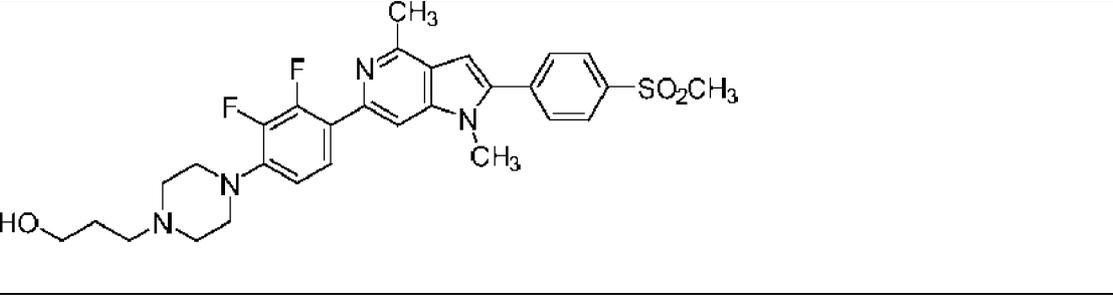
К раствору, содержащему трет-бутил-(1R,4R)-5-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)бензил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (36 мг, 0,060 ммоль) в дихлорметане (2 мл), при температуре  $0^\circ\text{C}$  добавляли TFA (2 мл, 26,0 ммоль) в течение 1 минуты. Смесь перемешивали при температуре  $0^\circ\text{C}$  в течение 1,5 часов и затем концентрировали при пониженном давлении досуха. В остаток добавляли насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (6 мл), и смесь экстрагировали дихлорметаном ( $4 \times 30$  мл). Объединенный экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия. В результате удаления растворителя при пониженном давлении получали указанное в заголовке промежуточное соединение (30 мг, 0,060 ммоль, выход 100%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС  $(\text{M}+\text{H})^+ = 501,2$ .

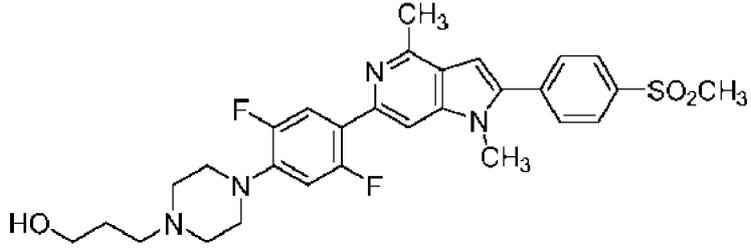
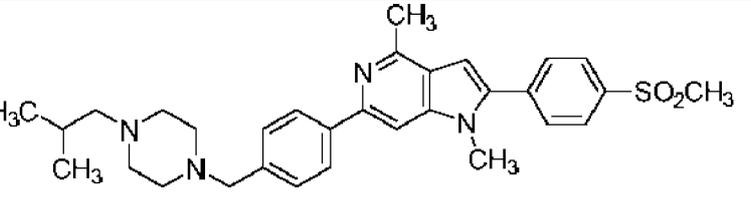
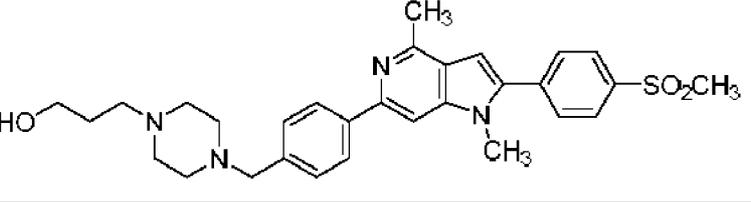
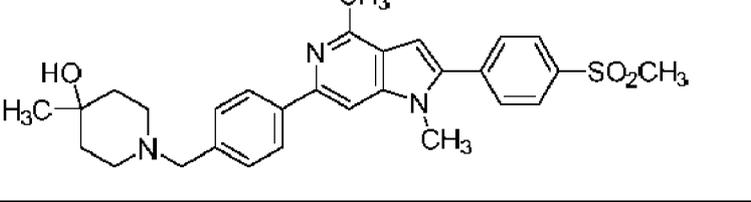
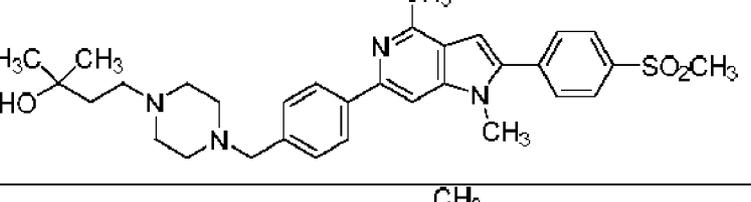
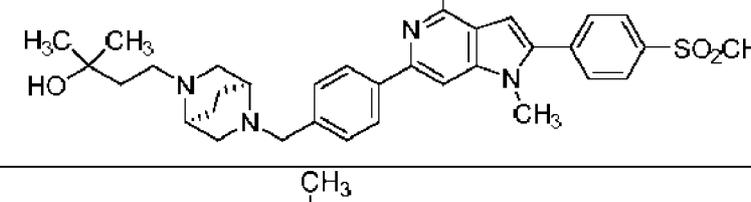
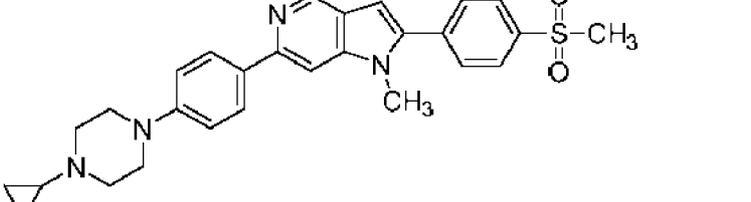
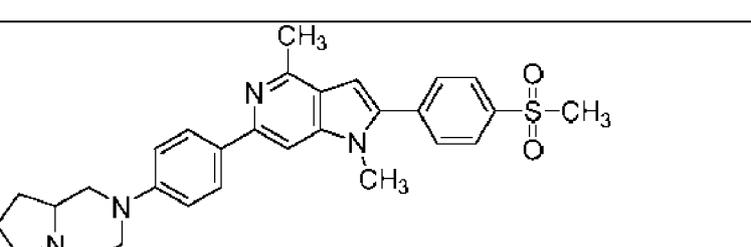
Стадия 3. 3-((1R,4R)-5-(4-(1,4-Диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)бензил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)-2,2-диметилпропан-1-ол

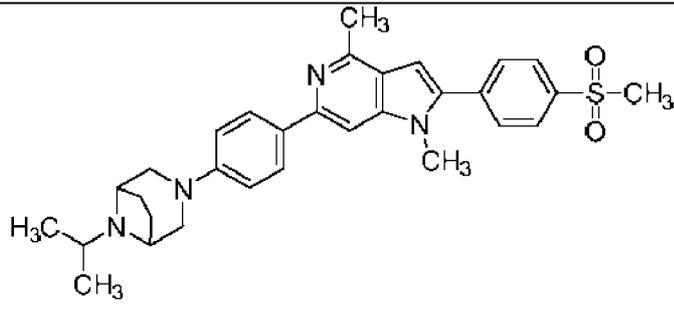
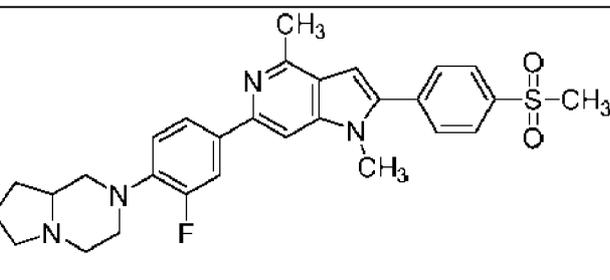
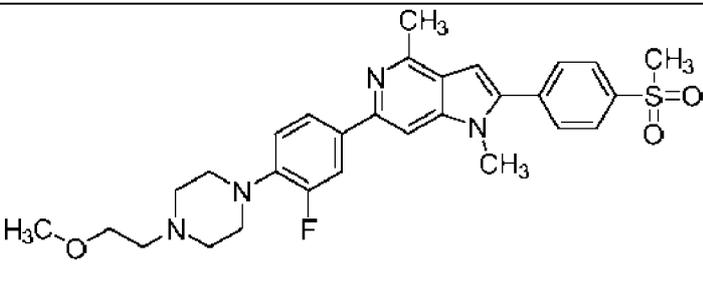
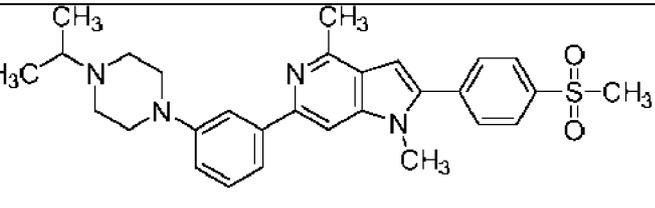
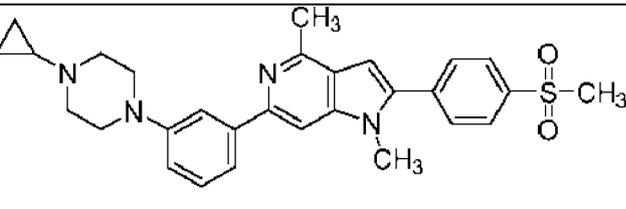
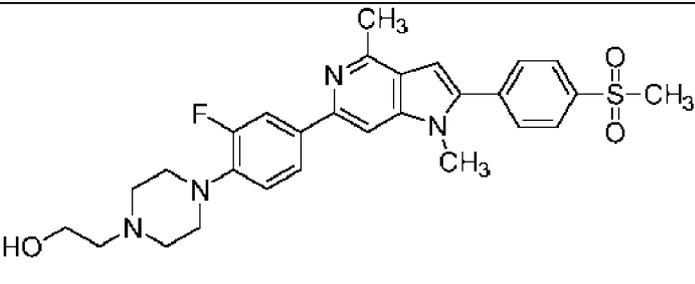
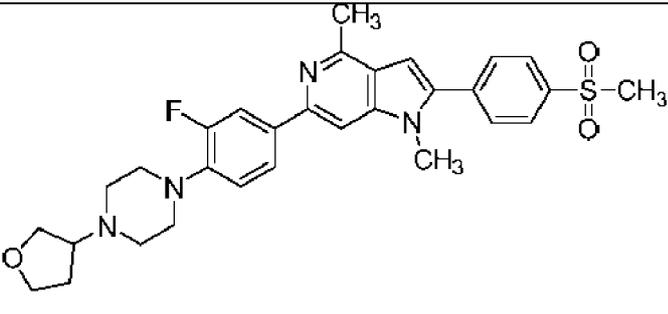
К смеси, содержащей (1R,4R)-2-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)бензил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан (30 мг, 0,060 ммоль), 3-гидрокси-2,2-диметилпропаналь (21,42 мг, 0,210 ммоль), сульфат магния (144 мг, 1,198 ммоль) и уксусную кислоту (0,034 мл, 0,599 ммоль) в диметилформамиде (1,2 мл), при комнатной температуре добавляли триацетоксиборогидрид натрия (57,1 мг, 0,270 ммоль) в виде одной порции. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Гетерогенную смесь разбавляли этилацетатом (5 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток растворяли в метаноле и впрыскивали в препаративный хроматограф ВЭЖХ. Соответствующие фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении, подщелачивали, используя

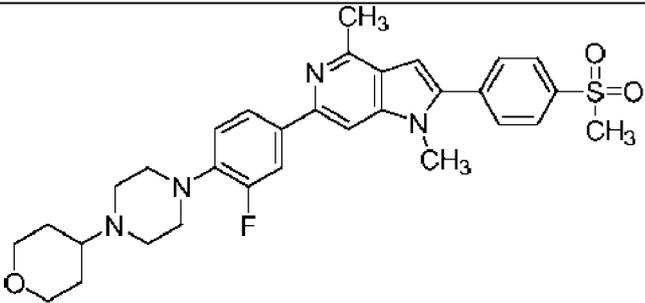
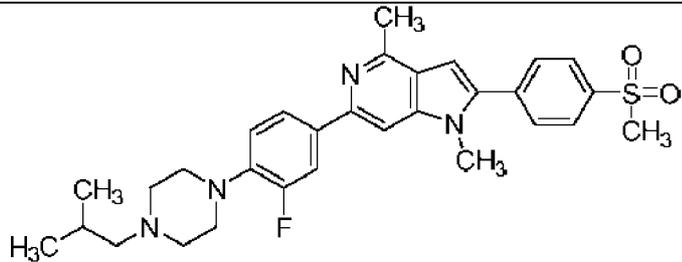
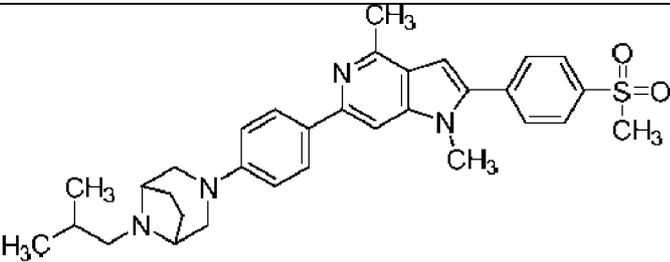
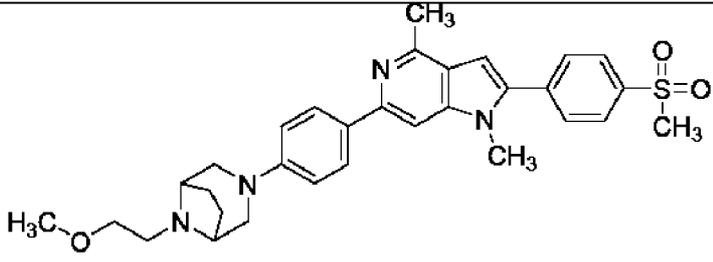
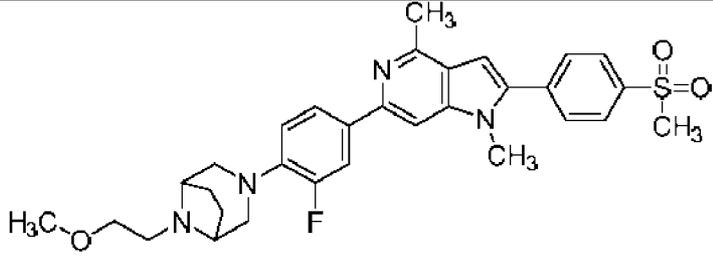
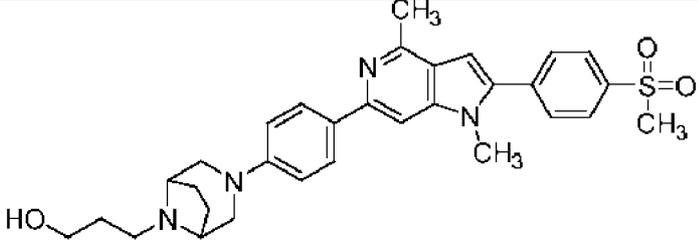
раствор 1 N NaOH, и экстрагировали дихлорметаном (4 × 35 мл). Объединенный экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия. В результате удаления растворителя при пониженном давлении получали указанное в заголовке соединение (5 мг, 8,35 мкмоль, выход 13,94%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 587,2. ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, хлороформ-d): δ 8,08 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 8,02 (br d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,78-7,72 (m, 2H), 7,52 (s, 3H), 6,74 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,10-2,91 (m, 2H), 2,86-2,59 (m, 8H), 2,14-1,92 (m, 2H), 1,84-1,50 (m, 5H), 0,96 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).

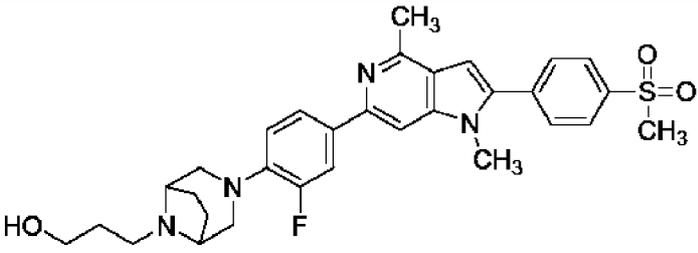
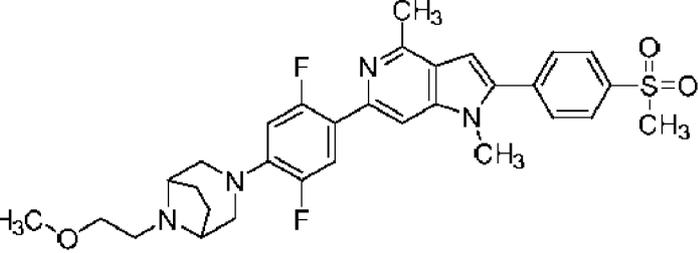
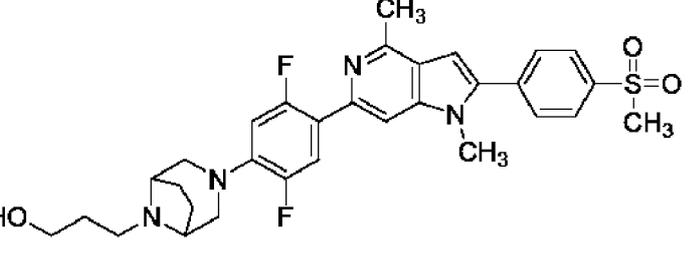
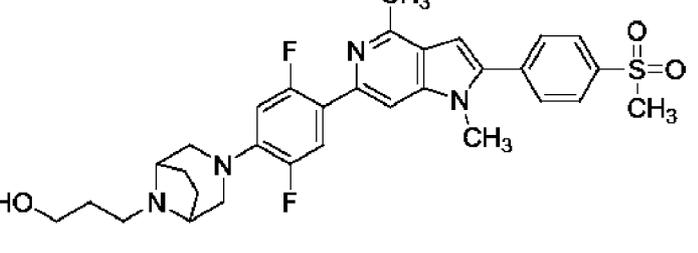
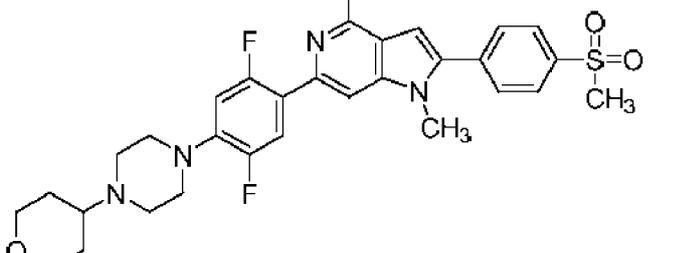
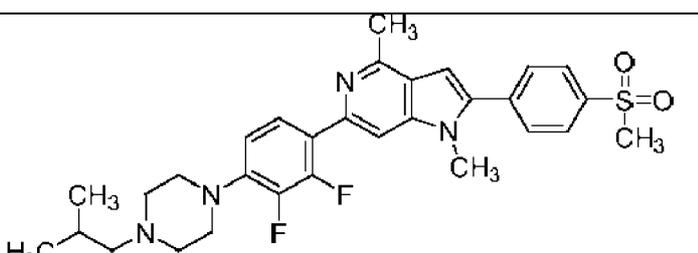
Номер примера	Структура
46	
47	
48	
49	

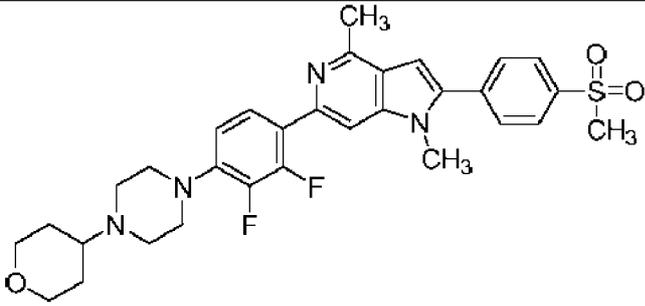
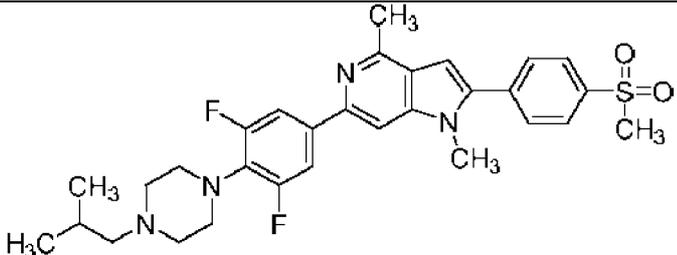
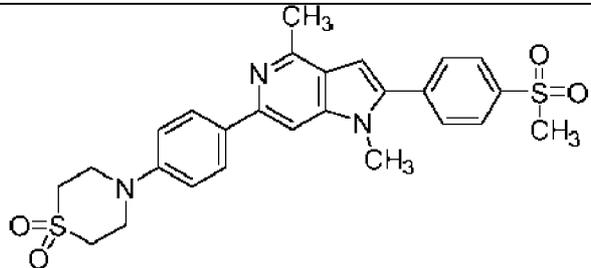
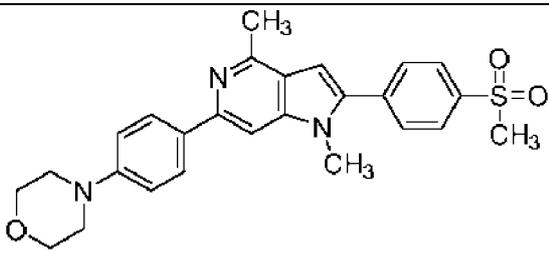
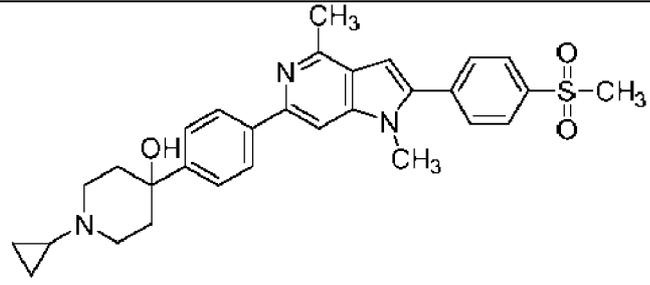
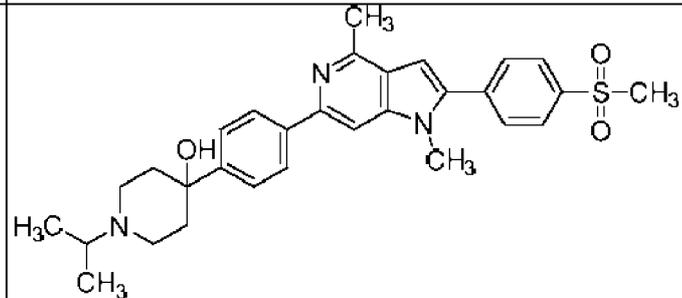
50	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)c1ccc(cc1)c2c(C)n(C)c3cc(ccn32)c4ccc(cc4)N5CCN(C6OCC6)CC5</chem>
51	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)c1ccc(cc1)c2c(C)n(C)c3cc(ccn32)c4ccc(cc4)N5CCN(C6OCCOC6)CC5</chem>
52	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)c1ccc(cc1)c2c(C)n(C)c3cc(ccn32)c4ccc(cc4)N5CCN(C6OCCO5)CC5</chem>
53	 <chem>CC(C)CN(C)C1CCN(C2=CC=CC=C2c3c(C)n(C)c4cc(ccn43)C5=CC=C(C5)S(=O)(=O)C)CC1</chem>
54	 <chem>CC(C)CN(C)C1CCN(C2=CC=CC=C2c3c(C)n(C)c4cc(ccn43)C5=CC=C(C5)S(=O)(=O)C)CC1</chem>
55	 <chem>CCN(C)S(=O)(=O)c1ccc(cc1)c2c(C)n(C)c3cc(ccn32)c4ccc(cc4)c5cc(F)c(F)cc5N6CCN(C7OCCCC7)CC6</chem>

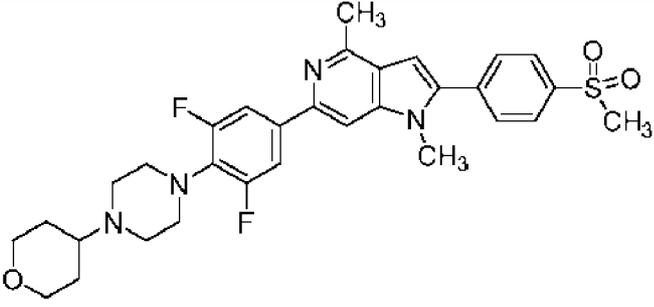
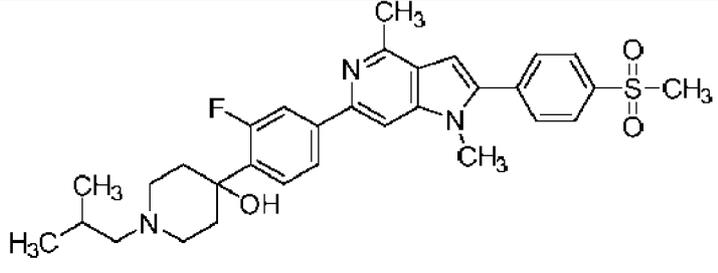
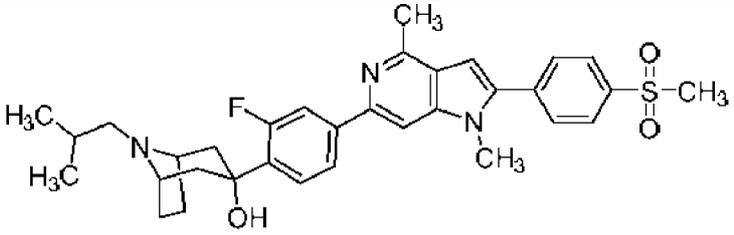
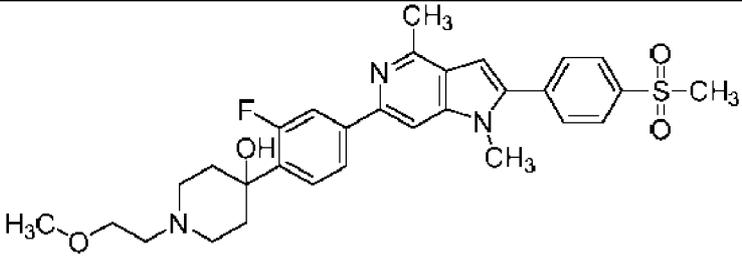
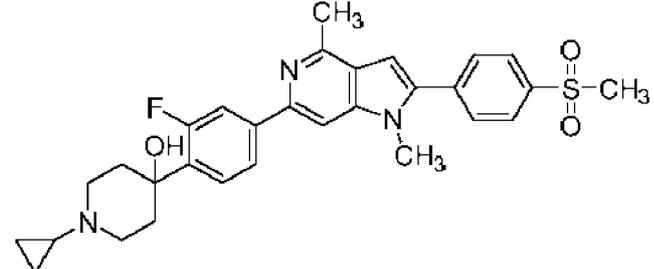
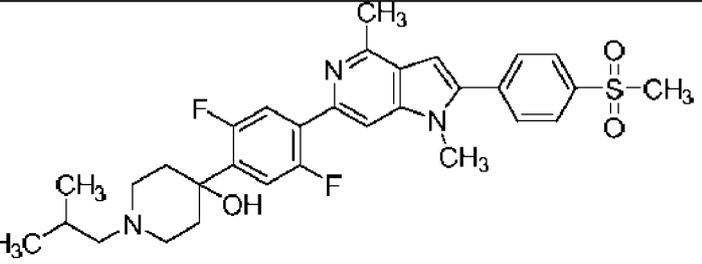
56	 <chem>CC1=CN(C)C=C(C2=CC=C(C=C2)S(=O)(=O)C)C3=CC=C(C=C3)C(F)=C(C(F)=C)N4CCN(CCCO)CC4</chem>
57	 <chem>CC1=CN(C)C=C(C2=CC=C(C=C2)S(=O)(=O)C)C3=CC=C(C=C3)C4=CC=CC=C4CN5CCN(CCC(C)C)CC5</chem>
58	 <chem>CC1=CN(C)C=C(C2=CC=C(C=C2)S(=O)(=O)C)C3=CC=C(C=C3)C4=CC=CC=C4CN5CCN(CCCO)CC5</chem>
59	 <chem>CC1=CN(C)C=C(C2=CC=C(C=C2)S(=O)(=O)C)C3=CC=C(C=C3)C4=CC=CC=C4CN5CCN(C)CC5(C)O</chem>
60	 <chem>CC1=CN(C)C=C(C2=CC=C(C=C2)S(=O)(=O)C)C3=CC=C(C=C3)C4=CC=CC=C4CN5CCN(CCC(C)(C)O)CC5</chem>
61	 <chem>CC1=CN(C)C=C(C2=CC=C(C=C2)S(=O)(=O)C)C3=CC=C(C=C3)C4=CC=CC=C4CN5CCN(CCC(C)(C)O)CC5</chem>
62	 <chem>CC1=CN(C)C=C(C2=CC=C(C=C2)S(=O)(=O)C)C3=CC=C(C=C3)C4=CC=CC=C4CN5CCN(C)CC5C6CC6</chem>
63	 <chem>CC1=CN(C)C=C(C2=CC=C(C=C2)S(=O)(=O)C)C3=CC=C(C=C3)C4=CC=CC=C4CN5CCN(C)CC5</chem>

64	 <chem>CC(C)N1CCNCC1c2ccc(cc2)c3c[nH]c4c3CSC(=O)C</chem>
65	 <chem>Cc1c[nH]c2c1CSC(=O)C2c3ccc(cc3)N4CCNCC4F</chem>
66	 <chem>COCCN1CCNCC1c2ccc(cc2)c3c[nH]c4c3CSC(=O)C4F</chem>
67	 <chem>CC(C)N1CCNCC1c2ccc(cc2)c3c[nH]c4c3CSC(=O)C</chem>
68	 <chem>Cc1c[nH]c2c1CSC(=O)C2c3ccc(cc3)N4CCN(C4)C5CC5</chem>
69	 <chem>Cc1c[nH]c2c1CSC(=O)C2c3ccc(cc3)N4CCNCC4FCCO</chem>
70	 <chem>Cc1c[nH]c2c1CSC(=O)C2c3ccc(cc3)N4CCN(C4)C5CCOC5F</chem>

71	 <chem>Cc1nc2c(c1n(C)c2)C3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)C.CC1=CC=C(C=C1)N2CCN(C2)C3=CC=C(C=C3)F.N4CCOCC4</chem>
72	 <chem>Cc1nc2c(c1n(C)c2)C3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)C.CC1=CC=C(C=C1)N2CCN(C2)C3=CC=C(C=C3)F.CC(C)CC</chem>
73	 <chem>Cc1nc2c(c1n(C)c2)C3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)C.CC1=CC=C(C=C1)N2CCN(C2)C3=CC=C(C=C3)F.CC12CCN1C3CC2C3</chem>
74	 <chem>Cc1nc2c(c1n(C)c2)C3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)C.CC1=CC=C(C=C1)N2CCN(C2)C3=CC=C(C=C3)OC.CC12CCN1C3CC2C3</chem>
75	 <chem>Cc1nc2c(c1n(C)c2)C3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)C.CC1=CC=C(C=C1)N2CCN(C2)C3=CC=C(C=C3)F.CC12CCN1C3CC2C3</chem>
76	 <chem>Cc1nc2c(c1n(C)c2)C3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)C.CC1=CC=C(C=C1)N2CCN(C2)C3=CC=C(C=C3)O.CC12CCN1C3CC2C3</chem>

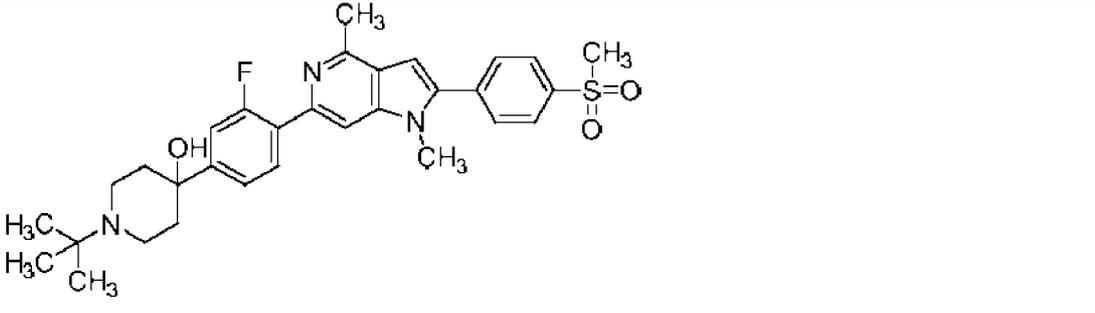
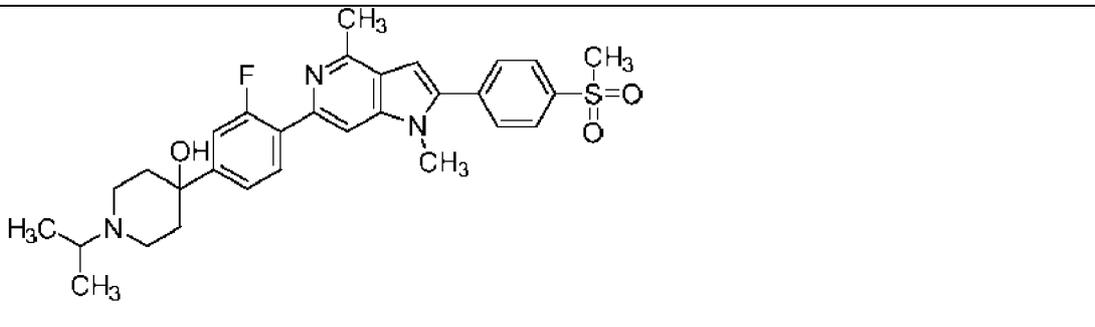
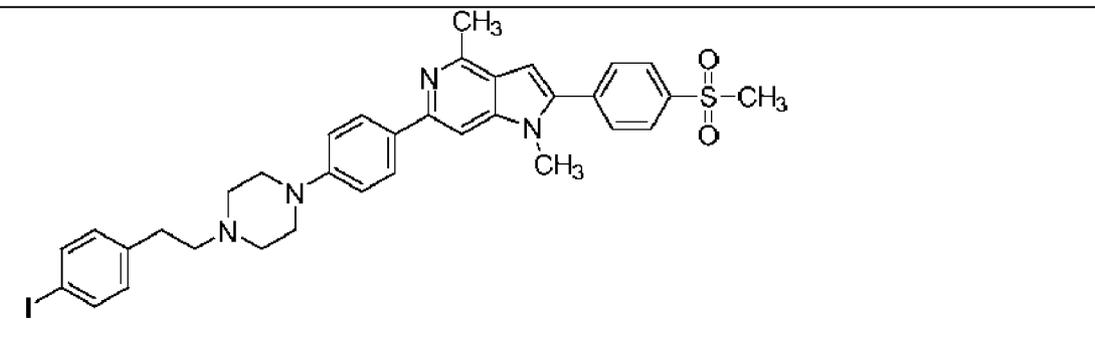
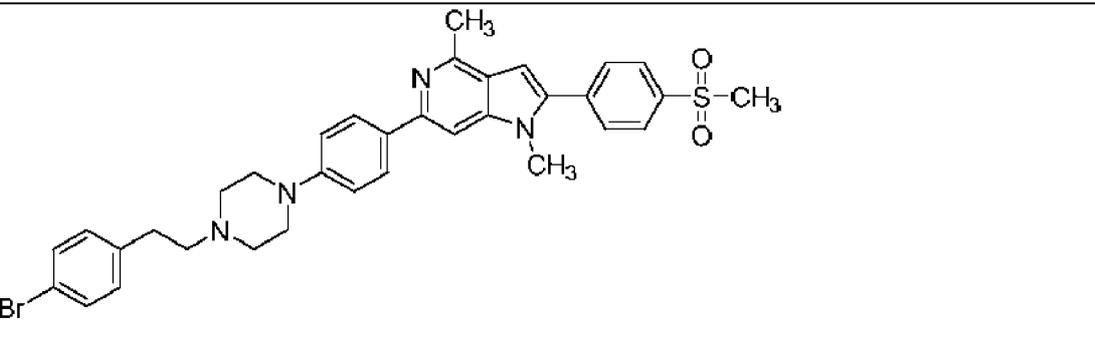
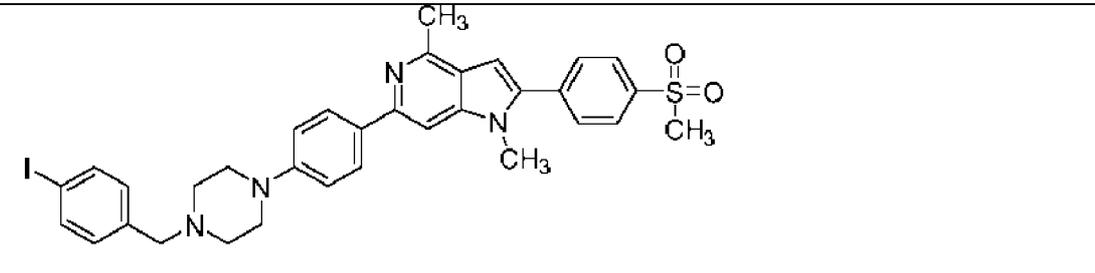
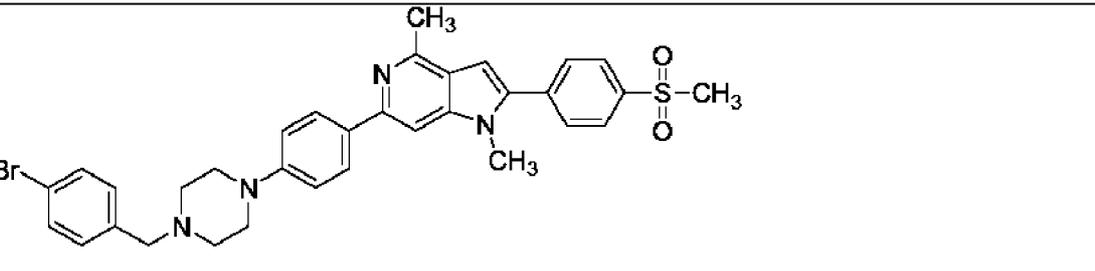
77	
78	
79	
80	
81	
82	

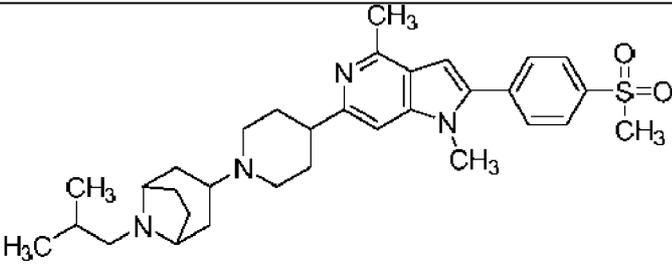
83	 <chem>Cc1nc2c(nc1C)c3ccc(cc32)C4=CC=C(C=C4)S(=O)(=O)C</chem> <chem>C1CCN(C1)C2=CC=C(C=C2)N3CCN(C3)C4=CC(=CC=C4)F</chem>
84	 <chem>Cc1nc2c(nc1C)c3ccc(cc32)C4=CC=C(C=C4)S(=O)(=O)C</chem> <chem>CC(C)CN1CCN(C1)C2=CC=C(C=C2)F</chem>
85	 <chem>Cc1nc2c(nc1C)c3ccc(cc32)C4=CC=C(C=C4)S(=O)(=O)C</chem> <chem>O=S(=O)N1CCN(C1)C2=CC=C(C=C2)</chem>
86	 <chem>Cc1nc2c(nc1C)c3ccc(cc32)C4=CC=C(C=C4)S(=O)(=O)C</chem> <chem>C1CCN(C1)C2=CC=C(C=C2)</chem>
87	 <chem>Cc1nc2c(nc1C)c3ccc(cc32)C4=CC=C(C=C4)S(=O)(=O)C</chem> <chem>C1CCN(C1)C2=CC(O)=CC=C2</chem>
88	 <chem>Cc1nc2c(nc1C)c3ccc(cc32)C4=CC=C(C=C4)S(=O)(=O)C</chem> <chem>CC(C)CN1CC(O)C=C1</chem>

89	 <chem>CN1C=CN(C)C=C1c2ccc(cc2)S(=O)(=O)C.c3cc(F)c(cc3F)N4CCN(C5CCOCC5)CC4</chem>
90	 <chem>CN1C=CN(C)C=C1c2ccc(cc2)S(=O)(=O)C.c3cc(F)ccc3N4CCN(C5CC(O)CC5C)CC4</chem>
91	 <chem>CN1C=CN(C)C=C1c2ccc(cc2)S(=O)(=O)C.c3cc(F)ccc3N4C5C6CCN(C7CC(O)C6C5)CC4</chem>
92	 <chem>CN1C=CN(C)C=C1c2ccc(cc2)S(=O)(=O)C.c3cc(F)ccc3N4CCN(C5CCOC5)CC4</chem>
93	 <chem>CN1C=CN(C)C=C1c2ccc(cc2)S(=O)(=O)C.c3cc(F)ccc3N4CCN(C5CC6CC6)CC4</chem>
94	 <chem>CN1C=CN(C)C=C1c2ccc(cc2)S(=O)(=O)C.c3cc(F)c(cc3F)N4CCN(C5CC(O)CC5C)CC4</chem>

95	<p>Chemical structure 95: A piperidine ring substituted with a 2-methoxyethyl group and a hydroxyl group. The piperidine nitrogen is connected to a 2,4-difluorophenyl ring. This phenyl ring is further connected to a 5-methyl-1-methyl-1H-indazole ring. The indazole ring is also connected to a 4-(methylsulfonyl)phenyl ring.</p>
96	<p>Chemical structure 96: A piperidine ring substituted with a cyclopropyl group and a hydroxyl group. The piperidine nitrogen is connected to a 2,4-difluorophenyl ring. This phenyl ring is further connected to a 5-methyl-1-methyl-1H-indazole ring. The indazole ring is also connected to a 4-(methylsulfonyl)phenyl ring.</p>
97	<p>Chemical structure 97: A bicyclic piperidine ring system substituted with a hydroxyl group. The nitrogen is connected to a 2,4-difluorophenyl ring. This phenyl ring is further connected to a 5-methyl-1-methyl-1H-indazole ring. The indazole ring is also connected to a 4-(methylsulfonyl)phenyl ring.</p>
98	<p>Chemical structure 98: A bicyclic piperidine ring system substituted with a hydroxyl group. The nitrogen is connected to a 2,4-difluorophenyl ring. This phenyl ring is further connected to a 5-methyl-1-methyl-1H-indazole ring. The indazole ring is also connected to a 4-(methylsulfonyl)phenyl ring.</p>
99	<p>Chemical structure 99: A bicyclic piperidine ring system substituted with a hydroxyl group. The nitrogen is connected to a 2,4-difluorophenyl ring. This phenyl ring is further connected to a 5-methyl-1-methyl-1H-indazole ring. The indazole ring is also connected to a 4-(methylsulfonyl)phenyl ring.</p>
100	<p>Chemical structure 100: A bicyclic piperidine ring system substituted with a hydroxyl group and a methyl group on the nitrogen. The nitrogen is connected to a 2,4-difluorophenyl ring. This phenyl ring is further connected to a 5-methyl-1-methyl-1H-indazole ring. The indazole ring is also connected to a 4-(methylsulfonyl)phenyl ring.</p>
101	<p>Chemical structure 101: A bicyclic piperidine ring system substituted with a hydroxyl group and a methyl group on the nitrogen. The nitrogen is connected to a 2,4-difluorophenyl ring. This phenyl ring is further connected to a 5-methyl-1-methyl-1H-indazole ring. The indazole ring is also connected to a 4-(methylsulfonyl)phenyl ring.</p>

102	<chem>CN1[C@H]2CC[C@@H]1C[C@@H]2Oc1ccc(cc1)-c2cc(F)c3c2n(C)c3-c4ccc(cc4)S(=O)(=O)C</chem>
103	<chem>CN1[C@H]2CC[C@@H]1C[C@@H]2Oc1ccc(cc1)-c2cc(F)c3c2n(C)c3-c4ccc(cc4)S(=O)(=O)C</chem>
104	<chem>CC(C)(C)N1CC[C@@H](O)CC1c1ccc(cc1)-c2cc(F)c3c2n(C)c3-c4ccc(cc4)S(=O)(=O)C</chem>
105	<chem>CC(C)(C)N1CC[C@@H](O)CC1c1ccc(cc1)-c2cc(F)c3c2n(C)c3-c4ccc(cc4)S(=O)(=O)C</chem>
106	<chem>CC(C)(C)N1CC[C@@H](O)CC1c1ccc(cc1)-c2cc(F)c3c2n(C)c3-c4ccc(cc4)S(=O)(=O)C</chem>
107	<chem>CC(C)(C)N1CC[C@@H](O)CC1c1ccc(cc1)-c2cc(F)c3c2n(C)c3-c4ccc(cc4)S(=O)(=O)C</chem>

108	
109	
110	
111	
112	
113	

114	
Номер примера	Аналитические данные
46	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 529,1. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, хлороформ-d): δ 7,93 (dd, J = 12,8, 8,7 Гц, 4H), 7,65 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,96 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 6,64 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,25-3,19 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,72-2,60 (m, 5H), 2,47 (tt, J = 8,0, 4,8 Гц, 1H), 1,39-1,32 (m, 2H), 1,17-1,14 (m, 1H), 1,07-1,01 (m, 8H)
47	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 545,4. ЯМР <sup>1</sup> H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,03 (dd, J = 11,5, 8,3 Гц, 4H), 7,75 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,04 (br d, J = 8,3 Гц, 2H), 6,74 (s, 1H), 3,87 (br t, J = 5,1 Гц, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,33 (br s, 4H), 2,86 (s, 3H), 2,76 (br d, J = 12,8 Гц, 6H), 2,60-2,52 (m, 1H), 1,87-1,78 (m, 2H), 1,47-1,42 (m, 2H), 1,16-1,10 (m, 2H)
48	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 545,4. ЯМР <sup>1</sup> H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,04 (br dd, J = 11,6, 8,5 Гц, 4H), 7,75 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,05 (br d, J = 8,5 Гц, 2H), 6,76 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,67 (br s, 2H), 3,41 (s, 6H), 2,98-2,72 (m, 8H), 2,62-2,52 (m, 1H), 1,76-1,54 (m, 2H), 1,45 (br d, J = 4,9 Гц, 2H), 1,13 (br d, J = 6,4 Гц, 2H)
49	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 532,2. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, хлороформ-d): δ 7,91 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,83 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,64 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,96 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 6,63 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,25-3,19 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,73 (s, 6H), 2,69-2,60 (m, 5H), 1,04 (d, J = 6,5 Гц, 6H)
50	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 546,1. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, хлороформ-d): δ 7,93 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,83 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,64 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,68-4,58 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,51 (quin, J = 6,5 Гц, 1H), 3,28-3,22 (m, 4H), 2,79 (br s, 3H), 2,73 (s, 6H), 2,50-2,43 (m, 4H)
51	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 548,1. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, хлороформ-d): δ 7,91 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,83 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,64 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,63 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,50 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,27-3,21 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,73 (s, 6H), 2,61 (dt, J = 15,4, 5,3 Гц, 6H)
52	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 560,2. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, хлороформ-d): δ 7,92 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,83 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,64 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,95 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 6,64 (s, 1H), 3,95-3,84 (m, 2H), 3,80-3,69 (m, 4H), 3,64 (dd, J = 8,5, 6,9 Гц, 1H),

	3,22 (t, J = 5,0 Гц, 4H), 3,03-2,93 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,73 (s, 6H), 2,70-2,62 (m, 2H), 2,59-2,50 (m, 2H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 1H)
53	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 503,3. ЯМР <sup>1</sup> H (500 МГц, хлороформ-d): δ 9,01 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 8,14-8,06 (m, 2H), 8,05-7,99 (m, 2H), 7,81-7,72 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 6,76 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,37-3,29 (m, 4H), 3,16 (s, 3H), 2,62 (br s, 4H), 2,20 (br d, J = 7,2 Гц, 2H), 1,87 (dt, J = 13,5, 6,7 Гц, 1H), 0,97 (d, J = 6,5 Гц, 6H)
54	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 489,2. ЯМР <sup>1</sup> H (500 МГц, хлороформ-d): δ 9,00 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 8,13-8,07 (m, 2H), 8,02 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,80-7,73 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,09-7,04 (m, 2H), 6,76 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,35 (br s, 4H), 3,16 (s, 3H), 2,76 (br s, 5H), 1,15 (br d, J = 6,2 Гц, 6H)
55	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 555,2. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,11-8,05 (m, 2H), 7,99-7,93 (m, 2H), 7,81-7,72 (m, 2H), 6,99-6,94 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,48 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,17-3,10 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,57 (br s, 4H), 2,42 (br t, J = 7,0 Гц, 2H), 1,63 (quin, J = 6,7 Гц, 2H)
56	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 555,3. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,11-8,06 (m, 2H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,88 (dd, J = 14,4, 7,5 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,00-6,91 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,47 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,13 (br s, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,59-2,53 (m, 4H), 2,42 (br t, J = 6,7 Гц, 2H), 1,63 (quin, J = 6,7 Гц, 2H)
57	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 531,5. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, хлороформ-d): δ 8,08 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 8,01 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,75 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,74 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,65-2,31 (m, 8H), 2,11 (br d, J = 3,7 Гц, 2H), 1,86-1,72 (m, 1H), 0,90 (d, J = 6,7 Гц, 6H)
58	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 534,4. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, хлороформ-d): δ 8,08 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 8,01 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,75 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,74 (s, 1H), 3,85-3,78 (m, 5H), 3,59 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,79-2,48 (m, 8H), 1,76 (br s, 4H)
59	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 504,4. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, хлороформ-d): δ 8,08 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 8,01 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,75 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (br d, J = 7,8 Гц, 2H), 6,74 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,59 (br s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,59 (br s, 2H), 2,41 (br t, J = 9,8 Гц, 2H), 1,73-1,56 (m, 5H), 1,25 (s, 3H)
60	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 561,4. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, хлороформ-d): δ 8,08 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 8,00 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,78-7,72 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 6,74 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,79-2,43 (m, 8H),

	1,64 (br s, 4H), 1,22 (s, 6H)
61	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 587,3. ЯМР <sup>1</sup> H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,13-8,07 (m, 2H), 8,03 (br d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,80-7,74 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (br d, J = 5,1 Гц, 2H), 6,76 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 3,95-3,70 (m, 5H), 3,16 (s, 3H), 3,09 -1,51 (m, 12 H), 2,87 (s, 3H), 1,36-1,10 (m, 8H)
62	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 501,1. ЯМР <sup>1</sup> H (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,13-8,02 (m, 4H), 7,94 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,02 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 6,92 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,19-3,13 (m, 4H), 2,79-2,61 (m, 7H), 1,74-1,63 (m, 1H), 0,58-0,33 (m, 4H)
63	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 501,1. ЯМР <sup>1</sup> H (300 МГц, хлороформ-d): δ 8,09 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 8,02 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,77 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,74 (s, 1H), 3,90-3,69 (m, 5H), 3,30-3,10 (m, 5H), 3,08-2,97 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,75-2,60 (m, 1H), 2,60-2,40 (m, 1H), 2,38-2,15 (m, 2H), 2,05-1,79 (m, 4H)
64	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 529,1. ЯМР <sup>1</sup> H (300 МГц, хлороформ-d): δ 8,07 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,99 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,75 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,44 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 6,72 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,40 (d, J = 10,9 Гц, 2H), 3,25-3,11 (m, 5H), 2,83 (s, 3H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,83-1,77 (m, 2H), 1,18 (d, J = 6,1 Гц, 6H)
65	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 519,1. ЯМР <sup>1</sup> H (300 МГц, хлороформ-d): δ 8,08 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,88-7,66 (m, 4H), 7,46 (s, 1H), 7,07 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,63 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 3,51 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 3,21-3,10 (m, 5H), 3,01 (t, J = 11,2 Гц, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,67 (t, J = 10,4 Гц, 1H), 2,54 (t, J = 10,8 Гц, 1H), 2,42-2,12 (m, 2H), 2,00-1,68 (m, 4H)
66	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 537,2. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, хлороформ-d): δ 8,09 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,87-7,65 (m, 4H), 7,47 (s, 1H), 7,06 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,65-3,57 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,34-3,18 (m, 4H), 3,16 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,81-2,64 (m, 6H)
67	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 503,1. ЯМР <sup>1</sup> H (300 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ): δ 8,07 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,80-7,66 (m, 3H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,35 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,00-6,91 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,39-3,25 (m, 4H), 3,13 (s, 3H), 2,90-2,67 (m, 8H), 1,14 (d, J = 6,6 Гц, 6H)
68	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 501,1. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, хлороформ-d): δ 8,10 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,77 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,02-6,95 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,37 (s, 4H), 3,16 (s, 3H), 3,00-2,80 (m, 7H),

	1,80-1,60 (m, 1H), 0,70-0,47 (m, 4H)
69	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 523,1. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, хлороформ-d): δ 8,08 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,88-7,70 (m, 4H), 7,46 (s, 1H), 7,05 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,69 (t, J = 5,4 Гц, 2H), 3,36-3,04 (m, 7H), 2,89-2,69 (m, 7H), 2,66 (t, J = 5,4 Гц, 2H)
70	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 549,1. ЯМР <sup>1</sup> H (300 МГц, хлороформ-d): δ 8,07 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,90-7,70 (m, 4H), 7,45 (s, 1H), 7,03 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,05-3,87 (m, 2H), 3,87-3,64 (m, 5H), 3,25-3,15 (m, 4H), 3,15-3,00 (m, 4H), 2,85-2,71 (m, 5H), 2,70-2,55 (m, 2H), 2,21-2,01 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 1H)
71	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 563,2. ЯМР <sup>1</sup> H (300 МГц, хлороформ-d): δ 8,08 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,86-7,71 (m, 4H), 7,46 (s, 1H), 7,05 (t, J = 8,7, 9,0 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,07 (dd, J = 11,1 Гц, 3,3 Гц, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,43 (t, J = 11,7, 10,8 Гц, 2H), 3,30-3,15 (m, 7H), 2,89-2,70 (m, 7H), 2,59-2,46 (m, 1H), 1,85 (d, J = 12,7 Гц, 2H), 1,70-1,62 (m, 2H)
72	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 535,3. ЯМР <sup>1</sup> H (300 МГц, хлороформ-d): δ 8,09 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,86-7,71 (m, 4H), 7,46 (s, 1H), 7,05 (t, J = 8,7, 9,0 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,28-3,16 (m, 4H), 3,15 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,75-2,53 (m, 4H), 2,21 (s, 2H), 1,93-1,77 (m, 1H), 0,96 (d, J = 6,6 Гц, 6H)
73	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 543,2. ЯМР <sup>1</sup> H (300 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ): δ 8,14-8,11 (m, 2H), 7,92-7,89 (m, 2H), 7,84 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,59 (s, 1H), 6,95 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 6,89 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,51 (d, J = 11,3 Гц, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,07 (t, J = 8,2 Гц, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,30 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,89-1,74 (m, 3H), 1,01 (d, J = 6,6 Гц, 6H)
74	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 545,2. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ): δ 8,10-8,08 (m, 2H), 7,89-7,87 (m, 2H), 7,86-7,81 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 6,93 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 6,86 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,60 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,51 (d, J = 10,4 Гц, 4H), 3,37 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,06 (d, J = 10,3 Гц, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,69 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,88-1,76 (m, 2H)
75	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 563,2. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,07 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 8,00-7,90 (m, 5H), 7,10-6,98 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,45-3,38 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,18 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 2,97 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,00-1,75 (m, 4H)
76	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 545,1. ЯМР <sup>1</sup> H (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,07-8,05 (m, 4H), 7,94 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,82 (s, 1H), 6,91-6,86 (m, 3H), 4,56 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,58-3,40 (m, 4H), 3,36-3,34 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,87 (d, J = 9,6 Гц, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,49-2,44 (m, 2H), 1,98-1,82 (m, 2H), 1,67-1,61 (m, 4H)

77	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 563,3. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ): δ 8,11 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,90 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,75-7,60 (m, 3H), 7,10-7,00 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,73 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,40-3,30 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,07 (d, J = 10,8 Гц, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,62 (t, J = 14,4 Гц, 2H), 2,09-1,96 (m, 4H), 1,85-1,75 (m, 2H)
78	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 581,2. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,08 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,94 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,90-7,80(m, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,90-6,80 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,42-3,32 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,27-3,20 (m, 2H), 2,96 (d, J = 10,0 Гц, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,98-1,85 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H)
79	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 581,2. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ): δ 8,08 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,94 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,90-7,80 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,90-6,75 (m, 1H), 4,63-4,50 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,30-3,20 (m, 4H), 2,94 (d, J = 10,0 Гц, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,45-2,35 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,77 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H)
80	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 553,2. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, хлороформ-d): δ 8,07 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,91 (dd, J = 14,0, 7,5 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,65 (s, 1H), 6,75-6,67 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,22-3,15 (m, 4H), 3,14 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,66-2,53 (m, 4H), 2,17 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 1,89-1,77 (m, 1H), 0,94 (d, J = 6,4 Гц, 6H)
81	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 581,2. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, хлороформ-d): δ 8,07 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,97-7,87 (m, 1H), 7,74 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,65 (s, 1H), 6,76-6,67 (m, 2H), 4,12-4,00 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,41 (t, J = 10,4, 11,6, 2H), 3,30-3,14 (m, 7H), 2,90-2,72 (m, 7H), 2,56-2,44 (m, 1H), 1,85-1,78 (m, 2H), 1,66-1,61 (m, 2H)
82	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 553,2. ЯМР <sup>1</sup> H (300 МГц, хлороформ-d): δ 8,10 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,87-7,70 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 6,85 (t, J = 7,8, 7,2 Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,30-3,10 (m, 7H), 2,84 (s, 3H), 2,72-2,41 (m, 4H), 2,24-2,18 (m, 2H), 1,94-1,79 (m, 1H), 0,96 (d, J = 6,6 Гц, 6H)
83	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 581,2. ЯМР <sup>1</sup> H (300 МГц, хлороформ-d): δ 8,11 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,92-7,70 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 6,84 (t, J = 7,8, 8,7 Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,15-4,03 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,44 (t, J = 11,4, 11,1 Гц, 2H), 3,31-3,16 (m, 7H), 2,89-2,70 (m, 7H), 2,62-2,45 (m, 1H), 1,91-1,78 (m, 2H), 1,78-1,60 (m, 2H)
84	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 553,2. ЯМР <sup>1</sup> H (300 МГц, хлороформ-d): δ 8,11 (d, J = 9,6 Гц, 2H), 7,77 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,69-7,56 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,39-3,20 (m, 4H), 3,14 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,70-2,55 (m, 4H), 2,26-2,10 (m, 2H),

	1,95-1,79 (m, 1H), 0,97 (d, J = 6,3 Гц, 6H)
85	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 510,1. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, хлороформ-d): δ 8,14-8,00 (m, 4H), 7,77 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,78 (s, 1H), 4,00-3,93 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,16 (s, 7H), 2,89 (s, 3H)
86	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 462,1. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, хлороформ-d): δ 8,07 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 8,01 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,74 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,72 (s, 1H), 3,91-3,88 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,25-3,22 (m, 4H), 3,13 (s, 3H), 2,84 (s, 3H)
87	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 516,1. ЯМР <sup>1</sup> H (300 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ): δ 8,11 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 8,00-7,86 (m, 4H), 7,70 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,91 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,01-2,92 (m, 2H), 2,89-2,75 (m, 5H), 2,22-2,08 (m, 2H), 1,86-1,76 (m, 3H), 1,36-1,25 (m, 1H), 0,61-0,44 (m, 4H)
88	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 518,3. ЯМР <sup>1</sup> H (300 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ): δ 8,12 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 8,02-7,88 (m, 4H), 7,74-7,61 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,07-2,93 (m, 5H), 2,82 (s, 3H), 2,33-2,17 (m, 2H), 1,96-1,86 (m, 3H), 1,24 (d, J = 6,6 Гц, 6H)
89	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 581,2. ЯМР <sup>1</sup> H (300 МГц, хлороформ-d): δ 8,11 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,74 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,61 (d, J = 10,6 Гц, 2H), 7,44 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,19-4,01 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,50-3,29 (m, 6H), 3,14 (s, 3H), 2,88-2,70 (m, 7H), 2,65-2,45 (m, 1H), 1,99-1,80 (m, 2H), 1,78-1,65 (m, 2H)
90	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 550,2. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,15-8,00 (m, 4H), 7,99-7,88 (m, 3H), 7,72 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,63 (d, J = 10,2 Гц, 2H), 2,37 (t, J = 11,4 Гц, 2H), 2,25 (t, J = 12,7, 2H), 2,08 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 1,86-1,72 (m, 1H), 1,61 (d, J = 12,4 Гц, 2H), 0,89 (d, J = 6,5 Гц, 6H)
91	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 576,2. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,11-8,03 (m, 3H), 8,03-7,87 (m, 4H), 7,68 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,17 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,44-2,32 (m, 2H), 2,25-2,13 (m, 4H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,75-1,58 (m, 3H), 0,95 (d, J = 6,4 Гц, 6H)
92	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 552,1. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ): δ 8,13 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,93 (d, J = 2,0 Гц, 2H), 7,82 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,80-7,70 (m, 3H), 6,93 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,63 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,90 (d, J = 11,3 Гц, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,78-2,62 (m, 4H), 2,60-2,40 (m, 2H), 1,80 (d, J = 13,6 Гц, 2H)
93	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 534,1. ЯМР <sup>1</sup> H (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,18-7,84 (m, 7H), 7,82-7,62 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,75 (s, 7H), 2,31-

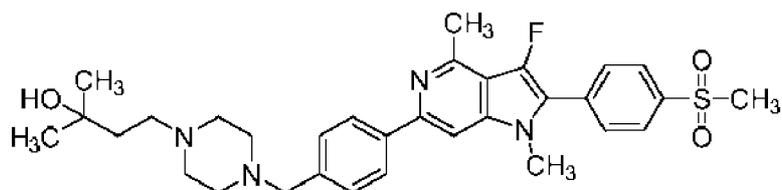
	2,11 (m, 2H), 1,75-1,52 (m, 3H), 0,51-0,26 (m, 4H)
94	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 568,3. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,08 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,95 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,88-7,72 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 12,7, 6,5 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,67 (s, 2H), 2,40-2,20 (m, 4H), 2,09 (d, J = 13,2 Гц, 2H), 1,89-1,71 (m, 1H), 1,60 (d, J = 12,4 Гц, 2H), 0,89 (d, J = 6,4 Гц, 6H)
95	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 570,1. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ): δ 8,13 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,92 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,70-7,60 (m, 1H), 7,55-7,45 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,62 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,89 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,73-2,62 (m, 4H), 2,60-2,45 (m, 2H), 1,75 (d, J = 12,4 Гц, 2H)
96	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 552,1. ЯМР <sup>1</sup> H (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,08 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,95 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,87-7,75 (m, 2H), 7,56-7,43 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,85-2,60 (m, 7H), 2,24-2,05 (m, 2H), 1,71-1,51 (m, 3H), 0,47-0,26 (m, 4H)
97	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 537,1. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ): δ 8,14 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,93 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,70-7,60 (m, 1H), 7,10-6,95 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,20-3,10 (m, 1H), 3,00-2,80 (m, 5H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,05 (s, 4H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,31 (s, 1H)
98	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 537,2. ЯМР <sup>1</sup> H (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,11-8,06 (m, 3H), 7,98-7,88 (m, 4H), 6,97 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,30 (s, 4H), 3,24 (d, J = 11,1 Гц, 2H), 3,19-2,91 (m, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,33(d, J = 11,1 Гц, 3H), 1,80-1,69 (m, 3H), 1,62-1,42 (m, 1H)
99	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 537,1. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ): δ 8,13 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 7,93 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,60-7,50 (m, 1H), 7,05-6,90 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,66 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 3,60-3,50 (m, 1H), 3,25-3,10 (m, 5H), 3,10-2,95 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,60-2,45 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 2H), 2,05-1,80 (m, 3H), 1,65-1,50 (m, 1H)
100	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 562,2. ЯМР <sup>1</sup> H (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,13-7,87 (m, 7H), 7,71 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,60-3,41 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,93-2,70 (m, 4H), 2,43-2,17 (m, 4H), 1,87-1,52 (m, 4H), 1,06 (s, 6H)
101	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 548,1. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,13-8,05 (m, 3H), 8,05-7,87 (m, 4H), 7,69 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,30-3,24 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,51-2,40 (m, 2H), 2,40-2,31 (m, 2H), 2,45-2,15 (m, 2H), 1,86-1,79 (m, 2H), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,05 (t, J = 7,1 Гц, 3H)

102	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 534,2. ЯМР <sup>1</sup> H (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,13-7,87 (m, 7H), 7,70 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,96 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,12 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,45-2,32 (m, 2H), 2,30-2,15 (m, 5H), 1,99-1,81 (m, 2H), 1,67 (d, J = 13,3 Гц, 2H)
103	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 562,2. ЯМР <sup>1</sup> H (300 МГц, хлороформ-d): δ 8,08 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,99-7,71 (m, 4H), 7,69-7,40 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,04-2,72 (m, 4H), 2,56 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 2,28 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 2,10-1,90 (m, 3H), 1,84-1,73 (m, 2H), 1,16 (d, J = 6,1 Гц, 6H)
104	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 550,1. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ): δ 8,13 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,91 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,84 (dd, J = 8,2, 1,7 Гц, 1H), 7,80-7,65 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,09 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 2,93 (t, J = 11,8 Гц, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,50 (td, J = 13,3, 4,2 Гц, 2H), 1,91 (d, J = 13,3 Гц, 2H), 1,26 (s, 9H)
105	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 564,2. ЯМР <sup>1</sup> H (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,20-7,83 (m, 7H), 7,70 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,97-2,71 (m, 4H), 2,50-2,49 (m, 2H), 2,32-2,10 (m, 1H), 2,00 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 1,67 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 1,50 (d, J = 13,7 Гц, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,10 (d, J = 3,8 Гц, 3H), 1,01 (t, J = 5,9 Гц, 6H)
106	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 564,2. ЯМР <sup>1</sup> H (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,20-7,82 (m, 7H), 7,70 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,95-2,71 (m, 4H), 2,50-2,49 (m, 2H), 2,30-2,10 (m, 1H), 2,00 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 1,67 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 1,50 (d, J = 13,8 Гц, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,10 (d, J = 3,9 Гц, 3H), 1,01 (t, J = 5,9 Гц, 6H)
107	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 536,2. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ): δ 8,13 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,91 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,86-7,67 (m, 4H), 6,92 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,05-2,64 (m, 8H), 2,57-2,39 (m, 2H), 1,85 (d, J = 13,3 Гц, 2H), 1,18 (d, J = 6,5 Гц, 6H)
108	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 550,2. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ): δ 8,10 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,89 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,81 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,75-7,71 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,95 (s, 2H), 2,80 (s, 5H), 2,47-2,42 (m, 2H), 1,86 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 1,19 (s, 9H)
109	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 536,2. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,20-7,82 (m, 7H), 7,77-7,67 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,86-2,69 (m, 4H), 2,65-2,55 (m, 4H), 2,29-2,11 (m, 2H), 1,62 (d, J = 12,7 Гц, 2H), 1,02 (d, J = 6,5 Гц, 6H)
110	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 691,1. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,09-8,05 (m, 4H), 7,95-7,93 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,68-7,63 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,02 (d, J = 9,2

	Гц, 2H), 6,91 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,30-3,21 (m, 4H), 2,88-2,71 (m, 5H), 2,67-2,59 (m, 6H)
111	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 643,1. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,09-8,05 (m, 4H), 7,94 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,24 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,02 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,91 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,28-3,21 (m, 4H), 2,85-2,71 (m, 5H), 2,62-2,52 (m, 6H)
112	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 677,1. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,08-8,05 (m, 4H), 7,94 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,18 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,01 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 6,91 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,22 (t, J = 5,0 Гц, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,54-2,50 (m, 4H)
113	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 629,1. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,08-8,05 (m, 4H), 7,94 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,32 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,01 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,91 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,22 (t, J = 5,0 Гц, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,55-2,52 (m, 4H)
114	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 549,3. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, хлороформ-d): δ 8,08 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,73 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,71 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,61-3,30 (m, 4H), 3,15 (s, 3H), 3,10-2,91 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,65-2,43 (m, 2H), 2,40-2,33 (m, 2H), 2,22-2,05 (m, 8H), 1,81-1,66 (m, 5H), 0,97 (d, J = 6,8 Гц, 6H)

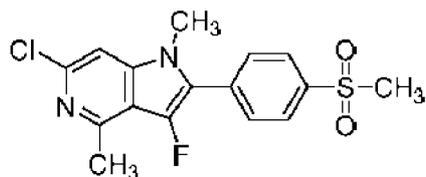
**Пример 115**

4-(4-(4-(3-Фтор-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)бензил)пиперазин-1-ил)-2-метилбутан-2-ол



(115)

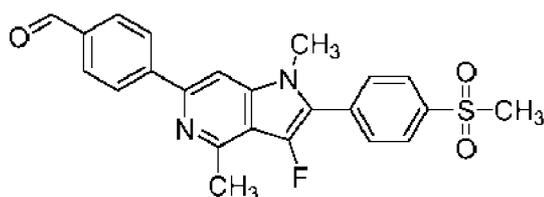
Стадия 1. 6-Хлор-3-фтор-1,4-диметил-2-(4-метилсульфонилфенил)пирроло[3,2-с]пиридин



В процессе перемешивания в раствор, содержащий 6-хлор-1,4-диметил-2-(4-метилсульфонилфенил)-пирроло[3,2-с]пиридин (500 мг, 1,49 ммоль) в диметилформамиде (6 мл), добавляли бис(тетрафторборат) N-хлорметил-N-фтортриэтилендиаммония (Selectfluor, 158 мг, 0,45 ммоль). Реакционную смесь дегазировали три раза азотом и

перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный смесь очищали методом флэш-хроматографии ВЭЖХ (колонка: C18; подвижная фаза А: водный раствор 0,05% TFA, подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 40 мл/мин; градиент: от 5% В до 50% В в течение 30 минут; длина волны: 254/210 нм) и получали указанное в заголовке соединение (120 мг, выход 23%) в виде светло-оранжевого твердого вещества. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,14-8,09 (m, 2H), 7,90 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,67 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,72 (s, 3H). ЖХ-МС (M+H) $^+$  = 601,5.

Стадия 2. 4-[3-Фтор-1,4-диметил-2-(4-метилсульфонилфенил)пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил]бензальдегид



В процессе перемешивания в раствор, содержащий 6-хлор-3-фтор-1,4-диметил-2-(4-метилсульфонилфенил)пирроло[3,2-с]пиридин (120 мг, 0,34 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,5 мл), добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид (158 мг, 0,68 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (141 мг, 1,02 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (39 мг, 0,03 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали при температуре 90°C в течение ночи в атмосфере азота. За ходом реакции наблюдали методом ЖХ-МС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, очищали методом колоночной хроматографии (DCM/метанол = 20/1) и получали указанное в заголовке соединение (110 мг, выход 62,2%) в виде желтого твердого вещества. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,07 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 8,48 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 8,16-8,11 (m, 2H), 8,03 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,95 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,92-7,87 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,85 (s, 3H). ЖХ-МС (M+H) $^+$  = 423,2.

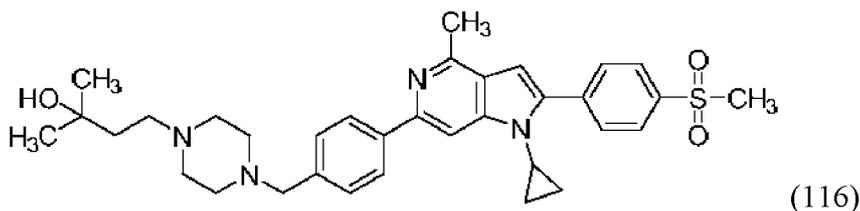
### Стадия 3

К раствору, содержащему 4-[3-фтор-1,4-диметил-2-(4-метилсульфонилфенил)пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил]бензальдегид (50 мг, 0,12 ммоль) в дихлорметане (5 мл), добавляли 2-метил-4-пиперазин-1-ил-бутан-2-ол (61 мг, 0,36 ммоль) и уксусную кислоту (0,01 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа в смесь добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (75 мг, 0,36 ммоль). После перемешивания в течение 2 часов смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3  $\times$  50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19  $\times$  150 мм, 5

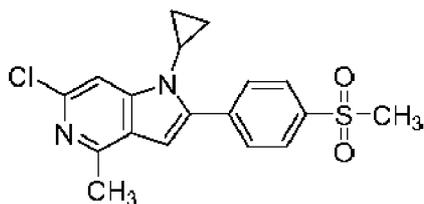
мкм; подвижная фаза А: водный раствор 10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 40% В до 50% В в течение 4,5 минут, 50% В; длина волны: 254/210 нм; RT1: 4,35 минут) и получали указанное в заголовке соединение (15,8 мг, выход 22,6%) в виде белого твердого вещества. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,14 (dd,  $J = 14,7, 8,0$  Гц, 4H), 8,02 (s, 1H), 7,93 (d,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,39 (d,  $J = 7,9$  Гц, 2H), 4,67 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,50 (d,  $J = 1,8$  Гц, 2H), 2,60-2,41 (m, 8H), 1,51 (t,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 1,09 (s, 6H). ЖХ-МС  $(\text{M}+\text{H})^+ = 579,2$ .

### Пример 116

4-[4-[[4-[1-Циклопропил-4-метил-2-(4-метилсульфонилфенил)пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил] фенил]метил]пиперазин-1-ил]-2-метил-бутан-2-ол

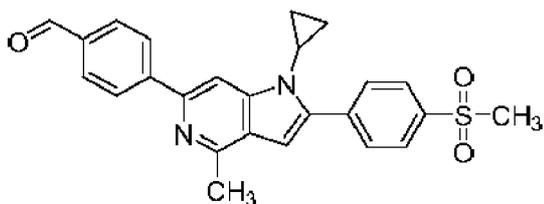


Стадия 1. 6-Хлор-1-циклопропил-4-метил-2-(4-метилсульфонилфенил)пирроло[3,2-с]пиридин



К раствору, содержащему 6-хлор-4-метил-2-(4-метилсульфонилфенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин (200 мг, 0,62 ммоль) в дихлорэтано (8 мл), добавляли  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (198 мг, 1,87 ммоль), циклопропилборную кислоту (161 мг, 1,87 ммоль),  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (148 мг, 0,94 ммоль) и 2,2'-бипиридин (146 мг, 0,94 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали при температуре  $60^\circ\text{C}$ . Через 36 часов смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 50$  мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 2:1) и получали указанное в заголовке соединение (140 мг, выход 56,6%) в виде беловатого твердого вещества. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,05 (s, 4H), 7,47 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,76 (tt,  $J = 7,2, 3,9$  Гц, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,06 (dt,  $J = 7,2, 3,6$  Гц, 2H), 0,56 (p,  $J = 5,2, 4,8$  Гц, 2H). ЖХ-МС  $(\text{M}+\text{H})^+ = 361$ .

Стадия 2. 4-[1-Циклопропил-4-метил-2-(4-метилсульфонилфенил)пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил]бензальдегид



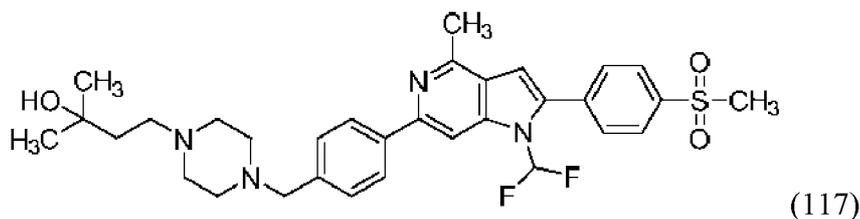
К раствору, содержащему 6-хлор-1-циклопропил-4-метил-2-(4-метилсульфонилфенил)пирроло[3,2-с]пиридин (130 мг, 0,36 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (0,8 мл), добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид (167 мг, 0,72 ммоль),  $K_3PO_4$  (229 мг, 1,08 ммоль) и Xphos-Pd-G3 (30 мг, 0,04 ммоль). Полученный в результате раствор дегазировали три раза азотом и перемешивали при температуре 90°C. Через 3 часа смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1:1). Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии ВЭЖХ (колонка: колонка C18; подвижная фаза А: водный раствор 0,05% TFA, подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 50 мл/мин; градиент: от 5% В до 27% В в течение 12 минут; длина волны: 254/210 нм) и получали указанное в заголовке соединение (110 мг, выход 69,1%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС  $(M+H)^+ = 431,2$ .

### Стадия 3

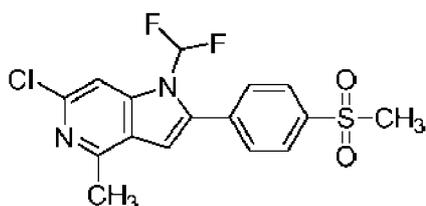
К раствору, содержащему 4-[1-циклопропил-4-метил-2-(4-метилсульфонилфенил)пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил]бензальдегид (50 мг, 0,12 ммоль) в дихлорметане (4 мл), добавляли 2-метил-4-пиперазин-1-ил-бутан-2-ол (100 мг, 0,58 ммоль) и уксусную кислоту (0,01 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов в смесь добавляли  $NaBH(OAc)_3$  (123 мг, 0,58 ммоль). После перемешивания в течение 1 часа смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: водный раствор 10 ммоль/л  $NH_4HCO_3$ , подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 40% В до 65% В в течение 4,5 минут; длина волны: 254/210 нм) и получали указанное в заголовке соединение (16 мг, выход 22,9%) в виде белого твердого вещества. ЯМР  $^1H$  (300 МГц, метанол- $d_4$ ):  $\delta$  8,07 (q, J = 8,6 Гц, 4H), 7,97-7,83 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,55-7,36 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 3,78-3,68 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,95-2,18 (m, 13H), 1,69 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,13 (dd, J = 7,4, 5,6 Гц, 2H), 0,72-0,58 (m, 2H). ЖХ-МС  $(M+H)^+ = 587,2$ .

**Пример 117**

4-[4-[[4-[1-(Дифторметил)-4-метил-2-(4-метилсульфонилфенил)пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил]фенил]метил]пиперазин-1-ил]-2-метил-бутан-2-ол

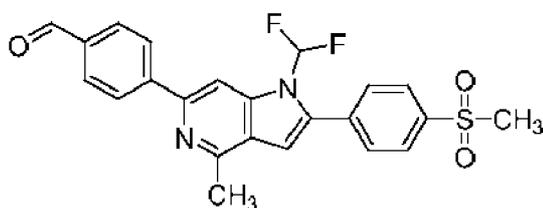


Стадия 1. 6-Хлор-1-(дифторметил)-4-метил-2-(4-метилсульфонилфенил)пирроло[3,2-с]пиридин



В процессе перемешивания в раствор, содержащий 6-хлор-4-метил-2-(4-метилсульфонилфенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (200 мг, 0,62 ммоль) в диметилформамиде (5 мл), добавляли NaN (30 мг, 1,25 ммоль) при температуре 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 минут в смесь добавляли раствор, содержащий 2-хлор-2,2-дифторацетат натрия (190 мг, 1,25 ммоль) в диметилформамиде (2 мл). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут и затем перемешивали при температуре 80°C. Через 1 час смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали, используя насыщенный водный раствор хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат 3:2) и получали указанное в заголовке соединение (120 мг, выход 51,9%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,15-8,08 (m, 2H), 8,08-7,75 (m, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,70 (s, 3H). ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 371,1.

Стадия 2. 4-[1-(Дифторметил)-4-метил-2-(4-метилсульфонилфенил)пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил]бензальдегид



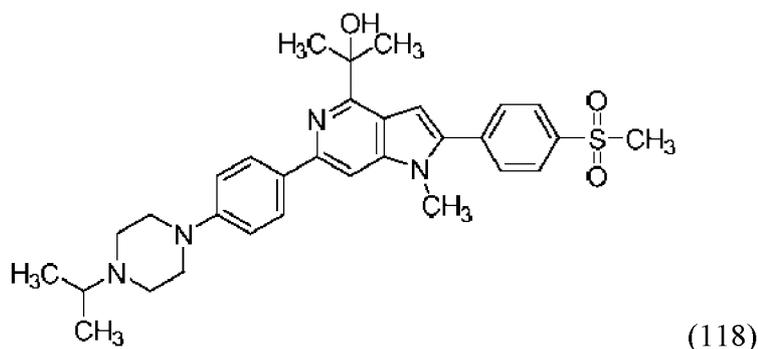
В процессе перемешивания в раствор, содержащий 6-хлор-1-(дифторметил)-4-метил-2-(4-метилсульфонилфенил)пирроло[3,2-с]пиридин (120 мг, 0,32 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,5 мл), добавляли  $K_2CO_3$  (134 мг, 0,97 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид (150 мг, 0,65 ммоль) и  $Pd(PPh_3)_4$  (37 мг, 0,03 ммоль). Полученный в результате раствор дегазировали три раза азотом и перемешивали при температуре 90°C в атмосфере азота. Через 2 часа реакция концентрировали при пониженном давлении и очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат 3:2) и получали указанное в заголовке соединение (110 мг, выход 72,8%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  10,09 (s, 1H), 8,44-8,39 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,22-8,02 (m, 5H), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,82 (s, 3H). ЖХ-МС  $(M+H)^+ = 441,1$ .

### Стадия 3

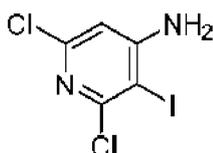
К раствору, содержащему 4-[1-(дифторметил)-4-метил-2-(4-метилсульфонилфенил)пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил]бензальдегид (50 мг, 0,11 ммоль) в дихлорметане (4 мл), добавляли 2-метил-4-пиперазин-1-ил-бутан-2-ол (98 мг, 0,57 ммоль) и уксусную кислоту (0,01 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа в смесь добавляли  $NaBH(OAc)_3$  (120 мг, 0,57 ммоль). После перемешивания в течение 18 часов смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (колонок: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: водный раствор 10 ммоль/л  $NH_4HCO_3$ , подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: 55% В до 80% В в течение 4,5 минут, 80% В; длина волны: 254/210 нм) и получали указанное в заголовке соединение (20,5 мг, выход 30,1%) в виде белого твердого вещества. ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  8,25-8,05 (m, 2H), 8,00-7,51 (m, 6H), 7,49 (d,  $J = 7,7$  Гц, 2H), 7,06 (s, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,10-2,05 (m, 13H), 1,69 (t,  $J = 7,4$  Гц, 2H), 1,22 (s, 6H). ЖХ-МС  $(M+H)^+ = 597,2$ .

### **Пример 118**

2-[6-[4-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)фенил]-1-метил-2-(4-метилсульфонилфенил)пирроло[3,2-с]пиридин-4-ил]пропан-2-ол

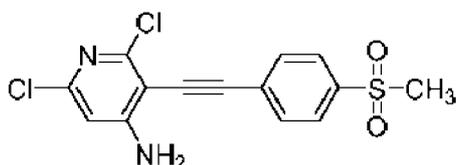


Стадия 1. 2,6-Дихлор-3-йодпиридин-4-амин



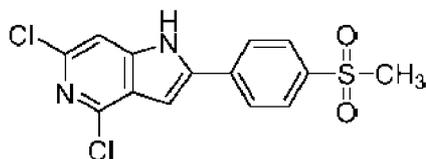
К раствору, содержащему 2,6-дихлорпиридин-4-амин (1 г, 6,13 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл), добавляли KOAc (602 мг, 6,13 ммоль) и ICl (1,99 г, 12,27 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 4 суток в смесь добавляли воду (15 мл), суспензия фильтровали и высушивали при пониженном давлении и получали указанное в заголовке соединение (1,6 г, выход 86%) в виде светло-оранжевого твердого вещества. ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, метанол- $d_4$ ):  $\delta$  6,59 (s, 1H). ЖХ-МС  $(\text{M}+\text{H})^+ = 288,9$ .

Стадия 2. 2,6-Дихлор-3-[2-(4-метилсульфонилфенил)этинил]пиридин-4-амин



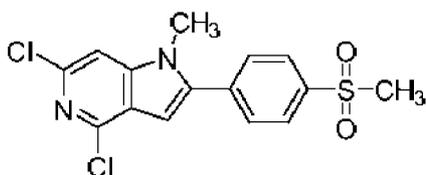
К раствору, содержащему 2,6-дихлор-3-йодпиридин-4-амин (600 мг, 2,08 ммоль) в диметилформамиде (5 мл), добавляли 1-этинил-4-метилсульфонилбензол (450 мг, 2,49 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (145 мг, 0,21 ммоль), CuI (40 мг, 0,21 ммоль) и TEA (630 мг, 6,23 ммоль). Полученный в результате раствор дегазировали три раза азотом и перемешивали при температуре 90°C. Через 4 часа смесь разбавляли раствором хлорида аммония (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 60 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. ЖХ-МС  $(\text{M}+\text{H})^+ = 341,1$ .

Стадия 3. 4,6-Дихлор-2-(4-метилсульфонилфенил)-1H-пирроло[3,2-c]пиридин



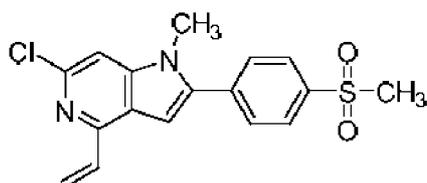
В процессе перемешивания в раствор, содержащий 2,6-дихлор-3-[2-(4-метилсульфонилфенил)этинил]пиридин-4-амин (708 мг, 2,07 ммоль) в диметилформамиде (5 мл), добавляли *t*-BuOK (466 мг, 4,15 ммоль) при температуре 0°C. Полученный в результате раствор перемешивали при температуре 80°C. Через 1 час смесь разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 60 мл). Объединенные органические слои промывали, используя насыщенный водный раствор хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали хроматографии на колонке с силикагелем, используя смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 1:1 в качестве элюента, и получали указанное в заголовке соединение (335 мг, выход 47,3%) в виде желтого твердого вещества. ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,78 (s, 1H), 8,26-8,19 (m, 2H), 8,09-8,03 (m, 2H), 7,51 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 3,29 (s, 3H). ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 340,9.

Стадия 4. 4,6-Дихлор-1-метил-2-(4-метилсульфонилфенил)пирроло[3,2-с]пиридин



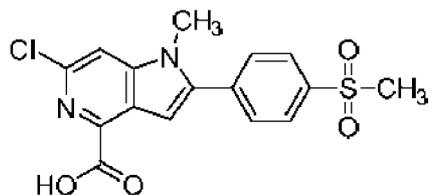
В процессе перемешивания в раствор, содержащий 4,6-дихлор-2-(4-метилсульфонилфенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин (335 мг, 0,98 ммоль) в диметилформамиде (4 мл), добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (640 мг, 1,96 ммоль) и йодметан (153 мг, 1,08 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 1 час твердое вещество отфильтровывали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный остаток очищали методом флэш-хроматографии ВЭЖХ (колонка: C18; подвижная фаза А: водный раствор 0,05% TFA, подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 40 мл/мин; градиент: от 10% В до 60% В в течение 20 минут; длина волны: 254/210 нм) и получали указанное в заголовке соединение (310 мг, выход 88,9%) в виде желтого твердого вещества. ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,13-8,06 (m, 2H), 7,97 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,89 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,33 (s, 3H). ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 355.

Стадия 5. 6-Хлор-1-метил-2-(4-метилсульфонилфенил)-4-винил-пирроло[3,2-с]пиридин



К раствору, содержащему 4,6-дихлор-1-метил-2-(4-метилсульфонилфенил)пирроло[3,2-с]пиридин (310 мг, 0,87 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,5 мл), добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (161 мг, 1,05 ммоль),  $K_2CO_3$  (361 мг, 2,62 ммоль) и  $PdCl_2(dppf)$  (71 мг, 0,09 ммоль). Полученный в результате раствор дегазировали три раза азотом и перемешивали при температуре 90°C. Через 2 часа смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии ВЭЖХ (колонка: C18; подвижная фаза А: водный раствор 0,05% TFA, подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 40 мл/мин; градиент: от 5% В до 58% В в течение 30 минут; длина волны: 254/210 нм) и получали указанное в заголовке соединение (190 мг, выход 62,8%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  8,09 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,95 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,19 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6,43 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 5,65 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,32 (s, 3H). ЖХ-МС  $(M+H)^+ = 347$ .

Стадия 6. 6-Хлор-1-метил-2-(4-метилсульфонилфенил)пирроло[3,2-с]пиридин-4-карбоновая кислота



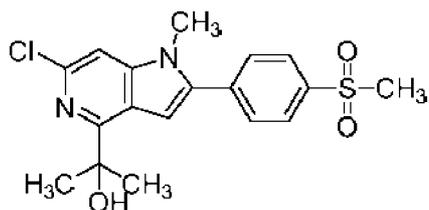
В процессе перемешивания в раствор, содержащий 6-хлор-1-метил-2-(4-метилсульфонилфенил)-4-винил-пирроло[3,2-с]пиридин (185 мг, 0,53 ммоль) в ацетоне (8 мл), добавляли в капельном режиме раствор  $KMnO_4$  (168 мг, 1,07 ммоль) в воде (2 мл) при температуре 0°C. Полученный в результате раствор перемешивали при температуре 0°C. Через 2 часа смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали методом флэш-хроматографии ВЭЖХ (колонка: C18; подвижная фаза А: водный раствор 0,05% TFA, подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 50 мл/мин; градиент: от 5% В до 40% В в течение 15 минут; длина волны: 254/210 нм) и получали указанное в заголовке соединение (110 мг, выход 55,2%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  13,35 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,22 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,32 (s, 3H). ЖХ-МС  $(M+H)^+ = 365$ .

Стадия 7. Метил-6-хлор-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-карбоксилат



К раствору, содержащему 6-хлор-1-метил-2-(4-метилсульфонилфенил)пирроло[3,2-с]пиридин-4-карбоновую кислоту (105 мг, 0,29 ммоль) в метаноле (5 мл), добавляли 20 капель  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Полученный в результате раствор перемешивали при температуре  $65^\circ\text{C}$  в течение 5 часов. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток помещали для разделения в насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном ( $3 \times 50$  мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и получали указанное в заголовке соединение (110 мг неочищенного продукта в виде красного твердого вещества. ЖХ-МС  $(\text{M}+\text{H})^+ = 379$ .

Стадия 8. 2-[6-Хлор-1-метил-2-(4-метилсульфонилфенил)пирроло[3,2-с]пиридин-4-ил]пропан-2-ол



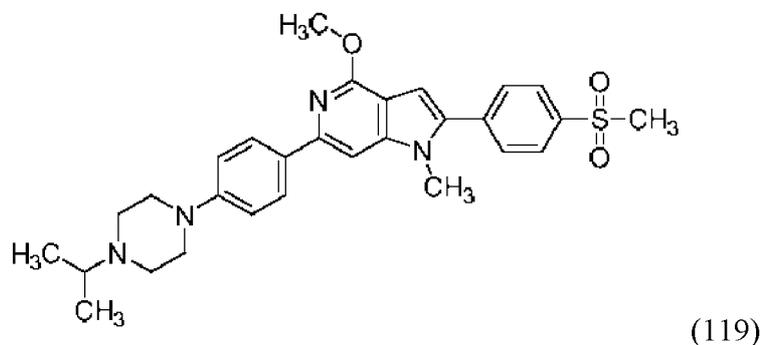
Раствор, содержащий метил-6-хлор-1-метил-2-(4-метилсульфонилфенил)пирроло[3,2-с]пиридин-4-карбоксилат (50 мг, 0,13 ммоль) в тетрагидрофуране (1,5 мл), дегазировали три раза азотом. Метилмагнийбромид (раствор 3 М в диэтиловом эфире, 1,5 мл, 0,4 ммоль) добавляли в раствор при температуре  $0^\circ\text{C}$ . Полученный в результате раствор перемешивали при температуре  $0^\circ\text{C}$  в течение 2 часов, и после этого реакцию гасили раствором хлорида аммония. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном ( $3 \times 30$  мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении, подвергали хроматографии на колонке с силикагелем, используя смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 1:1 в качестве элюента, и получали указанное в заголовке соединение (25 мг, выход 47,6%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, хлороформ-d):  $\delta$  8,09 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,78-7,70 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,81 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 1,70 (s, 6H). ЖХ-МС  $(\text{M}+\text{H})^+ = 379,1$ .

Стадия 9

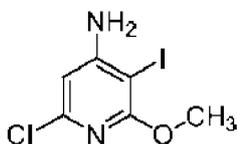
К раствору, содержащему 2-[6-хлор-1-метил-2-(4-метилсульфонилфенил)пирроло[3,2-с]пиридин-4-ил]пропан-2-ол (25 мг, 0,07 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл) и воде (0,3 мл), добавляли 1-изопропил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазин (43 мг, 0,13 ммоль),  $K_3PO_4$  (42 мг, 0,2 ммоль) и Xphos-Pd-G3 (6 мг, 0,01 ммоль). Полученный в результате раствор дегазировали три раза азотом и перемешивали при температуре 90°C. Через 18 часов смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (колонка: препаративная колонка XBridge OBD C18, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: водный раствор 10 ммоль/л  $NH_4HCO_3$ , подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 45% В до 75% В в течение 5,2 минут; длина волны: 210 нм) и получали указанное в заголовке соединение (13,6 мг, выход 37,3%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЯМР  $^1H$  (400 МГц, хлороформ-d):  $\delta$  8,20-7,90 (m, 4H), 7,75 (d,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,04 (d,  $J = 9,2$  Гц, 2H), 6,88-6,56 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,50-3,30 (m, 4H), 3,14 (s, 3H), 2,90-2,67 (m, 5H), 1,74 (s, 6H), 1,14 (d,  $J = 6,4$  Гц, 6H). ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 547,2.

### Пример 119

6-[4-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)фенил]-4-метокси-1-метил-2-(4-метилсульфонилфенил) пирроло[3,2-с]пиридин



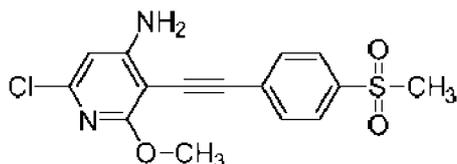
### Стадия 1. 6-Хлор-3-йод-2-метокси-пиридин-4-амин



В процессе перемешивания в раствор, содержащий 2-хлор-6-метокси-пиридин-4-амин (500 мг, 3,15 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл), добавляли хлорамин-Т (1,07 г, 4,73 ммоль) и NaI (709 мг, 4,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, затем в реакционный раствор добавляли раствор 2 М гидроксида натрия (60 мл) и этилацетат, слои разделяли, и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 × 60 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным

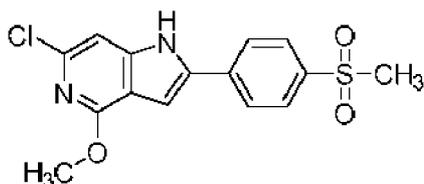
сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии ВЭЖХ (колонка: С18; подвижная фаза А: водный раствор 10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 40 мл/мин; градиент: от 5% В до 76% В в течение 23 минут; длина волны: 254/210 нм) и получали указанное в заголовке соединение (470 мг, выход 51,6%) в виде белого твердого вещества. ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  6,44 (s, 2H), 6,36 (s, 1H), 3,79 (s, 3H). ЖХ-МС  $(\text{M}+\text{H})^+ = 285$ .

Стадия 2. 6-Хлор-2-метокси-3-[2-(4-метилсульфонилфенил)этинил]пиридин-4-амин



В процессе перемешивания в раствор, содержащий 6-хлор-3-йод-2-метокси-пиридин-4-амин (400 мг, 1,41 ммоль) в диметилформамиде (5 мл), добавляли 1-этинил-4-метилсульфонилбензол (304 мг, 1,69 ммоль),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (98 мг, 0,14 ммоль),  $\text{CuI}$  (27 мг, 0,14 ммоль) и TEA (427 мг, 4,22 ммоль). Полученный в результате раствор дегазировали три раза азотом и перемешивали при температуре  $100^\circ\text{C}$ . Через 3 часа смесь разбавляли раствором хлорида аммония (60 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 60$  мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. ЖХ-МС  $(\text{M}+\text{H})^+ = 337,1$ .

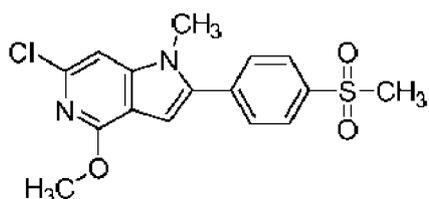
Стадия 3. 6-Хлор-4-метокси-2-(4-метилсульфонилфенил)-1H-пирроло[3,2-c]пиридин



В процессе перемешивания в раствор, содержащий 6-хлор-2-метокси-3-[2-(4-метилсульфонилфенил)этинил]пиридин-4-амин (неочищенный) в диметилформамиде (5 мл), добавляли *t*-BuOK (315 мг, 2,81 ммоль), при температуре  $0^\circ\text{C}$ . Полученный в результате раствор перемешивали при температуре  $80^\circ\text{C}$ . Через 1 час смесь разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 60$  мл). Объединенные органические слои промывали, используя насыщенный водный раствор хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали хроматографии на колонке с силикагелем, используя

смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 3:2 в качестве элюента и получали указанное в заголовке соединение (160 мг, выход 32,3%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,35 (s, 1H), 8,13 (d,  $J = 8,3$  Гц, 2H), 8,00 (d,  $J = 8,3$  Гц, 2H), 7,25 (d,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,26 (s, 3H). ЖХ-МС (M+H) $^+$  = 337.

Стадия 4. 6-Хлор-4-метокси-1-метил-2-(4-метилсульфонилфенил)пирроло[3,2-с]пиридин



В процессе перемешивания в раствор, содержащий 6-хлор-4-метокси-2-(4-метилсульфонилфенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин (160 мг, 0,48 ммоль) в диметилформамиде (3 мл), добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (310 мг, 0,95 ммоль) и йодметан (74 мг, 0,52 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3  $\times$  50 мл). Объединенные органические слои промывали, используя насыщенный водный раствор хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали хроматографии на колонке с силикагелем, используя смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 2:1 в качестве элюента, и получали указанное в заголовке соединение (160 мг, выход 96%) в виде светло-оранжевого твердого вещества. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,08-8,02 (m, 2H), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,43 (d,  $J = 0,9$  Гц, 1H), 6,82 (d,  $J = 0,9$  Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,30 (s, 3H). ЖХ-МС (M+H) $^+$  = 351,1.

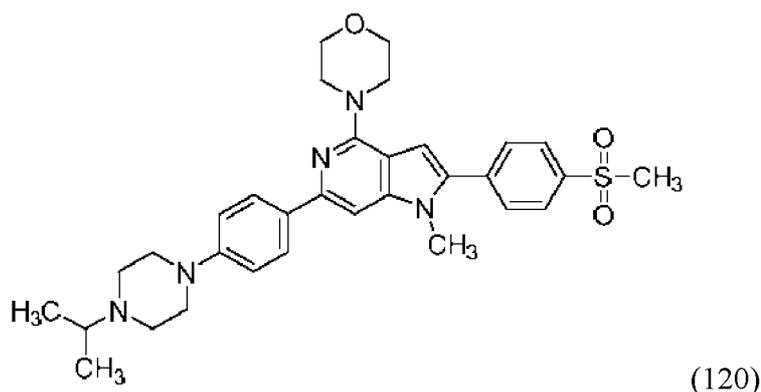
Стадия 5

В процессе перемешивания в раствор, содержащий 6-хлор-4-метокси-1-метил-2-(4-метилсульфонилфенил) пирроло[3,2-с]пиридин (50 мг, 0,14 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,4 мл), добавляли  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (90 мг, 0,43 ммоль), 1-изопропил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазин (94 мг, 0,29 ммоль) и Xphos-Pd-G3 (12 мг, 0,01 ммоль). Полученный в результате раствор дегазировали три раза азотом и перемешивали при температуре 90°C. Через 3 суток смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19  $\times$  150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: водный раствор 10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 50% В до 70% В в течение 4,5 минут,; длина волны: 254/210 нм) и получали

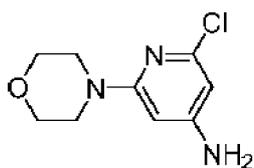
указанное в заголовке соединение (10 мг, 13,2%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, хлороформ-d):  $\delta$  8,07 (dd,  $J = 8,7, 3,2$  Гц, 4H), 7,73 (d,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,05 (d,  $J = 8,5$  Гц, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,45-3,26 (m, 4H), 3,15 (s, 3H), 2,91-2,69 (m, 5H), 1,17 (d,  $J = 6,5$  Гц, 6H). ЖХ-МС  $(\text{M}+\text{H})^+ = 519,2$ .

### Пример 120

4-[6-[4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил]-1-метил-2-(4-метилсульфонилфенил)пирроло[3,2-с]пиридин-4-ил]морфолин

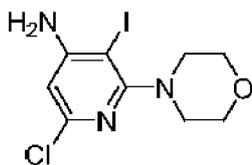


#### Стадия 1. 2-хлор-6-морфолинопиридин-4-амин



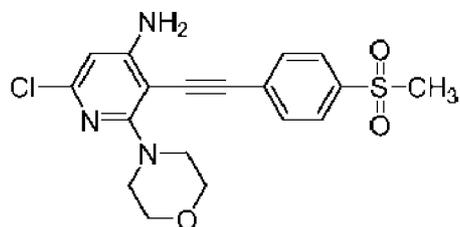
К раствору, содержащему 2,6-дихлорпиридин-4-амин (1 г, 6,13 ммоль) и морфолин (0,53 г, 6,13 ммоль) в диметилсульфоксиде (10 мл), добавляли DIEA (3,21 мл, 18,4 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при температуре 90°C. Через 2 часа смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл). Объединенные органические слои промывали, используя насыщенный водный раствор хлорида натрия (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии в следующих условиях: колонка: C18 силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил и водный раствор 0,05%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , градиент от 10% ACN до 70% ACN в течение 20 минут; ультрафиолетовый детектор 254 нм и получали указанное в заголовке соединение (0,81 г, выход 60,3%) в виде белого твердого вещества. ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, метанол-d<sub>6</sub>):  $\delta$  6,05 (s, 2H), 5,97 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,66 (t,  $J = 4,8$  Гц, 4H), 3,27 (t,  $J = 4,9$  Гц, 4H). ЖХ-МС  $(\text{M}+\text{H})^+ = 213,9$ .

#### Стадия 2. 6-Хлор-3-йод-2-морфолинопиридин-4-амин



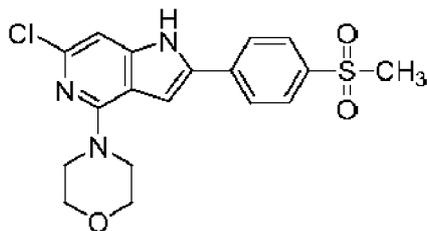
В процессе перемешивания в раствор, содержащий 2-хлор-6-морфолинопиридин-4-амин (810 мг, 3,79 ммоль) в этаноле (10 мл), добавляли  $\text{Ag}_2\text{SO}_4$  (1,17 г, 3,79 ммоль) и  $\text{I}_2$  (1,06 г, 4,17 ммоль) при температуре  $0^\circ\text{C}$ . Полученный в результате раствор перемешивали в течение 18 часов, после чего смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 200$  мл). Объединенные органические слои промывали, используя насыщенный водный раствор хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали хроматографии на колонке с силикагелем, используя смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 2:1 в качестве элюента, и получали указанное в заголовке соединение (900 мг, выход 69,9%) в виде желтого твердого вещества. ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, метанол- $d_6$ ):  $\delta$  6,12 (s, 2H), 5,94 (s, 1H), 3,65 (t,  $J = 4,8$  Гц, 4H), 3,26 (t,  $J = 4,9$  Гц, 4H). ЖХ-МС  $(\text{M}+\text{H})^+ = 339,9$ .

Стадия 3. 6-хлор-3-[2-(4-метилсульфонилфенил)этинил]-2-морфолинопиридин-4-амин



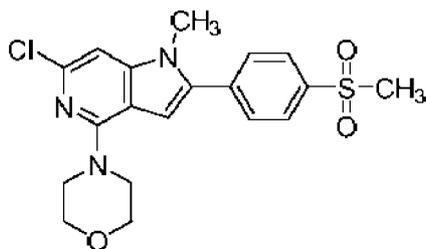
В процессе перемешивания в раствор, содержащий 6-хлор-3-йод-2-морфолинопиридин-4-амин (500 мг, 1,47 ммоль) в диметилформамиде (5 мл), добавляли 1-этинил-4-метилсульфонилбензол (291,9 мг, 1,62 ммоль),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (170,1 мг, 0,15 ммоль),  $\text{CuI}$  (27,9 мг, 0,15 ммоль) и ТЕА (0,77 мл, 4,42 ммоль). Полученную в результате смесь дегазировали три раза азотом и затем перемешивали при температуре  $100^\circ\text{C}$  в атмосфере азота. Через 2 часа смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 100$  мл). Объединенные органические слои промывали, используя насыщенный водный раствор хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и получали указанное в заголовке соединение (600 мг неочищенного продукта) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС  $(\text{M}+\text{H})^+ = 392,1$ .

Стадия 4. 4-[6-Хлор-2-(4-метилсульфонилфенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-ил]морфолин



В процессе перемешивания в раствор, содержащий 6-хлор-3-[2-(4-метилсульфонилфенил)этинил]-2-морфолинопиридин-4-амин (500 мг, 1,28 ммоль) в диметилформамиде (5 мл), добавляли *t*-BuOK (436,3 мг, 3,83 ммоль). Полученную в результате смесь дегазировали три раза азотом и затем перемешивали при температуре 80°C в атмосфере азота. Через 2 часа смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали, используя насыщенный водный раствор хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали хроматографии на колонке с силикагелем, используя петролейный эфир/этилацетат (1:1) в качестве элюента и получали указанное в заголовке соединение (80 мг, выход 16%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 392,1.

Стадия 5. 4-[6-Хлор-1-метил-2-(4-метилсульфонилфенил)пирроло[3,2-с]пиридин-4-ил]морфолин



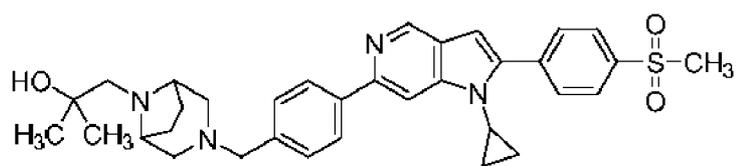
В процессе перемешивания в раствор, содержащий 4-[6-хлор-2-(4-метилсульфонилфенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-ил]морфолин (140 мг, 0,36 ммоль) в диметилформамиде (2 мл), добавляли MeI (101,4 мг, 0,71 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (232,2 мг, 0,71 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали, используя насыщенный водный раствор хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и получали указанное в заголовке соединение (100 мг неочищенного продукта) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 406,1.

Стадия 6

К раствору, содержащему 4-[6-хлор-1-метил-2-(4-метилсульфонилфенил)пирроло[3,2-с]пиридин-4-ил]морфолин (70 мг, 0,17 ммоль) и 1-изопропил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазин (113,9 мг, 0,34 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,5 мл), добавляли Xphos-Pd-G3 (14,5 мг, 0,02 ммоль) и  $K_2CO_3$  (71,4 мг, 0,52 ммоль). Полученную в результате смесь дегазировали три раза азотом и затем перемешивали при температуре  $90^\circ C$  в атмосфере азота. Через 2 часа смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии в следующих условиях: колонка C18 силикагель; подвижная фаза: ACN и водный раствор 0,05% TFA, градиент от 10% ACN до 70% ACN в течение 20 минут; ультрафиолетовый детектор 254 нм. Продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD,  $19 \times 150$  мм, 5 мкм; подвижная фаза А: водный раствор 10 ммоль/л  $NH_4HCO_3$ , подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 50% В до 65% В в течение 4,5 минут; длина волны: 254/210 нм) и получали указанное в заголовке соединение (35,6 мг, выход 35,5%) в виде желтого твердого вещества. ЯМР  $^1H$  (400 МГц, метанол- $d_4$ ):  $\delta$  8,14-7,82 (m, 6H), 7,05 (d,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,88-3,71 (m, 7H), 3,57-3,49 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 3,26-3,16 (m, 4H), 2,78-2,66 (m, 1H), 2,60 (t,  $J = 5,0$  Гц, 4H), 1,02 (d,  $J = 6,5$  Гц, 6H). ЖХ-МС  $(M+H)^+ = 574,2$ .

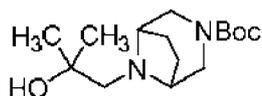
**Пример 121**

1-[3-[[4-[1-Циклопропил-2-(4-метилсульфонилфенил)пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил]фенил]метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-2-метил-пропан-2-ол



(121)

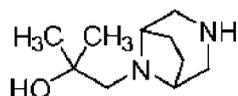
Стадия 1. Трет-бутил-8-(2-гидрокси-2-метил-пропил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат



К раствору, содержащему трет-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (1 г, 4,71 ммоль) в этаноле (20 мл), добавляли 1-хлор-2-метил-пропан-2-ол (1,53 г, 14,13 ммоль) и DIEA (2,45 г, 18,84 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали при температуре  $100^\circ C$  в течение 20 часов, после чего реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали

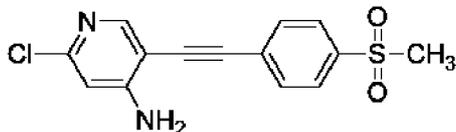
методом хроматографии на колонке с силикагелем, используя смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 3:1 в качестве элюента, и получали указанное в заголовке соединение (780 мг, выход 58,2%) в виде светло-желтого масла. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  3,99 (s, 1H), 3,57 (d,  $J = 12,2$  Гц, 1H), 3,50 (d,  $J = 12,2$  Гц, 1H), 3,13 (d,  $J = 13,2$  Гц, 2H), 3,00 (d,  $J = 12,2$  Гц, 1H), 2,87 (d,  $J = 12,2$  Гц, 1H), 2,11 (s, 2H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,44 (t,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,08 (s, 6H). ЖХ-МС  $(\text{M}+\text{H})^+ = 285,3$ .

Стадия 2. 1-(3,8-Диазацикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метилпропан-2-ол



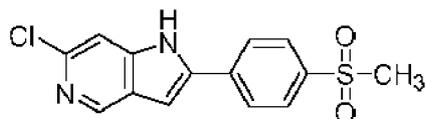
В процессе перемешивания в раствор, содержащий трет-бутил-8-(2-гидрокси-2-метил-пропил)-3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (780 мг, 2,74 ммоль) в дихлорметане (4 мл) и метаноле (0,5 мл), добавляли раствор 4 М  $\text{HCl}$  в 1,4-диоксане (1,5 мл). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 суток, после чего смесь концентрировали при пониженном давлении и получали указанное в заголовке соединение (600 мг неочищенного продукта) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС  $(\text{M}+\text{H})^+ = 185,2$ .

Стадия 3. 2-Хлор-5-[2-(4-метилсульфонилфенил)этинил]пиридин-4-амин



К раствору, содержащему 2-хлор-5-йодпиридин-4-амин (2 г, 7,86 ммоль) в диметилформамиде (20 мл), добавляли 1-этинил-4-метилсульфонилбензол (1,7 г, 9,43 ммоль),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (550 мг, 0,79 ммоль),  $\text{CuI}$  (150 мг, 0,79 ммоль) и TEA (2,39 г, 23,58 ммоль). Полученный в результате раствор дегазировали три раза азотом и перемешивали при температуре  $100^\circ\text{C}$ . Через 3 часа смесь разбавляли раствором хлорида аммония (100 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 100$  мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. ЖХ-МС  $(\text{M}+\text{H})^+ = 306,9$ .

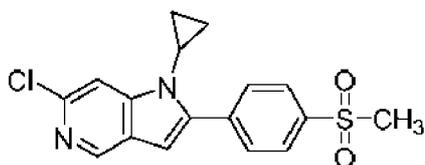
Стадия 4. 6-Хлор-2-(4-метилсульфонилфенил)-1H-пирроло[3,2-c]пиридин



К раствору, содержащему 2-хлор-5-[2-(4-метилсульфонилфенил)этинил]пиридин-4-амин (2,4 г, 7,82 ммоль) в диметилформамиде (20 мл), добавляли  $t\text{-BuOK}$  (2,63 г, 23,47 ммоль), при температуре  $0^\circ\text{C}$ . Полученный в результате раствор перемешивали при

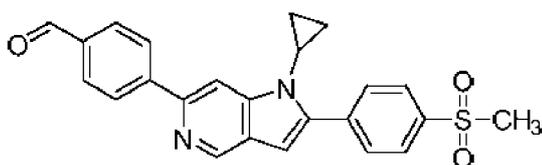
температуре 80°C в течение 1 часа, после чего смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали, используя насыщенный водный раствор хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали хроматографии на колонке с силикагелем, используя смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 1:4 в качестве элюента, и получали указанное в заголовке соединение (920 мг, выход 38,3%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,38 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 8,04 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,32 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 3,27 (s, 3H). ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 306,9.

Стадия 5. 6-Хлор-1-циклопропил-2-(4-метилсульфонилфенил)пирроло[3,2-с]пиридин



К раствору, содержащему 6-хлор-2-(4-метилсульфонилфенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин (500 мг, 1,63 ммоль) в дихлорэтано (10 мл), добавляли Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (518 мг, 4,89 ммоль), циклопропилборную кислоту (420 мг, 4,89 ммоль), Cu(OAc)<sub>2</sub> (388 мг, 2,44 ммоль) и 2,2'-бипиридин (382 мг, 2,44 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали при температуре 60°C в течение 3 суток. Смесь затем разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 60 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали методом флэш-хроматографии ВЭЖХ (колонка: C18; подвижная фаза А: водный раствор 0,05% TFA, подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 50 мл/мин; градиент: от 10% В до 48% В в течение 20 минут, ультрафиолетовый детектор 254/210 нм) и получали указанное в заголовке соединение (230 мг, выход 40,7%) в виде коричневого твердого вещества. ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,68 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 8,05 (s, 4H), 7,65 (s, 1H), 6,92 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 3,77 (dt, J = 6,9, 3,3 Гц, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,05 (dd, J = 7,4, 5,4 Гц, 2H), 0,63-0,51 (m, 2H). ЖХ-МС (M+H)<sup>+</sup> = 347,1.

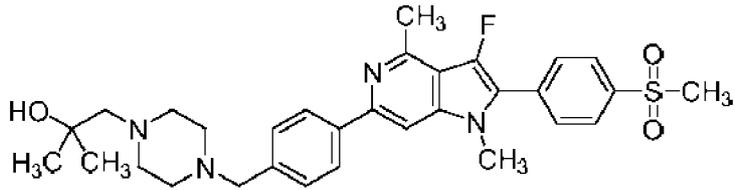
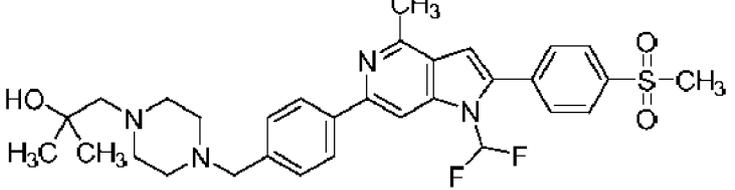
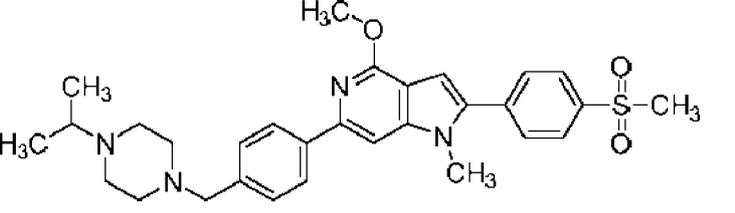
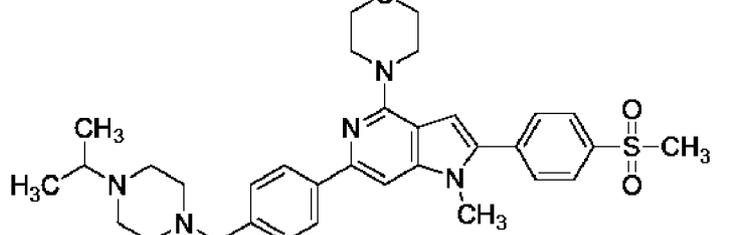
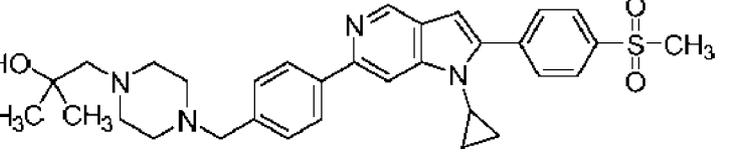
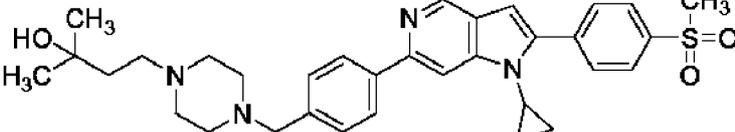
Стадия 6. 4-[1-Циклопропил-2-(4-метилсульфонилфенил)пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил]бензальдегид

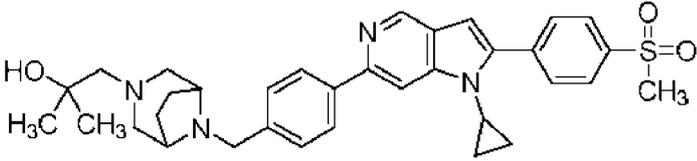


К раствору, содержащему 6-хлор-1-циклопропил-2-(4-метилсульфонилфенил)пирроло[3,2-с]пиридин (230 мг, 0,66 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (0,8 мл), добавляли  $K_3PO_4$  (422 мг, 1,99 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) бензальдегид (308 мг, 1,33 ммоль) и Xphos-Pd-G3 (56 мг, 0,07 ммоль). Полученный в результате раствор дегазировали три раза азотом и перемешивали при температуре 90°C в течение 1 часа. Смесь затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали методом флэш-хроматографии ВЭЖХ (колонка: колонка C18; подвижная фаза А: водный раствор 0,05% ТФА, подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 50 мл/мин; градиент: от 5% В до 31% В в течение 12 минут; длина волны: 254/210 нм) и получали указанное в заголовке соединение (135 мг, выход 47,8%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЯМР  $^1H$  (400 МГц, метанол- $d_4$ ):  $\delta$  9,15 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,19-8,15 (m, 3H), 8,13-8,08 (m, 2H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,76 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,27 (s, 1H), 3,90 (tt, J = 7,1, 3,8 Гц, 1H), 3,23 (s, 3H), 1,27-1,20 (m, 2H), 0,83-0,77 (m, 2H). ЖХ-МС  $(M+H)^+ = 417,2$ .

#### Стадия 7

К раствору, содержащему 4-[1-циклопропил-2-(4-метилсульфонилфенил)пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил]бензальдегид (50 мг, 0,12 ммоль) в дихлорметане (3 мл), добавляли 1-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метил-пропан-2-ол (66 мг, 0,36 ммоль) и уксусную кислоту (0,01 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 часов, в смесь добавляли  $NaBH(OAc)_3$  (76 мг, 0,36 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь затем разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (3 × 50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка Kinetex EVO C18, 21,2 × 150, 5 мкм; подвижная фаза А: водный раствор 10 ммоль/л  $NH_4HCO_3$ , подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 40% В до 60% В в течение 5,5 минут; длина волны: 254/210 нм) и получали указанное в заголовке соединение (8,6 мг, выход 11,6%) в виде беловатого твердого вещества. ЯМР  $^1H$  (300 МГц, метанол- $d_4$ ):  $\delta$  8,85 (s, 1H), 8,06 (q, J = 8,4 Гц, 4H), 7,99-7,83 (m, 3H), 7,46 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 6,89 (s, 1H), 3,86-3,66 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,30-3,11 (m, 5H), 2,64 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 2,40 (d, J = 10,2 Гц, 2H), 2,28 (s, 2H), 2,00-1,81 (m, 4H), 1,25-1,11 (m, 8H), 0,71-0,63 (m, 2H). ЖХ-МС  $(M+H)^+ = 585,3$ .

Номер примера	Структура
122	
123	
124	
125	
126	
127	
128	
129	

130	
Номер примера	Аналитические данные
122	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 565,1. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ): δ 8,15 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,98 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,88 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,71 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,68 (s, 4H), 2,57 (s, 4H), 2,34 (s, 2H), 1,19 (s, 6H)
123	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 573,2. ЯМР <sup>1</sup> H (300 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ): δ 8,07 (q, J = 8,6 Гц, 4H), 7,98-7,84 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,92 (s, 1H), 3,82-3,70 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,75-2,55 (m, 8H), 2,34 (s, 2H), 1,21-1,09 (m, 8H), 0,73-0,62 (m, 2H)
124	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 583,2. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ): δ 8,16 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 8,00-7,52 (m, 6H), 7,49 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,06 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,79-2,45 (m, 8H), 2,34 (s, 2H), 1,19 (s, 6H)
125	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 561,3. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, хлороформ-d): δ 8,20-7,92 (m, 4H), 7,77 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,64 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,80 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,80-2,30 (m, 9H), 1,75 (s, 6H), 1,09 (d, J = 6,5 Гц, 6H)
126	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 533,2. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,17 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 8,05 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,94 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,82 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,49-2,33 (m, 8H), 0,96 (d, J = 6,4 Гц, 6H)
127	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 588,3. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,10-7,90 (m, 6H), 7,42 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,93-3,70 (m, 7H), 3,67-3,42 (m, 6H), 3,30 (s, 3H), 2,66-2,55 (m, 1H), 2,49-2,33 (m, 8H), 0,96 (d, J = 6,5 Гц, 6H)
128	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 559,3. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,94 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 8,13-7,89 (m, 7H), 7,39 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 6,91 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,68-2,50 (m, 4H), 2,49-2,32 (m, 4H), 2,18 (s, 2H), 1,15-1,07 (m, 8H), 0,63-0,60 (m, 2H)
129	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 573,4. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,94 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 8,13-8,03 (m, 7H), 7,41 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 6,91 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,52-2,50 (m, 2H), 2,41-2,32 (m, 8H), 1,51 (t, J = 7,3

	Гц, 2H), 1,15-1,08 (m, 8H), 0,63-0,59 (m, 2H)
130	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup> = 585,4. ЯМР <sup>1</sup> H (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,93 (s, 1H), 8,24-7,90 (m, 7H), 7,48 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,91 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,90-3,70 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,04 (s, 2H), 2,66 (dd, J = 10,2, 3,0 Гц, 2H), 2,42 (d, J = 10,0 Гц, 2H), 2,15 (s, 2H), 2,00-1,65 (m, 4H), 1,28-0,90 (m, 8H), 0,75-0,50 (m, 2H)

### Биологические исследования

Фармакологические свойства соединений согласно настоящему изобретению могут быть подтверждены рядом биологических исследований. Примерные биологические исследования, которые представлены ниже, были выполнены с применением соединений согласно настоящему изобретению.

#### Исследования репортеров ингибирования TLR7/8/9

Клетки HEK-Blue™ (Invivogen), сверхэкспрессирующие человеческие рецепторы TLR7, TLR8 или TLR9, были использованы для скрининга ингибиторов этих рецепторов с применением индуцируемого репортерного гена SEAP (секретируемой эмбриональной щелочной фосфатазы) под контролем минимального промотора IFN-β, слитого с пятью сайтами связывания NF-κB и AP-1. Вкратце, клетки высевали в 384-луночные планшеты Greiner (15000 клеток на лунку для TLR7, 20000 клеток на лунку для TLR8 и 25000 клеток на лунку для TLR9) и обрабатывали исследуемыми соединениями в диметилсульфоксиде до достижения конечной дозозависимой ответной реакции в диапазоне концентраций от 0,05 нМ до 50 мкМ. Через 30 минут после предварительной обработки данными соединениями при комнатной температуре клетки стимулировали лигандом TLR7 (гардихимод в конечной концентрации 7,5 мкМ), лигандом TLR8 (R848 в конечной концентрации 15,9 мкМ) или лигандом TLR9 (ODN2006 в конечной концентрации 5 нМ) для активации NF-κB и AP-1, которые индуцируют продукцию SEAP. После 22-часовой инкубации при температуре 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> определяли уровни SEAP с добавлением реагента HEK-Blue™ Detection (Invivogen), среды для культивирования клеток, позволяющей обнаруживать SEAP, в соответствии с техническими условиями производителя. Процентное ингибирование определяли как процентное уменьшение сигнала HEK-Blue, присутствующего в лунках, обработанных агонистом с добавлением только диметилсульфоксида, по сравнению с лунками, обработанными с применением известного ингибитора.

Номер примера	TLR9 IC <sub>50</sub> (мкМ)	TLR7 IC <sub>50</sub> (мкМ)	TLR8 IC <sub>50</sub> (мкМ)
1	0,161	1,7	21,0
2	0,157	2,7	29,0
3	0,082	3,3	37,7

4	0,243	9,5	23,5
5	0,133	8,2	> 50
6	0,296	8,0	23,3
7	0,111	> 50	5,2
8	0,058	6,8	25,9
9	0,021	2,9	1,5
10	0,066	13,8	5,2
11	0,020	1,5	21,4
12	0,036	н. о.	н. о.
13	0,191	17,3	> 50
14	0,313	8,2	> 50
15	0,039	14,0	> 50
16	0,084	5,7	47,9
17	0,019	2,3	> 50
18	0,194	13,6	> 50
19	0,130	5,2	> 50
20	0,153	9,2	> 50
21	0,603	26,0	> 50
22	1,570	9,7	> 50
23	1,110	> 50	> 50
24	0,059	3,2	3,8
25	0,197	4,5	> 50
26	0,009	7,3	1,2
27	0,045	2,6	1,5
28	0,269	> 50	20,5
29	0,399	14,4	8,2
30	0,579	н. о.	н. о.
31	0,072	1,5	1,7
32	0,170	1,4	> 50
33	0,027	3,2	> 50
34	0,010	2,2	> 50
35	0,71	16,8	> 25
36	0,059	4,7	> 25
37	0,057	11,7	> 25

38	0,056	2,6	11,8
39	0,672	н. о.	н. о.
40	0,098	н. о.	н. о.
41	0,236	4,9	> 16,7
42	0,346	н. о.	н. о.
43	0,079	6,2	2,7
44	0,096	0,64	1,2
45	0,068	0,75	н. о.
46	0,213	н. о.	н. о.
47	0,077	14,7	> 25
48	0,385	2,1	> 25
49	6,76	н. о.	н. о.
50	2,41	н. о.	н. о.
51	0,044	н. о.	н. о.
52	0,202	н. о.	н. о.
53	0,021	> 50	> 50
54	0,042	4,6	> 50
55	2,81	5,7	> 50
56	0,270	18,5	13,2
57	0,046	6,0	7,5
58	0,107	8,2	17,8
59	0,772	12,9	17,2
60	0,064	5,4	4,6
61	0,109	3,1	0,86
62	0,105	н. о.	н. о.
63	0,146	н. о.	н. о.
64	0,0064	н. о.	н. о.
65	0,136	н. о.	н. о.
66	0,136	н. о.	н. о.
67	0,025	н. о.	н. о.
68	0,299	н. о.	н. о.
69	0,078	23,7	> 25
70	0,260	> 25	> 25
71	0,003	н. о.	н. о.

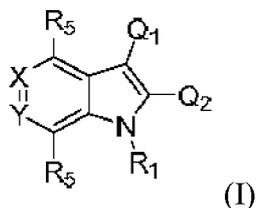
72	0,411	н. о.	н. о.
73	0,359	н. о.	н. о.
74	0,058	1,6	19,4
75	0,075	2,2	9,6
76	0,053	0,6	18,3
77	0,126	1,9	19,2
78	0,147	2,7	9,4
79	0,035	2,7	9,5
80	7,28	н. о.	н. о.
81	0,670	н. о.	н. о.
82	0,329	6,4	> 50
83	2,30	н. о.	н. о.
84	0,626	н. о.	н. о.
85	2,40	н. о.	н. о.
86	1,07	н. о.	н. о.
87	0,073	2,2	4,0
88	0,114	6,5	10,5
89	0,226	> 50	> 50
90	0,141	7,8	22,1
91	0,735	30,8	1,3
92	0,109	7,0	> 50
93	1,43	9,9	> 50
94	0,143	3,6	2,5
95	0,537	3,2	2,7
96	0,162	2,9	4,1
97	0,202	3,8	5,3
98	0,212	0,7	> 50
99	0,250	1,5	6,0
100	0,184	7,1	1,3
101	0,116	5,7	5,1
102	0,127	5,5	1,0
103	0,296	н. о.	н. о.
104	0,161	2,2	2,1
105	0,052	1,1	0,2

106	0,047	1,5	0,7
107	0,018	2,1	2,7
108	0,204	1,7	1,5
109	0,188	1,3	1,1
110	0,058	н. о.	н. о.
111	0,113	н. о.	н. о.
112	0,087	н. о.	н. о.
113	0,153	н. о.	н. о.
114	0,047	14,2	> 50
115	0,615	16,0	2,1
116	0,059	3,2	19,0
117	0,557	7,8	16,7
118	0,057	1,7	8,1
119	0,543	н. о.	н. о.
120	0,553	н. о.	н. о.
121	0,129	0,6	> 50
122	0,103	17,1	3,7
123	0,085	3,7	17,6
124	0,451	> 50	> 50
125	0,133	3,1	11,3
126	1,260	н. о.	н. о.
127	0,422	н. о.	н. о.
128	0,115	2,8	7,9
129	0,118	3,6	5,6
130	0,092	1,9	6,4

н. о.: не определено

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Соединение формулы (I):



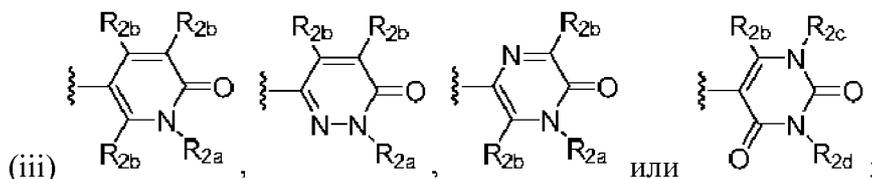
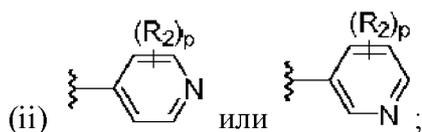
или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, причем:

один из X и Y представляет собой N, а другой из X и Y представляет собой C-A;

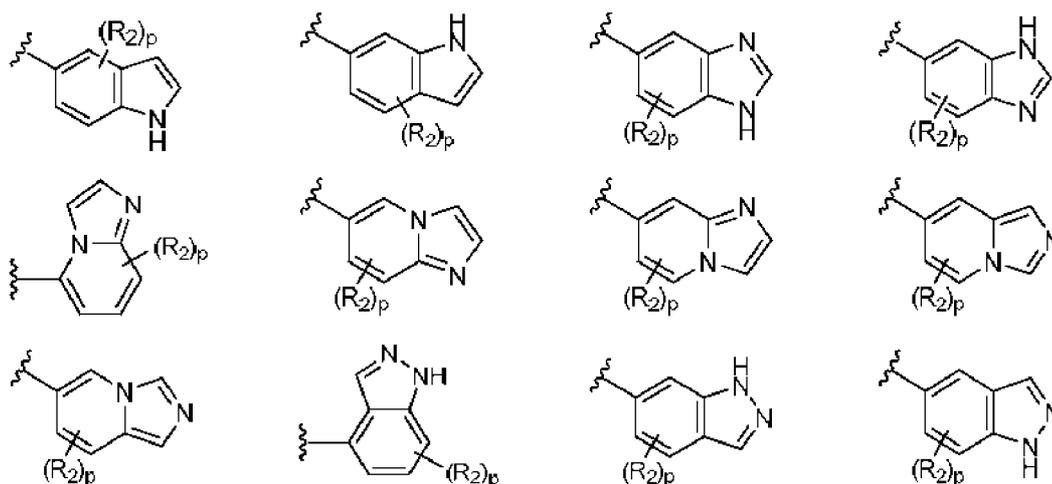
один из Q<sub>1</sub> и Q<sub>2</sub> представляет собой G, а другой из Q<sub>1</sub> и Q<sub>2</sub> представляет собой R<sub>3</sub>;

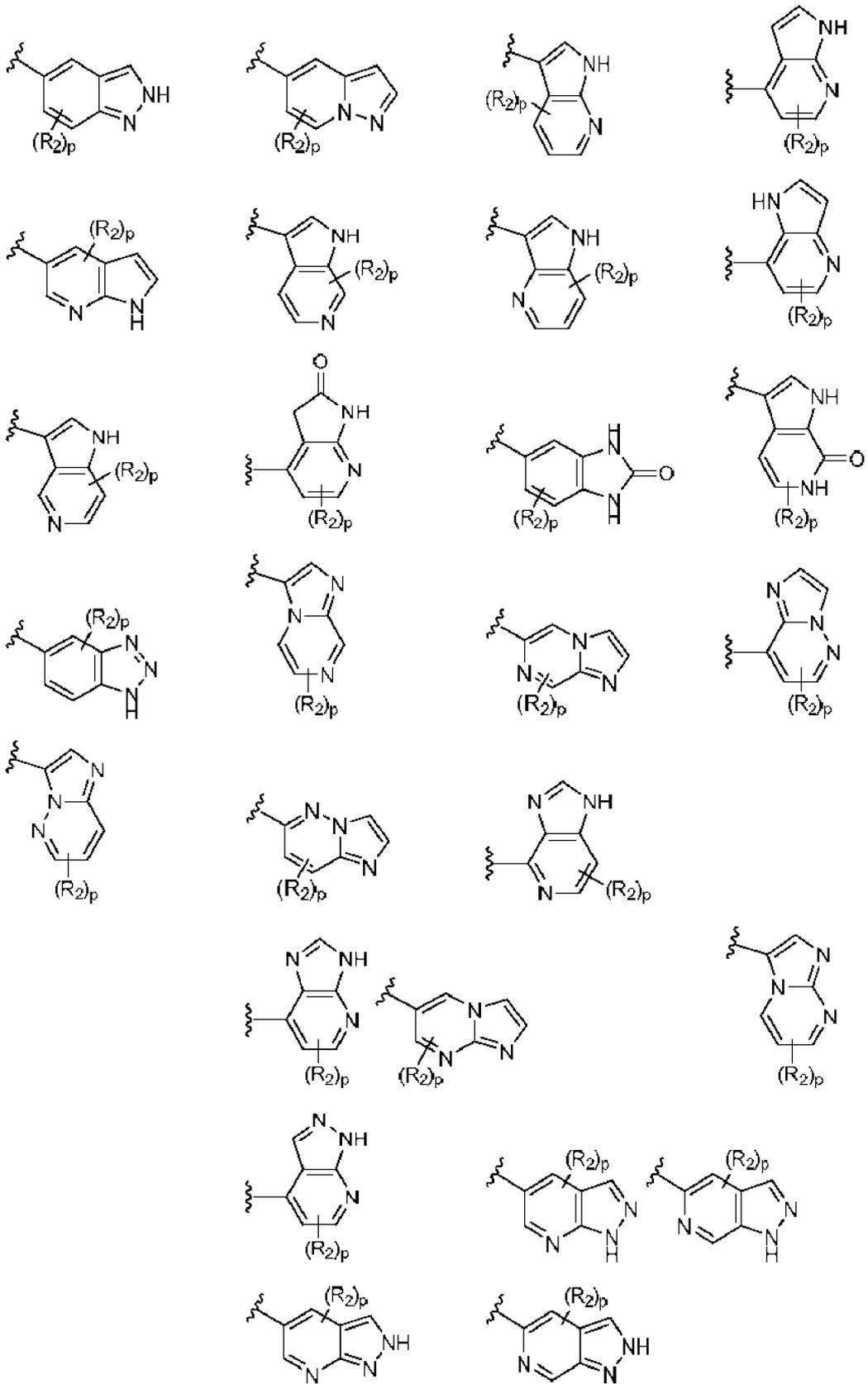
G представляет собой:

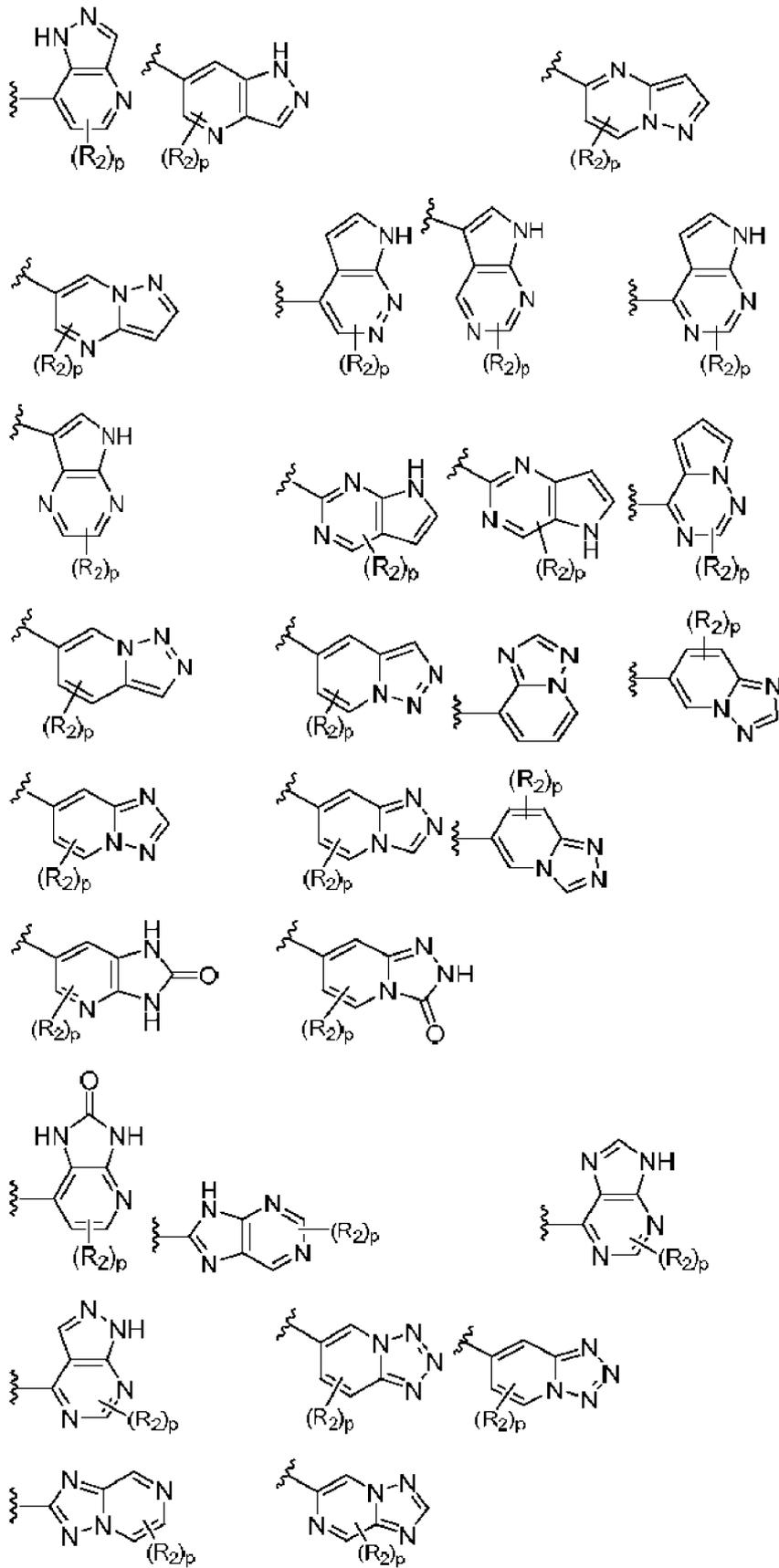
(i) фенил, замещенный и содержащий от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из -OCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(циклопропил) и -S(O)(NH)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

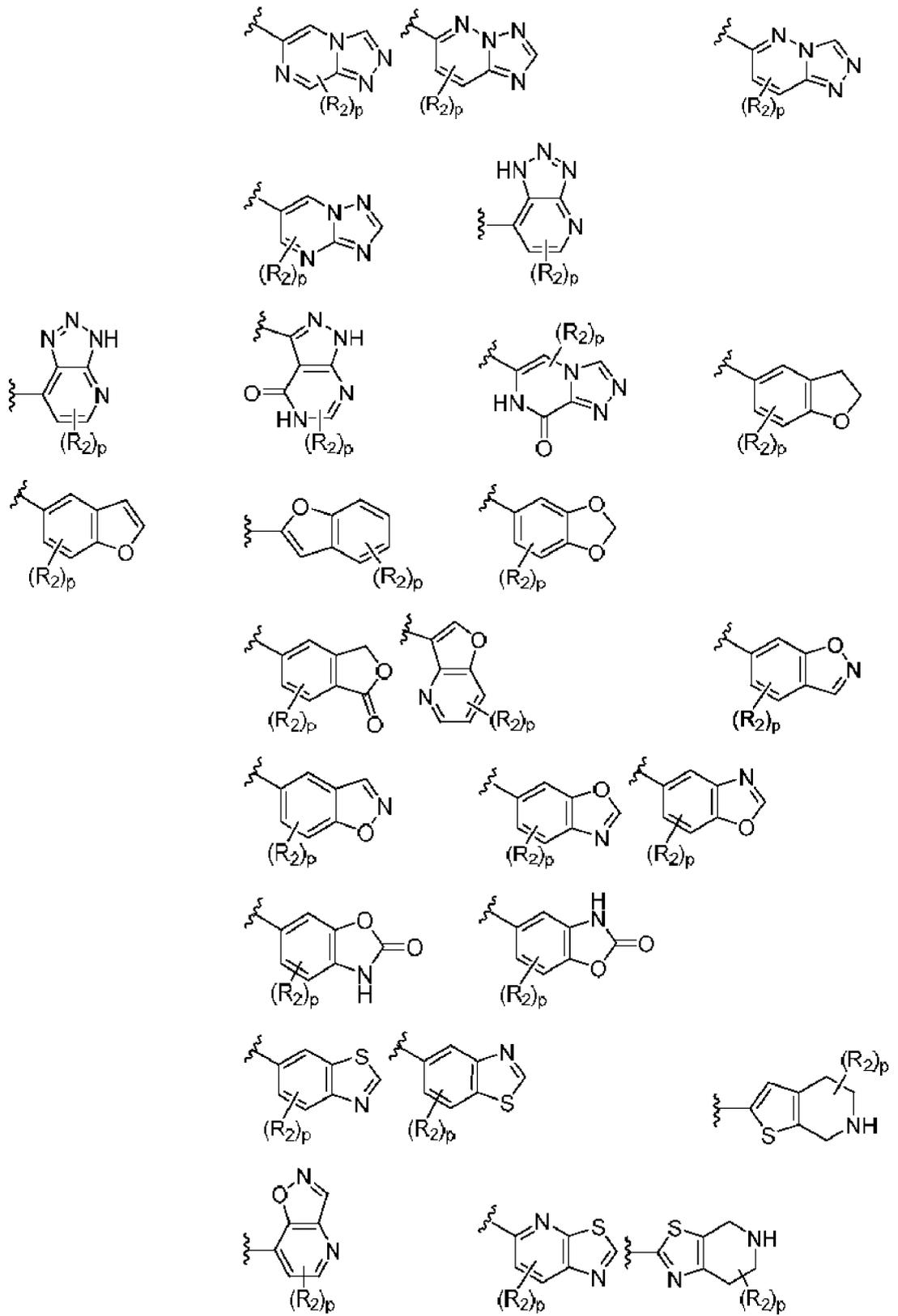


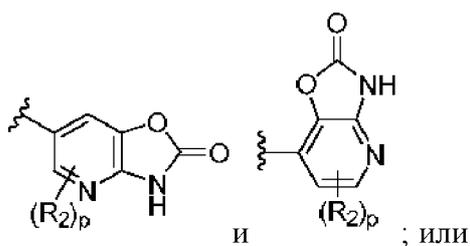
(iv) 9-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:



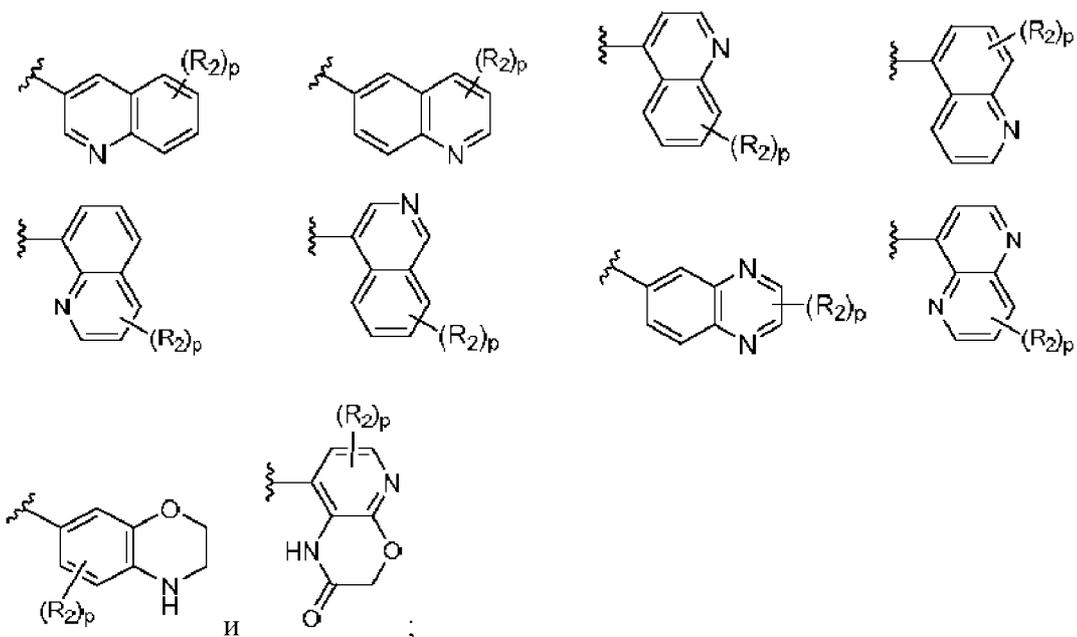








(v) 10-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:



A представляет собой пиперидинил, фенил, пиридинил, пиримидинил, 6-азабицикло[3.2.1]октанил или азабицикло[3.2.1]октанил, каждый из которых является замещенным и содержит -L-R<sub>4</sub> и от 0 до 2 R<sub>4b</sub>;

L представляет собой связь, -CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>- или -C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-2</sub>-;

R<sub>1</sub> представляет собой водород, C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>1-2</sub> фторалкил или C<sub>3-4</sub> циклоалкил;

каждый R<sub>2</sub> независимо представляет собой галоген, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> алкил, C<sub>1-2</sub> фторалкил, C<sub>1-2</sub> цианоалкил, C<sub>1-3</sub> гидроксиалкил, C<sub>1-3</sub> аминоалкил, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>O(C<sub>1-4</sub> алкил), C<sub>1-3</sub> фторалкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>O(C<sub>1-3</sub> алкил), -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>OC(O)(C<sub>1-3</sub> алкил), -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -C(O)O(C<sub>1-3</sub> алкил), -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)NR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>, -C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1-5</sub> гидроксиалкил), -C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>2-6</sub> алкоксиалкил), -C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>3-6</sub> циклоалкил), -NR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>, -NR<sub>y</sub>(C<sub>1-3</sub> фторалкил), -NR<sub>y</sub>(C<sub>1-4</sub> гидроксиалкил), -NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>(фенил), -NR<sub>x</sub>S(O)<sub>2</sub>(C<sub>3-6</sub> циклоалкил), -NR<sub>x</sub>C(O)(C<sub>1-3</sub> алкил), -NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>(C<sub>3-6</sub> циклоалкил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub> алкил), -S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-3</sub> алкил)<sub>2</sub>, -S(O)(NH)N(C<sub>1-3</sub> алкил)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>(C<sub>3-6</sub> циклоалкил), -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>(фенил), морфолинил, диоксотиморфолинил, диметилпиразолил, метилпиперидинил, метилпиперазинил, аминоксадиазолил, имидазолил, тиазолил или -C(O)(тиазолил);

$R_{2a}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-3}$  фторалкил,  $C_{1-6}$  гидроксialкил,  $C_{1-3}$  аминоалкил,  $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-3}$  алкил),  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $-(CH_2)_{1-3}C(O)NR_xR_x$ ,  $-CH_2(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-CH_2$ (фенил), тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или фенил;

каждый  $R_{2b}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-CN$ ,  $-NR_xR_x$ ,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-3}$  фторалкил,  $C_{1-3}$  гидроксialкил,  $C_{1-3}$  фторалкокси,  $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-3}$  алкил),  $-(CH_2)_{0-3}C(O)NR_xR_x$ ,  $-(CH_2)_{1-3}(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-C(O)O(C_{1-3}$  алкил),  $-C(O)NR_x(C_{1-3}$  алкил),  $-CR_x=CR_xR_x$  или  $-CR_x=CH(C_{3-6}$  циклоалкил);

$R_{2c}$  представляет собой  $R_{2a}$  или  $R_{2b}$ ;

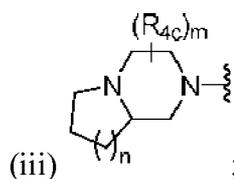
$R_{2d}$  представляет собой  $R_{2a}$  или  $R_{2b}$ ; при том условии, что один из  $R_{2c}$  и  $R_{2d}$  представляет собой  $R_{2a}$ , а другой из  $R_{2c}$  и  $R_{2d}$  представляет собой  $R_{2b}$ ;

$R_3$  представляет собой водород, F,  $C_{1-3}$  алкил или  $C_{3-4}$  циклоалкил;

$R_4$  представляет собой:

(i)  $-N(CH_3)_2$ ;

(ii) морфолинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, пиридинил, диоксотiomорфолинил, азаспиро[3.3]гептанил, азабицикло[3.2.1]октанил, диазабицикло[2.2.2]октанил или диазабицикло[3.2.1]октанил, каждый из которых является замещенным и содержит от 0 до 4  $R_{4a}$ ; или



каждый  $R_{4a}$  независимо представляет собой  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-3}$  фторалкил,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $-CH_2(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-C(O)(C_{1-4}$  алкил),  $-C(O)(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-C(O)$ (фенил),  $-C(O)CH_2(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-C(O)CH_2$ (фенил) или  $-C(O)O(C_{1-4}$  алкил);

каждый  $R_{4b}$  независимо представляет собой F, Cl или  $-CH_3$ ;

каждый  $R_{4c}$  независимо представляет собой  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-3}$  фторалкил,  $-CH_2(C_{3-6}$  циклоалкил),  $-C(O)(C_{1-4}$  алкил),  $-C(O)$ (фенил),  $-C(O)CH_2$ (фенил),  $-C(O)OCH_2CH_3$  или  $C_{3-6}$  циклоалкил;

каждый  $R_5$  независимо представляет собой водород, F, Cl,  $C_{1-3}$  алкил,  $C_{1-3}$  гидроксialкил,  $C_{1-3}$  алкокси, циклопропил или морфолинил;

каждый  $R_x$  независимо представляет собой H или  $-CH_3$ ;

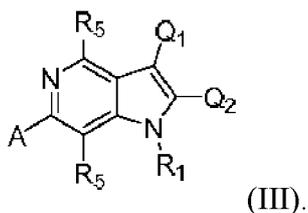
каждый  $R_y$  независимо представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил;

m составляет 0, 1 или 2;

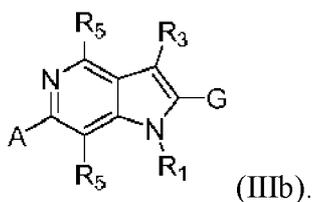
n составляет 0, 1 или 2; и

p составляет 0, 1, 2, 3 или 4.

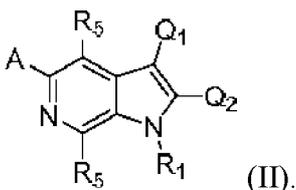
2. Соединение по п. 1 или его стереоизомеры, таутомер, сольваты или соли, имеющие структуру формулы (III):



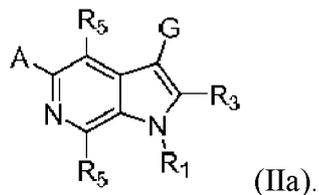
3. Соединение по п. 1 или его стереоизомеры, таутомер, сольваты или соли, имеющие структуру формулы (IIIb):



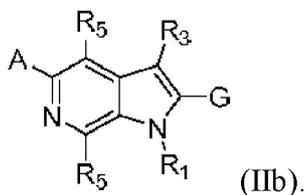
4. Соединение по п. 1 или его стереоизомеры, таутомер, сольваты или соли, имеющие структуру формулы (II):



5. Соединение по п. 1 или его стереоизомеры, таутомер, сольваты или соли, имеющие структуру формулы (IIa):



6. Соединение по п. 1 или его стереоизомеры, таутомер, сольваты или соли, имеющие структуру формулы (IIb):



7. Соединение по п. 1 или его стереоизомеры, таутомер, сольваты или соли, или его соль, причем:

G представляет собой фенил, замещенный и содержащий 1 или 2 заместителя, независимо выбранных из  $-OCH_3$ ,  $-S(O)_2CH_3$ ,  $-S(O)_2N(CH_3)_2$  и  $-S(O)_2$ (циклопропил);

A представляет собой пиперидинил, фенил или пиридинил, каждый из которых является замещенным и содержит -L-R<sub>4</sub> и от 0 до 2 R<sub>4b</sub>;

L представляет собой связь, -CH<sub>2</sub>-, -C(O)-, -C(O)CH<sub>2</sub>- или -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

R<sub>1</sub> представляет собой водород, -CH<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub> или циклопропил;

R<sub>3</sub> представляет собой водород, F, -CH<sub>3</sub> или циклопропил;

R<sub>4</sub> представляет собой:

(i) -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; или

(ii) пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или пиридинил, каждый из которых является замещенным и содержит от 0 до 4 R<sub>4a</sub>;

каждый R<sub>4a</sub> независимо представляет собой -OH, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-3</sub> фторалкил, -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-6</sub> циклоалкил), -C(O)(C<sub>1-4</sub> алкил), -C(O)(фенил), -C(O)CH<sub>2</sub>(фенил), -C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или C<sub>3-6</sub> циклоалкил;

каждый R<sub>4b</sub> независимо представляет собой F, Cl или -CH<sub>3</sub>;

каждый R<sub>4c</sub> независимо представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-3</sub> фторалкил, -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-6</sub> циклоалкил), -C(O)(C<sub>1-4</sub> алкил), -C(O)(фенил), -C(O)CH<sub>2</sub>(фенил), -C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или C<sub>3-6</sub> циклоалкил;

каждый R<sub>5</sub> независимо представляет собой водород, F, Cl, C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>1-3</sub> гидроксилалкил, C<sub>1-2</sub> алкокси, циклопропил или морфолинил;

m составляет 0, 1 или 2; и

n составляет 0, 1 или 2.

8. Соединение по п. 1 или его стереоизомеры, таутомер, сольваты или соли, причем:

G представляет собой фенил, замещенный и содержащий 1 или 2 заместителя, независимо выбранных из -OCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и -S(O)<sub>2</sub>(циклопропил);

A представляет собой пиперидинил, фенил или пиридинил, каждый из которых является замещенным и содержит -L-R<sub>4</sub> и от 0 до 2 R<sub>4b</sub>;

L представляет собой связь, -CH<sub>2</sub>-, -C(O)-, -C(O)CH<sub>2</sub>- или -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

R<sub>1</sub> представляет собой водород или -CH<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> представляет собой водород, F, -CH<sub>3</sub> или циклопропил;

R<sub>4</sub> представляет собой:

(i) -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; или

(ii) пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или пиридинил, каждый из которых является замещенным и содержит от 0 до 4 R<sub>4a</sub>;

каждый R<sub>4a</sub> независимо представляет собой -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(циклопропил), -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)(фенил), -C(O)CH<sub>2</sub>(фенил), -C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)O(фенил), циклопропил, циклобутил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>(бромфенил), или -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>(йодфенил);

каждый R<sub>4b</sub> представляет собой F; и

каждый R<sub>5</sub> независимо представляет собой водород, -CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>3</sub> или морфолинил.

9. Соединение по п. 1 или его стереоизомеры, таутомер, сольваты или соли, причем:

G представляет собой фенил, замещенный и содержащий 1 или 2 заместителя, независимо выбранных из -OCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и -S(O)<sub>2</sub>(циклопропил);

A представляет собой пиперидинил, фенил или пиридинил, каждый из которых является замещенным и содержит -L-R<sub>4</sub> и от 0 до 2 R<sub>4b</sub>;

L представляет собой связь, -CH<sub>2</sub>-, -C(O)-, -C(O)CH<sub>2</sub>- или -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

R<sub>1</sub> представляет собой водород или -CH<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> представляет собой водород, F, -CH<sub>3</sub> или циклопропил;

R<sub>4</sub> представляет собой:

(i) -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; или

(ii) пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или пиридинил, каждый из которых является замещенным и содержит от 0 до 4 R<sub>4a</sub>;

каждый R<sub>4a</sub> независимо представляет собой -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(циклопропил), -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)(фенил), -C(O)CH<sub>2</sub>(фенил), -C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)O(фенил), циклопропил, циклобутил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>(бромфенил), или -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>(йодфенил);

каждый R<sub>4b</sub> представляет собой F; и

каждый R<sub>5</sub> независимо представляет собой водород, -CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>3</sub> или морфолинил.

10. Соединение по п. 1 или его стереоизомеры, таутомер, сольваты или соли, причем:

X представляет собой N;

Y представляет собой C-A;

Q<sub>1</sub> представляет собой R<sub>3</sub>;

Q<sub>2</sub> представляет собой G;

G представляет собой фенил, замещенный и содержащий 1 или 2 заместителя, независимо выбранных из  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$  и  $-\text{S}(\text{O})_2$ (циклопропил);

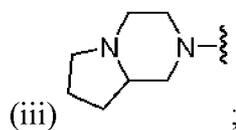
A представляет собой пиперидинил или фенил, каждый из которых является замещенным и содержит  $-\text{L}-\text{R}_4$  и от 0 до 2  $\text{R}_{4b}$ ;

L представляет собой связь,  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$ ;

$\text{R}_1$  представляет собой  $-\text{CH}_3$ ;

$\text{R}_3$  представляет собой водород, F или циклопропил;

$\text{R}_4$  представляет собой морфолинил, пиперидинил, пиперазинил, пиридинил, диоксотиморфолинил, азабицикло[3.2.1]октанил, диазабицикло[2.2.2]октанил или диазабицикло[3.2.1]октанил, каждый из которых является замещенным и содержит от 0 до 4  $\text{R}_{4a}$ ; или



каждый является замещенным и содержит от 0 до 4  $\text{R}_{4a}$ ;

каждый  $\text{R}_{4a}$  независимо представляет собой  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2$ (циклопропил),  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})$ (фенил),  $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , циклопропил, циклобутил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил,  $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ (бромфенил), или  $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ (йодфенил);

каждый  $\text{R}_{4b}$  представляет собой F; и

каждый  $\text{R}_5$  независимо представляет собой водород,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$  или морфолинил.

11. Соединение по п. 1 или его стереоизомеры, таутомер, сольваты или соли, причем вышеупомянутое соединение представляет собой:

2-(3,4-диметоксифенил)-5-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-3-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин (1);

2-(3,4-диметоксифенил)-5-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-3-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин (2);

1-(4-(4-(3-(3,4-диметоксифенил)-1,2-диметил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (3);

бензил-4-(3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (4);

(1-циклопропилпиперидин-4-ил)(4-(3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)пиперидин-1-ил)метанон (5);

3-(3,4-диметоксифенил)-5-(1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)пиперидин-4-ил)-2-метил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин (6);

этил-4-(2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (7);

2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-6-(1-((6-метилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (8);

6-(4-(4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (9);

6-(4-(4-циклобутилпиперазин-1-ил)фенил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (10);

6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (11);

6-(3-фтор-4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (12);

2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1,3-диметил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин (13);

(4-(3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)(фенил)метанон (14);

1-(4-(3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-2-метилпропан-1-он (15);

1-(4-(3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(пиперидин-1-ил)этан-1-он (16);

3-(3,4-диметоксифенил)-5-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1,2-диметил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин (17);

1-(4-(3-(3,4-диметоксифенил)-1,2-диметил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-2-метилпропан-1-он (18);

(4-(3-(3,4-диметоксифенил)-1,2-диметил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)(фенил)метанон (19);

этил-4-(3-(3,4-диметоксифенил)-1,2-диметил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (20);

1-(4-(3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(пирролидин-1-ил)этан-1-он (21);

1-(4-(3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он (22);

1-(4-(3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-(пирролидин-1-ил)пропан-1-он (23);

2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (24);

1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-2-(пиперидин-1-ил)этан-1-он (25);

(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)(фенил)метанон (26);

2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-6-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (27);

2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-6-(1-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (28);

(4-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)фенил)пиперазин-1-ил)(фенил)метанон (29);

1-(4-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)фенил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (30);

2-(3,4-диметоксифенил)-6-(6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (31);

3-(3,4-диметоксифенил)-5-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1,2-диметил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин (32);

4-(4-(4-(3-(3,4-диметоксифенил)-1,2-диметил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-2-метилбутан-2-ол (33);

6-(4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (34);

1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(4-(4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (35);

3-(4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил) фенил)пиперазин-1-ил)пропан-1-ол (36);

1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(4-(4-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (37);

6-(4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил) фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (38);

6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(3-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (39);

- 6-(4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(3-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (40);
- 3-(4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил) фенил)пиперидин-1-ил)пропан-1-ол (41);
- 2-(4-(циклопропилсульфонил)фенил)-6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (42);
- 6-(2,5-дифтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил) фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (43);
- 1-(4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил) бензил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (44);
- 3-((1R,4R)-5-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)бензил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)-2,2-диметилпропан-1-ол (45);
- 2-(4-(циклопропилсульфонил)фенил)-6-(4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (46);
- 3-(4-(4-(2-(4-(циклопропилсульфонил)фенил)-1,4-диметил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пропан-1-ол (47);
- 2-(4-(циклопропилсульфонил)фенил)-6-(4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (48);
- 4-(6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамид (49);
- 4-(1,4-диметил-6-(4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамид (50);
- 4-(6-(4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамид (51);
- 4-(1,4-диметил-6-(4-(4-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамид (52);
- 6-(4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (53);
- 6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (54);
- 3-(4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2,3-дифторфенил)пиперазин-1-ил)пропан-1-ол (55);
- 3-(4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2,5-дифторфенил)пиперазин-1-ил)пропан-1-ол (56);

6-(4-((4-изобутилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (57);

3-(4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил) бензил)пиперазин-1-ил)пропан-1-ол (58);

1-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил) бензил)-4-метилпиперидин-4-ол (59);

4-(4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил) бензил)пиперазин-1-ил)-2-метилбутан-2-ол (60);

4-((1S,4S)-5-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)бензил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)-2-метилбутан-2-ол (61);

6-(4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (62);

6-(4-(гексагидропирроло[1,2-а]пиперазин-2(1Н)-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (63);

6-(4-(8-изопропил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (64);

6-(3-фтор-4-(гексагидропирроло[1,2-а]пиперазин-2(1Н)-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (65);

6-(3-фтор-4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (66);

6-(3-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (67);

6-(3-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (68);

2-(4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол (69);

6-(3-фтор-4-(4-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (70);

6-(3-фтор-4-(4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (71);

6-(3-фтор-4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (72);

6-(4-(8-изобутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (73);

6-(4-(8-(2-метоксиэтил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (74);

6-(3-фтор-4-(8-(2-метоксиэтил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (75);

3-(3-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил) фенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пропан-1-ол (76);

3-(3-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2-фторфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пропан-1-ол (77);

6-(2,5-дифтор-4-(8-(2-метоксиэтил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (78);

3-(3-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2,5-дифторфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пропан-1-ол (79-80);

6-(2,5-дифтор-4-(4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (81);

6-(2,3-дифтор-4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (82);

6-(2,3-дифтор-4-(4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (83);

6-(3,5-дифтор-4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (84);

4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил) фенил)тиоморфолин-1,1-диоксид (85);

4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил) фенил)морфолин (86);

1-циклопропил-4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)фенил)пиперидин-4-ол (87);

4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил) фенил)-1-изопропилпиперидин-4-ол (88);

6-(3,5-дифтор-4-(4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (89);

4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2-фторфенил)-1-изобутилпиперидин-4-ол (90);

(1R,3r,5S)-3-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2-фторфенил)-8-изобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол (91);

4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ол (92);

1-циклопропил-4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ол (93);

4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2,5-дифторфенил)-1-изобутилпиперидин-4-ол (94);

4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ол (95);

1-циклопропил-4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2,5-дифторфенил)пиперидин-4-ол (96);

6-(2,5-дифтор-4-(гексагидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1Н)-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (97);

6-(3,5-дифтор-4-(гексагидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1Н)-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (98);

6-(2,3-дифтор-4-(гексагидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1Н)-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (99);

(1R,3r,5S)-3-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2-фторфенил)-8-изопропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол (100);

(1R,3r,5S)-3-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2-фторфенил)-8-этил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол (101);

(1R,3r,5S)-3-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2-фторфенил)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол (102);

(1R,3r,5S)-3-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-3-фторфенил)-8-изопропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол (103);

1-(трет-бутил)-4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ол (104);

(R)-4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2-фторфенил)-1-изопропил-2,2-диметилпиперидин-4-ол (105);

(S)-4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2-фторфенил)-1-изопропил-2,2-диметилпиперидин-4-ол (106);

4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-2-фторфенил)-1-изопропилпиперидин-4-ол (107);

1-(трет-бутил)-4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-3-фторфенил)пиперидин-4-ол (108);

- 4-(4-(1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)-3-фторфенил)-1-изопропилпиперидин-4-ол (109);
- 6-(4-(4-(4-йодphenэтил)пиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (110);
- 6-(4-(4-(4-бромphenэтил)пиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (111);
- 6-(4-(4-(4-йодбензил)пиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (112);
- 6-(4-(4-(4-бромбензил)пиперазин-1-ил)фенил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (113);
- 6-(1-(8-изобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (114);
- 4-(4-(4-(3-фтор-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)бензил)пиперазин-1-ил)-2-метилбутан-2-ол (115);
- 4-[4-[[4-[1-циклопропил-4-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил]фенил]метил]пиперазин-1-ил]-2-метил-бутан-2-ол (116);
- 4-[4-[[4-[1-(дифторметил)-4-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил]фенил]метил]пиперазин-1-ил]-2-метил-бутан-2-ол (117);
- 2-[6-[4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил]-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)пирроло[3,2-с]пиридин-4-ил]пропан-2-ол (118);
- 6-[4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил]-4-метокси-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)пирроло[3,2-с]пиридин (119);
- 4-[6-[4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил]-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)пирроло[3,2-с]пиридин-4-ил]морфолин (120);
- 1-[3-[[4-[1-циклопропил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил]фенил]метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-2-метил-пропан-2-ол (121);
- 1-(4-(4-(3-фтор-1,4-диметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)бензил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (122);
- 1-(4-(4-(1-циклопропил-4-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)бензил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (123);
- 1-(4-(4-(1-(дифторметил)-4-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)бензил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (124);
- 2-(6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-ил)пропан-2-ол (125);

6-(4-((4-изопропилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-метокси-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин (126);

4-(6-(4-((4-изопропилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-ил)морфолин (127);

1-(4-(4-(1-циклопропил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)бензил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (128);

4-(4-(4-(1-циклопропил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)бензил)пиперазин-1-ил)-2-метилбутан-2-ол (129); или

1-(8-(4-(1-циклопропил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)бензил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-метилпропан-2-ол (130).

12. Фармацевтическая композиция, содержащая одно или несколько соединений по любому из пп. 1-11 или их стереоизомеры, таутомер, сольваты или фармацевтически приемлемые соли; и фармацевтически приемлемый носитель.

13. Соединение по любому из пп. 1-11 или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или фармацевтически приемлемые соли для применения в лечении патологического фиброза.

14. Соединение или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или фармацевтически приемлемые соли, или их фармацевтически приемлемые соли для применения по п. 13 причем указанный патологический фиброз представляет собой фиброз печени, фиброз почек, билиарный фиброз или фиброз поджелудочной железы.

15. Соединение по любому из пп. 1-11 или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или фармацевтически приемлемые соли для применения в лечении неалкогольного стеатогепатита (NASH), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), хронической болезни почек, диабетической болезни почек, первичного склерозирующего холангита (PSC) или первичного билиарного цирроза (PBC).

16. Соединение по любому из пп. 1-11 или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или фармацевтически приемлемые соли для применения в лечении идиопатического легочного фиброза (IPF).