



(51) МПК  
*C07D 471/04* (2006.01)  
*C07D 487/04* (2006.01)  
*A61K 31/407* (2006.01)  
*A61K 31/437* (2006.01)  
*A61K 31/444* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*A61P 31/18* (2006.01)  
*A61P 13/12* (2006.01)  
*A61P 3/10* (2006.01)

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(52) СПК

*C07D 471/04* (2020.08); *C07D 487/04* (2020.08); *A61K 31/407* (2020.08); *A61K 31/437* (2020.08); *A61K 31/444* (2020.08); *A61P 35/00* (2020.08); *A61P 31/18* (2020.08); *A61P 13/12* (2020.08); *A61P 3/10* (2020.08)

(21)(22) Заявка: 2018140061, 14.04.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
14.04.2017Дата регистрации:  
28.01.2021

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
15.04.2016 CN PCT/CN2016/079362

(43) Дата публикации заявки: 15.05.2020 Бюл. № 14

(45) Опубликовано: 28.01.2021 Бюл. № 4

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: 15.11.2018

(86) Заявка PCT:  
CN 2017/080511 (14.04.2017)(87) Публикация заявки PCT:  
WO 2017/177955 (19.10.2017)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спаская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"

(72) Автор(ы):

**ФИДАНЗЕ, Стивен Д. (US),**  
**ХАСВОЛЬД, Лиза А. (US),**  
**ЛЮ, Дачунь (US),**  
**МАКДЭНИЕЛ, Кит Ф. (US),**  
**ПРАТТ, Джон (US),**  
**ШРИМПФ, Майкл (US),**  
**ШЕППАРД, Джордж С. (US),**  
**ВАН, Лэ (US),**  
**ЛИ, Бин (US)**

(73) Патентообладатель(и):  
ЭББВИ ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 2013/97601 A1, 04.07.2011. WO 2014/206150 A1, 31.12.2014. WO 2005/028475 A2, 31.03.2005. RU 2385320 C2, 27.03.2010.

**(54) ИНГИБИТОРЫ БРОМОДОМЕНА**

(57) Реферат:

Изобретение относится к области органической химии, а именно к *N*-этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамиду или его фармацевтически

приемлемой соли. Технический результат: получено новое гетероциклическое соединение, которое представляет собой ингибитор бромодомена (BET), селективный в отношении связывающего домена II (BDII). 2 н.п. ф-лы, 2 табл., 129 пр.



(51) Int. Cl.  
*C07D 471/04* (2006.01)  
*C07D 487/04* (2006.01)  
*A61K 31/407* (2006.01)  
*A61K 31/437* (2006.01)  
*A61K 31/444* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*A61P 31/18* (2006.01)  
*A61P 13/12* (2006.01)  
*A61P 3/10* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*C07D 471/04* (2020.08); *C07D 487/04* (2020.08); *A61K 31/407* (2020.08); *A61K 31/437* (2020.08); *A61K 31/444* (2020.08); *A61P 35/00* (2020.08); *A61P 31/18* (2020.08); *A61P 13/12* (2020.08); *A61P 3/10* (2020.08)

(21)(22) Application: 2018140061, 14.04.2017

(24) Effective date for property rights:  
14.04.2017Registration date:  
28.01.2021

Priority:

(30) Convention priority:  
15.04.2016 CN PCT/CN2016/079362

(43) Application published: 15.05.2020 Bull. № 14

(45) Date of publication: 28.01.2021 Bull. № 4

(85) Commencement of national phase: 15.11.2018

(86) PCT application:  
CN 2017/080511 (14.04.2017)(87) PCT publication:  
WO 2017/177955 (19.10.2017)

Mail address:

129090, Moskva, ul. B.Spasskaya, 25, stroenie 3,  
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i  
Partnery"

(72) Inventor(s):

**FIDANZE, Steven D. (US),**  
**HASVOLD, Lisa A. (US),**  
**LIU, Dachun (US),**  
**MCDANIEL, Keith F. (US),**  
**PRATT, John (US),**  
**SCHRIMPF, Michael (US),**  
**SHEPPARD, George S. (US),**  
**WANG, Le (US),**  
**LI, Bing (US)**

(73) Proprietor(s):

**ABBVIE INC. (US)**(54) **BROMODOMAIN INHIBITORS**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to *N*-ethyl-4-[2-(4-fluoro-2,6-dimethylphenoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo [2,3-*c*]pyridine-2-carboxamide or its pharmaceutically

acceptable salt.

EFFECT: obtaining a novel heterocyclic compound which is a bromodomain (BET) inhibitor which is selective with respect to binding domain II (BDII).

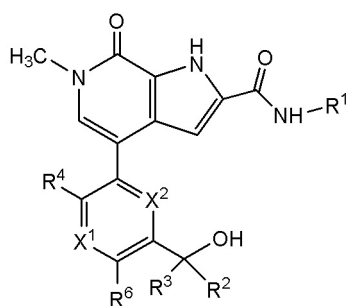
2 cl, 2 tbl, 129 ex

**ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[0001] Бромодомены относятся к структурным формам укладки консервативных белков, которые связываются с *N*-ацетилированными остатками лизина, которые встречаются в некоторых белках. Семейство белков BET, содержащих бромодомен, включает четыре представителя (BRD2, BRD3, BRD4 и BRDt). Каждый представитель семейства BET содержит по два бромодомена, предназначенных для распознавания *N*-ацетилированных остатков лизина, которые, как правило, но не исключительно, обнаруживают на факторах транскрипции (Shi, J., et al. *Cancer Cell* 25(2): 210-225 (2014)) или на аминоконцевых хвостах гистоновых белков. При нумерации от N-конца каждого BET-белка тандемные бромодомены обычно обозначают связывающим доменом I (BDI) и связывающим доменом II (BDII). Данные взаимодействия модулируют экспрессию генов благодаря рекрутингу факторов транскрипции к определенным геномным местоположениям в хроматине. Например, связанный с гистонам BRD4 рекрутирует к промоторам фактор транскрипции P-TEFb, приводя к экспрессии субпопуляции генов, которые вовлечены в развитие клеточного цикла (Yang et al., *Mol. Cell. Biol.* 28: 967-976 (2008)). BRD2 и BRD3 также выполняют функцию регуляторов транскрипции генов, ускоряющих рост (LeRoy et al., *Mol. Cell* 30: 51-60 (2008)). Недавно было установлено, что представители семейства BET играют важную роль в поддержании развития некоторых форм рака (Zuber et al., *Nature* 478: 524-528 (2011); Mertz et al; *Proc. Nat'l. Acad. Sci.* 108: 16669-16674 (2011); Delmore et al., *Cell* 146: 1-14, (2011); Dawson et al., *Nature* 478: 529-533 (2011)). Также было показано, что представители семейства BET вовлечены в опосредование острых воспалительных реакций посредством канонического пути NF-KB (Huang et al., *Mol. Cell. Biol.* 29: 1375-1387 (2009)) с обеспечением положительной регуляции генов, связанных с продуцированием цитокинов (Nicodeme et al., *Nature* 468: 1119-1123, (2010)). В животной модели было показано, что подавление индуцирования цитокинов ингибиторами бромодомена BET является эффективным подходом к лечению опосредованного воспалением заболевания почек (Zhang, et al., *J. Biol. Chem.* 287: 28840-28851 (2012)). Функцию BRD2 связали с предрасположенностью к дислипидемии или неправильной регуляции адипогенеза, повышенным содержанием компонентов воспалительного процесса и повышенной восприимчивостью к аутоиммунным заболеваниям (Denis, *Discovery Medicine* 10: 489-499 (2010)). Вирус иммунодефицита человека использует BRD4 для инициации транскрипции вирусной РНК из стабильно интегрированной вирусной ДНК (Jang et al., *Mol. Cell*, 19: 523-534 (2005)). Также показано, что ингибиторы бромодомена BET реактивируют транскрипцию ВИЧ в моделях латентной инфекции Т-клеток и латентной инфекции моноцитов (Banerjee, et al, *J. Leukocyte Biol.* doi:10.1189/jlb.0312165). BRDt играет важную роль в сперматогенезе, который блокируется ингибиторами бромодомена BET (Matzuk, et al., *Cell* 150: 673-684 (2012)). Таким образом, ведется поиск соединений, которые ингибируют связывание бромодоменов семейства BET с родственными им белками, содержащими ацетилированный лизин, для лечения рака, воспалительных заболеваний, заболеваний почек, заболеваний, связанных с метаболизмом или накоплением жира, и некоторых вирусных инфекций, а также для разработки способа мужской контрацепции. Соответственно, существует постоянная медицинская потребность в разработке новых лекарственных средств для лечения данных показаний.

**КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[0002] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли,



(I),  
где

$R^1$  представляет собой водород,  $CD_2CD_3$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, фенил или 5-6-членный моноциклический гетероарил; при этом каждый из  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила, фенила и 5-6-членного моноциклического гетероарила

необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами  $R^x$ ;

$R^2$  представляет собой  $G^{2a}$ ,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил или  $C_1$ - $C_6$ алкил, при этом  $C_1$ - $C_6$ алкил

необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $G^{2b}$

и -OH;

$G^{2a}$  представляет собой фенил или моноциклический  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил; при этом

каждый  $G^{2a}$  необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами  $R^x$ ;

$G^{2b}$  представляет собой фенил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 независимо

выбранными группами  $R^x$ ;

$R^3$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ алкил или моноциклический

$C_3$ - $C_6$ циклоалкил, где моноциклический  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами  $R^x$ ; или

$R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют

моноциклический  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, моноциклический  $C_4$ - $C_6$ циклоалкенил или 4-6-членный моноциклический гетероцикл; при этом каждый из моноциклического

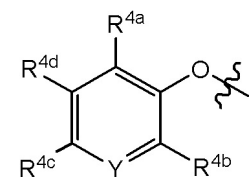
$C_3$ - $C_6$ циклоалкила, моноциклического  $C_4$ - $C_6$ циклоалкенила и 4-6-членного

моноциклического гетероцикла необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо

выбранными группами  $R^x$ ;

$R^4$  представляет собой фенил, пиридинил, моноциклический  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил или

моноциклический  $C_4$ - $C_6$ циклоалкенил; при этом каждый  $R^4$  необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами  $R^y$ ; или



(a),

каждый из  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  независимо представляет собой галоген,  $C_1$ - $C_6$ алкил или  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил;

5 каждый из  $R^{4c}$  и  $R^{4d}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $-S(C_1-C_6\text{алкил})$ ,  $-S(O)_2(C_1-C_6\text{алкил})$  или  $-(C_1-C_6\text{алкиленил})-OH$ ;

10  $Y$  представляет собой  $C(R^{4e})$  или  $N$ ; при этом  $R^{4e}$  представляет собой водород, галоген,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкил или  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил;

$R^x$  в каждом случае независимо представляет собой галоген,  $C_1$ - $C_6$ алкил или  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил;

15  $R^y$  в каждом случае независимо представляет собой галоген,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $-O(C_1-C_6\text{алкил})$ ,  $-O(C_1-C_6\text{галогеналкил})$  или  $-(C_1-C_6\text{алкиленил})-OH$ ;

$X^1$  и  $X^2$  представляют собой  $C(R^5)$ ; или

один из  $X^1$  и  $X^2$  представляет собой  $N$ , а другой представляет собой  $C(R^5)$ ;

20  $R^5$  в каждом случае независимо представляет собой водород или галоген; и

$R^6$  представляет собой водород, галоген,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил или  $C_1$ - $C_6$ алкил.

[0003] В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения или предупреждения нарушений, при которых состояние улучшается путем ингибирования ВЕТ. Такие способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) отдельно или в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

[0004] Некоторые методы направлены на лечение или предупреждение воспалительного заболевания, или рака, или СПИДа.

[0005] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения рака у субъекта, включающим введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом субъекту. В определенных вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из невринома слухового нерва, острого лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, острого миелоцитарного лейкоза (моноцитарного, миелобластного лейкоза, аденокарциномы, ангиосаркомы, астроцитомы, миеломоноцитарного и промиелоцитарного лейкоза), острого т-клеточного лейкоза, базально-клеточного рака, карциномы желчного протока, рака мочевого пузыря, рака головного мозга, рака молочной железы, бронхогенного рака, рака шейки матки, хондросаркомы, хордомы, хориокарциномы, хронического лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелоцитарного (гранулоцитарного) лейкоза, хронического миелолейкоза, рака толстой кишки, колоректального рака, краниофарингиомы, цистаденокарциномы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, диспролиферативных изменений (дисплазий и метаплазий), эмбрионального рака, рака эндометрия, эндотелиосаркомы, эпендимомы, эпителиальной карциномы, эритролейкоза, рака пищевода, эстроген-рецептор-положительного рака молочной железы, эссенциальной тромбоцитемии, саркомы Юинга, фибросаркомы, фолликулярной лимфомы, герминогенного рака яичка, глиомы, глиобластомы, глиосаркомы, болезни тяжелых цепей, гемангиобластомы, гепатомы, гепатоцеллюлярного рака, рака предстательной железы, нечувствительного к

гормонотерапии, лейомиосаркомы, лейкоза, липосаркомы, рака легкого, лимфангиоэндотелиосаркомы, лимфангиосаркомы, лимфобластного лейкоза, лимфомы (Ходжкина и неходжкинской), злокачественных новообразований и гиперпролиферативных нарушений мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, легкого, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи и матки, лимфонеоплазий Т-клеточного или В-клеточного происхождения, лейкоза, лимфомы, медуллярного рака, медуллобластомы, меланомы, менингиомы, мезотелиомы, множественной миеломы, миелогенного лейкоза, миеломы, миксосаркомы, нейробластомы, имеющей NUT-перегруппировку срединной карциномы (NMC), немелкоклеточного рака легкого, олигодендроглиомы, рака ротовой полости, остеогенной саркомы, рака яичников, рака поджелудочной железы, папиллярных аденокарцином, папиллярной карциномы, пинеаломы, истинной полицитемии, рака предстательной железы, рака прямой кишки, рака почки, ретинобластомы, рабдомиосаркомы, саркомы, рака сальной железы, семиномы, рака кожи, мелкоклеточной карциномы легкого, солидных опухолей (карцином и сарком), мелкоклеточного рака легкого, рака желудка, плоскоклеточного рака, синовиомы, рака потовых желез, рака щитовидной железы, макроглобулинемии Вальденстрема, опухолей яичка, рака матки и опухоли Вильмса. В определенных вариантах осуществления способы дополнительно включают введение терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства. В определенных вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из цитарабина, бортезомиба и 5-азациитидина.

[0006] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения заболевания или состояния у субъекта, включающим введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом субъекту, при этом указанные заболевание или состояние выбраны из группы, состоящей из болезни Аддисона, острой подагры, анкилозирующего спондилоартрита, астмы, атеросклероза, болезни Бехчета, буллезных заболеваний кожи, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), болезни Крона, дерматита, экземы, гигантоклеточного артериита, гломерулонефрита, гепатита, гипопаратиреоза, воспалительного заболевания кишечника, болезни Кавасаки, люпус-нефрита, рассеянного склероза, миокардита, миозита, нефрита, отторжения трансплантата органа, остеоартрита, панкреатита, перикардита, нодозного полиартериита, пневмонии, первичного билиарного цирроза, псориаза, псориазического артрита, ревматоидного артрита, склерита, склерозирующего холангита, сепсиса, системной красной волчанки, артериита Такаясу, синдрома токсического шока, тиреоидита, диабета I типа, неспецифического язвенного колита, увеита, витилиго, васкулита и гранулематоза Вегенера. В определенных вариантах осуществления способы дополнительно включают введение терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства.

[0007] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения хронического заболевания или состояния почек у субъекта, включающим введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом субъекту, при этом указанное заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из диабетической нефропатии, гипертензивной нефропатии, ВИЧ-ассоциированной нефропатии, гломерулонефрита, люпус-нефрита, IgA-нефропатии, фокально-сегментарного гломерулосклероза, мембранного гломерулонефрита, болезни минимальных изменений, поликистозной

болезни почек и тубулярного интерстициального нефрита. В определенных вариантах осуществления способы дополнительно включают введение терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства.

5 [0008] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения острого поражения, или заболевания, или состояния почек у субъекта, включающим введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом субъекту, при этом указанное острое поражение, или заболевание, или состояние почек выбрано из группы, состоящей  
10 из заболевания почек, индуцированного ишемией-реперфузией; заболевания почек, индуцированного операцией на сердце и обширным оперативным вмешательством; заболевания почек, индуцированного чрескожным коронарным вмешательством; заболевания почек, индуцированного рентгеноконтрастным средством; заболевания почек, индуцированного сепсисом; заболевания почек, индуцированного пневмонией;  
15 и заболевания почек, индуцированного лекарственной токсичностью. В определенных вариантах осуществления способы дополнительно включают введение терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства.

[0009] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения СПИДа  
20 у субъекта, включающим введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом субъекту. В определенных вариантах осуществления способы дополнительно включают введение терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства.

25 [0010] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения ожирения, дислипидемии, гиперхолестеринемии, болезни Альцгеймера, метаболического синдрома, стеатоза печени, диабета II типа, резистентности к инсулину, диабетической ретинопатии или диабетической нейропатии у субъекта, включающим введение  
30 терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом субъекту. В определенных вариантах осуществления способы дополнительно включают введение терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства.

[0011] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способам предупреждения  
35 оплодотворения путем подавления сперматогенеза у субъекта, включающим введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом субъекту. В определенных вариантах осуществления способы дополнительно включают введение терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного дополнительного терапевтического  
40 средства.

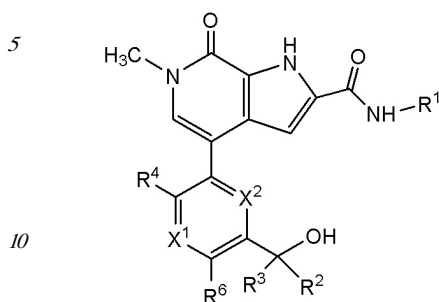
[0012] Дополнительный аспект настоящего изобретения предусматривает применение соединения формулы (I) отдельно или в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим средством для изготовления лекарственного  
препарата, предназначенного для лечения или предупреждения состояний и нарушений,  
45 раскрытых в данном документе, с фармацевтически приемлемым носителем или без него.

[0013] Также предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемую соль отдельно или в комбинации с по

меньшей мере одним дополнительным терапевтическим средством.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0014] В данном документе раскрыты соединения формулы (I),



(I),

15 где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $X^1$  и  $X^2$  определены выше в разделе "Краткое описание изобретения" и ниже в разделе "Подробное описание". Кроме того, также описаны композиции, содержащие такие соединения, и способы лечения состояний и нарушений с применением таких соединений и композиций.

[0015] Соединения, раскрытые в данном документе, могут содержать одну или несколько переменных, которые встречаются больше одного раза в любом заместителе или в формулах в данном документе. Определение переменной в каждом случае не зависит от ее определения в другом случае. Кроме того, комбинации заместителей допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям. Стабильные соединения представляют собой соединения, которые можно выделить из реакционной смеси.

### 25 а. Определения

[0016] Следует отметить, что используемая в данном описании и прилагаемой формуле изобретения форма единственного числа включает ссылки на множественное число, если в контексте явно не указывается иное. Таким образом, ссылка на "соединение" включает одно соединение, а также одно или несколько одинаковых или различных соединений, ссылка на "фармацевтически приемлемый носитель" означает один фармацевтически приемлемый носитель, а также один или несколько фармацевтически приемлемых носителей и так далее.

[0017] Используемые в данном описании и прилагаемой формуле изобретения, если не указано иное, приведенные ниже термины имеют указанное значение.

35 [0018] Термин "алкил", используемый в данном документе, означает радикал, представляющий собой насыщенную прямую или разветвленную углеводородную цепь. В некоторых случаях количество атомов углерода в алкильном фрагменте указывают индексом " $C_x-C_y$ ", где  $x$  представляет собой минимальное, а  $y$  представляет собой максимальное количество атомов углерода в заместителе. Таким образом, например, "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил" означает алкильный заместитель, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, а "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил" означает алкильный заместитель, содержащий от 1 до 3 атомов углерода. Типичные примеры алкила включают без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 3,3-диметилбутил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, 1-метилпропил, 2-метилпропил, 1-этилпропил и 1,2,2-триметилпропил. Термины "алкил", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил" и "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил", используемые в данном документе, относятся к незамещенным, если не указано иное.

[0019] Термин "алкилен" или "алкиленил" означает двухвалентный радикал,



полученный из прямой или разветвленной насыщенной углеводородной цепи, например, содержащей от 1 до 10 атомов углерода, или от 1 до 6 атомов углерода (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкиленил), или от 1 до 4 атомов углерода (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкиленил), или от 1 до 3 атомов углерода (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкиленил), или от 2 до 6 атомов углерода (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкиленил). Примеры C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкиленила включают без ограничения -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -C((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -C((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- и -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-.

[0020] Термин "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил", используемый в данном документе, означает радикал, представляющий собой углеводородное кольцо, содержащее от 3 до 6 атомов углерода, не содержащее ни одного гетероатома и ни одной двойной связи. C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкильная группа может иметь одно кольцо (моноциклическая) или иметь два кольца (бициклическая). "Моноциклические C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилы" означает циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Кольца в бициклических циклоалкильных группах находятся в ориентации, соединенной мостиковой связью. В соединенном мостиковой связью циклоалкиле кольца имеют по меньшей мере два общих несмежных атома. Примером соединенного мостиковой связью C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила является бицикло[1.1.1]пентанил.

[0021] Термин "моноциклический C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкенил", используемый в данном документе, означает радикал, представляющий собой моноциклическое углеводородное кольцо, содержащее от 4 до 6 атомов углерода, не содержащее ни одного гетероатома и содержащее одну или две двойные связи. Примерами моноциклических C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкенильных групп являются циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил и циклогептил.

[0022] Термин "галогено" или "галоген", используемый в данном документе, означает Cl, Br, I и F.

[0023] Термин "галогеналкил", используемый в данном документе, означает алкильную группу, определенную в данном документе, в которой один, два, три, четыре, пять или шесть атомов водорода заменены галогеном. Термин "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил" означает C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильную группу, определенную в данном документе, в которой один, два, три, четыре, пять или шесть атомов водорода заменены галогеном. Термин "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>галогеналкил" означает C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкильную группу, определенную в данном документе, в которой один, два, три, четыре или пять атомов водорода заменены галогеном. Примеры галогеналкилов включают без ограничения хлорметил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, фторметил, 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил, 2,2,2-трифторэтил, трифторметил, дифторметил, пентафторэтил, 2-хлор-3-фторпентил и 1,1,1-трифтор-2-метилпропанил.

[0024] Термин "4-6-членный моноциклический гетероцикл" означает четырех-, пяти- или шестичленное углеводородное кольцо, в котором по меньшей мере один атом углерода заменен гетероатомом, независимо выбранным из группы, состоящей из O, N и S. Четырехчленный моноциклический гетероцикл не содержит двойной связи или содержит одну двойную связь и один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, N и S. Примеры четырехчленных моноциклических гетероциклов включают без ограничения азетидинил и оксетанил. Пятичленный моноциклический гетероцикл не содержит двойной связи или содержит одну двойную связь и один, два или три гетероатома, выбранные из группы, состоящей из O, N и S. Примеры пятичленных моноциклических гетероциклов включают такие, которые содержат в кольце: 1 O; 1 S;

1 N; 2 N; 3 N; 1 S и 1 N; 1 S и 2 N; 1 O и 1 N; или 1 O и 2 N. Неограничивающие примеры 5-членных моноциклических гетероциклических групп включают 1,3-диоксоланил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиенил, дигидротиенил, имидазолидинил, оксазолидинил, имидазолидинил, изоксазолидинил, пиразолидинил, пиразолинил, пирролидинил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, тиазолинил и тиазолидинил. Шестичленный моноциклический гетероцикл не содержит двойной связи, содержит одну или две двойные связи и один, два или три гетероатома, выбранные из группы, состоящей из O, N и S. Примеры шестичленных моноциклических гетероциклов включают такие, которые содержат в кольце: 1 O; 2 O; 1 S; 2 S; 1 N; 2 N; 3 N; 1 S, 1 O и 1 N; 1 S и 1 N; 1 S и 2 N; 1 S и 1 O; 1 S и 2 O; 1 O и 1 N; и 1 O и 2 N. Примеры шестичленных моноциклических гетероциклов включают тетрагидропиранил, дигидропиранил, диоксанил, 1,4-дитианил, гексагидропиримидин, морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, тетрагидропиридинил, тетрагидротиопиранил, тиоморфолинил, тиоксанил и тритианил. Гетероатомы, представляющие собой азот и серу, в гетероциклических кольцах необязательно могут быть окислены (например, 1,1-диоксидотетрагидротиенил, 1,1-диоксидо-1,2-тиазолидинил, 1,1-диоксидотиоморфолинил), а атомы азота необязательно могут быть кватернизованы.

[0025] Термин "5-6-членный моноциклический гетероарил" означает пяти- или шестичленное углеводородное кольцо, в котором по меньшей мере один атом углерода заменен гетероатомом, независимо выбранным из группы, состоящей из O, N и S. Пятичленное кольцо содержит две двойные связи. Пятичленное кольцо может содержать один гетероатом, выбранный из O или S; или один, два, три или четыре атома азота и необязательно один атом кислорода или один атом серы. Шестичленное кольцо содержит три двойные связи и один, два, три или четыре атома азота. Примеры 5-6-членного моноциклического гетероарила включают без ограничения фуранил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, 1,3-оксазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, пиразолил, пирролил, тетразолил, тиадиазолил, 1,3-тиазолил, тиенил, триазолил и триазинил. Атом азота в гетероарильных кольцах может быть необязательно окислен и может быть необязательно кватернизован.

[0026] Фенил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилы, моноциклические C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилы, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкенилы, 4-6-членные моноциклические гетероциклы и 5-6-членные моноциклические гетероарилы, включая иллюстративные кольца, необязательно замещены, если не указано иное, и прикреплены к исходному фрагменту молекулы посредством любого замещаемого атома, находящегося в пределах кольцевой системы.

[0027] Термин "гетероатом", используемый в данном документе, означает атом азота, кислорода и серы.

[0028] Термин "радиоактивно меченый" относится к соединению по настоящему изобретению, в котором по меньшей мере один из атомов является радиоактивным атомом или радиоактивным изотопом, причем радиоактивный атом или изотоп самопроизвольно излучает гамма-лучи или энергетические частицы, например, альфа-частицы или бета-частицы или позитроны. Примеры таких радиоактивных атомов включают без ограничения <sup>3</sup>N (тритий), <sup>14</sup>C, <sup>11</sup>C, <sup>15</sup>O, <sup>18</sup>F, <sup>35</sup>S, <sup>123</sup>I и <sup>125</sup>I.

[0029] Если фрагмент описан как "замещенный", то радикал, не являющийся водородом, находится в положении водородного радикала любого замещаемого атома данного фрагмента. Таким образом, например, замещенный гетероциклический фрагмент представляет собой гетероциклический фрагмент, в котором по меньшей мере один радикал, не являющийся водородом, находится в положении водородного

радикала в гетероцикле. Следует отметить, что, если есть больше одного замещения при фрагменте, то каждый радикал, не являющийся водородом, может быть одинаковым или отличным (если не указано иное).

5 [0030] Если фрагмент описан как "необязательно замещенный", то фрагмент может являться либо (1) незамещенным, либо (2) замещенным. Если фрагмент описан как  
необязательно замещенный не более чем определенным количеством радикалов, не  
являющихся водородом, то данный фрагмент может быть либо (1) не замещен, либо  
10 (2) замещен не более чем таким определенным количеством радикалов, не являющихся  
водородом, или же не более чем по максимальному количеству замещаемых положений  
во фрагменте, в зависимости от того, какое из них меньше. Таким образом, например,  
если фрагмент описан как гетероарил, необязательно замещенный не более чем 3  
радикалами, не являющимися водородом, то любой гетероарил с менее чем 3  
замещаемыми положениями будет необязательно замещен радикалами, не являющимися  
водородом, в количестве, не превышающем максимальное количество замещаемых  
15 положений, которые имеет гетероарил. В качестве примера тетразолил (который имеет  
только одно замещаемое положение) будет необязательно замещен не более чем одним  
радикалом, не являющимся водородом. В качестве дополнительного примера, если  
аминный азот описан как необязательно замещенный не более чем 2 радикалами, не  
являющимися водородом, то первичный аминный азот будет необязательно замещен  
20 не более чем 2 радикалами, не являющимися водородом, тогда как вторичный аминный  
азот будет необязательно замещен всего лишь не более чем 1 радикалом, не являющимся  
водородом.

[0031] Термины "лечить", "осуществление лечения" и "лечение" относятся к способу  
облегчения или устранения заболевания и/или его сопутствующих симптомов. В  
25 конкретных вариантах осуществления "лечить", "осуществление лечения" и "лечение"  
относятся к облегчению по меньшей мере одного физического параметра, который  
может не быть явным для субъекта. В еще одном варианте осуществления "лечить",  
"осуществление лечения" и "лечение" относятся к модуляции заболевания или нарушения,  
при этом либо физически (например, стабилизация явного симптома), либо  
30 физиологически (например, стабилизация физического параметра), либо обоими  
способами. В дополнительном варианте осуществления "лечить", "осуществление  
лечения" и "лечение" относятся к замедлению прогрессирования заболевания или  
нарушения.

[0032] Термины "предупреждать", "осуществление предупреждающих мер" и  
35 "предупреждение" относятся к способу осуществления предупреждающих мер в  
отношении возникновения заболевания и/или его сопутствующих симптомов или  
исключения возможности приобретения заболевания субъектом. Используемые в  
данном документе термины "предупреждать", "осуществление предупреждающих мер"  
и "предупреждение" также включают отсрочку возникновения заболевания и/или его  
40 сопутствующих симптомов и снижение для субъекта риска приобретения или развития  
заболевания или нарушения.

[0033] Фраза "терапевтически эффективное количество" означает количество  
соединения или его фармацевтически приемлемой соли, достаточное для предупреждения  
развития или для облегчения в некоторой степени одного или нескольких симптомов  
45 состояния или нарушения, лечение которых осуществляют, при введении отдельно или  
совместно с другим терапевтическим средством для лечения конкретного субъекта или  
совокупности субъектов. "Терапевтически эффективное количество" может изменяться  
в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, а также возраста, массы,

состояния здоровья и т. д. субъекта, подлежащего лечению. Например, для людей или других млекопитающих терапевтически эффективное количество можно определять экспериментально в лабораторных или клинических условиях или же оно может представлять собой количество, предусмотренное в указаниях Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США или эквивалентного иностранного учреждения в отношении конкретного заболевания и субъекта, лечение которого осуществляют.

[0034] Термин "субъект" определен в данном документе в отношении животных, таких как млекопитающие, в том числе без ограничения приматы (например, люди), коровы, овцы, козы, свиньи, лошади, собаки, кошки, кролики, крысы, мыши и т. д. В одном варианте осуществления субъектом является человек. Термины "человек", "пациент" и "субъект" используются в данном документе взаимозаменяемо.

[0035] Термин 'по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство' означает от одного до четырех терапевтических средств, отличных от соединений по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления это означает от одного до трех дополнительных терапевтических средств. В дополнительных вариантах осуществления это означает от одного до двух дополнительных терапевтических средств. В еще одном варианте осуществления это означает одно дополнительное терапевтическое средство. В еще одном варианте осуществления это означает два дополнительных терапевтических средства. В еще одном варианте осуществления это означает три дополнительных терапевтических средства.

#### b. Соединения

[0036] Соединения по настоящему изобретению характеризуются общей формулой (I), описанной выше.

[0037] Конкретные значения переменных групп в соединениях формулы (I) являются такими, как указано ниже. Такие значения можно использовать при необходимости в отношении любого из других значений, определений, пунктов формулы изобретения или вариантов осуществления, определенных выше или ниже по тексту.

[0038] В определенных вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой водород.

[0039] В определенных вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $CD_2CD_3$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил; при этом  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами  $R^x$ .

[0040] В определенных вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $CD_2CD_3$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил, циклопропил или бицикло[1.1.1]пентанил; при этом каждый из циклопропила и бицикло[1.1.1]пентанила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами  $R^x$ .

[0041] В определенных вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $CD_2CD_3$ .

[0042] В определенных вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил или  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил. В некоторых таких вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $C(CH_3)_3$  или  $C(CH_3)_2CF_3$ .

[0043] В определенных вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил. В некоторых таких вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$  или

$C(CH_3)_3$ . В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $CH_3$  или  $CH_2CH_3$ . В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $CH_3$ . В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $CH_2CH_3$ .

[0044] В определенных вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил. В некоторых таких вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C(CH_3)_2CF_3$ .

[0045] В определенных вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил; при этом  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами  $R^x$ . В некоторых таких вариантах осуществления  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил представляет собой циклопропил или бицикло[1.1.1]пентанил; при этом каждый из циклопропила и бицикло[1.1.1]пентанила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами  $R^x$ . В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил представляет собой циклопропил, при этом циклопропил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами  $R^x$ . В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил представляет собой бицикло[1.1.1]пентанил, при этом бицикло[1.1.1]пентанил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами  $R^x$ .

[0046] В определенных вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой фенил или 5-6-членный моноциклический гетероарил; при этом каждый из фенила и 5-6-членного моноциклического гетероарила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами  $R^x$ .

[0047] В определенных вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой фенил, циклопропил, циклопентил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил или  $C_1$ - $C_6$ алкил, при этом  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $G^{2b}$  и -ОН; и при этом каждый из фенила, циклопропила и циклопентила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами  $R^x$ .

[0048] В определенных вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой  $G^{2a}$ . В некоторых таких вариантах осуществления  $G^{2a}$  представляет собой фенил, циклопропил или циклопентил; при этом каждый  $G^{2a}$  необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами  $R^x$ . В некоторых таких вариантах осуществления  $G^{2a}$  представляет собой фенил; при этом фенил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами  $R^x$ .

[0049] В определенных вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил или  $C_1$ - $C_6$ алкил, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $G^{2b}$  и -ОН. В некоторых таких вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ алкил, - $CH_2$ -фенил, - $CH_2CH_2$ -фенил,  $CH_2OH$  или  $CH_2CH_2OH$ ; при этом фенильный фрагмент в

составе  $-\text{CH}_2$ -фенила и  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -фенила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами  $\text{R}^x$ .

5 [0050] В определенных вариантах осуществления  $\text{R}^2$  представляет собой  $-\text{CH}_2$ -фенил или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -фенил; при этом фенильный фрагмент в составе  $-\text{CH}_2$ -фенила и  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -фенила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами  $\text{R}^x$ .

10 [0051] В определенных вариантах осуществления  $\text{R}^2$  представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ галогеналкил или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил, при этом  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил необязательно замещен одним  $\text{OH}$ . В некоторых таких вариантах осуществления  $\text{R}^2$  представляет собой  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$  или  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ .

15 [0052] В определенных вариантах осуществления  $\text{R}^2$  представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ галогеналкил. В некоторых таких вариантах осуществления  $\text{R}^2$  представляет собой  $\text{CF}_3$  или  $\text{CH}_2\text{F}$ .

20 [0053] В определенных вариантах осуществления  $\text{R}^2$  представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил, при этом  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил необязательно замещен одним  $-\text{OH}$ . В некоторых таких вариантах осуществления  $\text{R}^2$  представляет собой  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$  или  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ .

25 [0054] В определенных вариантах осуществления  $\text{R}^2$  представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил. В некоторых таких вариантах осуществления  $\text{R}^2$  представляет собой  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_3$  или  $\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)_2$ . В некоторых таких вариантах осуществления  $\text{R}^2$  представляет собой  $\text{CH}_3$ .

30 [0055] В определенных вариантах осуществления  $\text{R}^2$  представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил, который замещен одним  $-\text{OH}$ . В некоторых таких вариантах осуществления  $\text{R}^2$  представляет собой  $\text{CH}_2\text{OH}$  или  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ .

35 [0056] В определенных вариантах осуществления  $\text{R}^3$  представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ галогеналкил,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил или моноциклический  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкил, где моноциклический  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами  $\text{R}^x$ .

40 [0057] В определенных вариантах осуществления  $\text{R}^3$  представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ галогеналкил,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил или циклопропил, при этом циклопропил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами  $\text{R}^x$ .

45 [0058] В определенных вариантах осуществления  $\text{R}^3$  представляет собой моноциклический  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкил, при этом моноциклический  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами  $\text{R}^x$ . В некоторых таких вариантах осуществления  $\text{R}^3$  представляет собой циклопропил, при этом циклопропил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами

$R^x$ .

[0059] В определенных вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил или  $C_1$ - $C_6$ алкил. В некоторых таких вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $CF_3$ ,  $CH_3$  или  $CH_2CH_3$ .

[0060] В определенных вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил. В некоторых таких вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $CF_3$ .

[0061] В определенных вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил. В некоторых таких вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $CH_3$  или  $CH_2CH_3$ . В некоторых таких вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $CH_3$ .

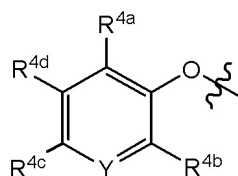
[0062] В определенных вариантах осуществления  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют моноциклический  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, моноциклический  $C_4$ - $C_6$ циклоалкенил или 4-6-членный моноциклический гетероцикл; при этом каждый из моноциклического  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила, моноциклического  $C_4$ - $C_6$ циклоалкенила и 4-6-членного моноциклического гетероцикла необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами  $R^x$ .

[0063] В определенных вариантах осуществления  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой циклобутил, циклопентил, циклопентенил или оксетанил; при этом каждый из циклобутила, циклопентила, циклопентенила и оксетанила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами  $R^x$ .

[0064] В определенных вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой фенил, пиридинил, моноциклический  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил или моноциклический  $C_4$ - $C_6$ циклоалкенил; при этом каждый  $R^4$  необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами  $R^y$ .

[0065] В определенных вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой фенил, циклопентенил или циклогексенил; при этом каждый  $R^4$  необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами  $R^y$ .

[0066] В определенных вариантах осуществления  $R^4$  представлен формулой (a):



(a).

[0067] В определенных вариантах осуществления  $R^{4a}$  представляет собой галоген,  $C_1$ - $C_6$ алкил или  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил. В некоторых таких вариантах осуществления  $R^{4a}$  представляет собой F, Cl,  $C_1$ - $C_3$ алкил или  $C_1$ - $C_3$ галогеналкил. В некоторых таких

вариантах осуществления  $R^{4a}$  представляет собой F, Cl,  $CH_3$ ,  $CF_3$  или  $CHF_2$ .

[0068] В определенных вариантах осуществления  $R^{4a}$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ алкил.

В некоторых таких вариантах осуществления  $R^{4a}$  представляет собой  $CH_3$ .

[0069] В определенных вариантах осуществления  $R^{4b}$  представляет собой галоген или  $C_1$ - $C_6$ алкил. В некоторых таких вариантах осуществления  $R^{4b}$  представляет собой Cl или  $C_1$ - $C_3$ алкил. В некоторых таких вариантах осуществления  $R^{4b}$  представляет собой Cl или  $CH_3$ .

[0070] В определенных вариантах осуществления  $R^{4b}$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ алкил. В некоторых таких вариантах осуществления  $R^{4b}$  представляет собой  $CH_3$ .

[0071] В определенных вариантах осуществления  $R^{4c}$  представляет собой водород, галоген, -CN,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил, -S( $C_1$ - $C_6$ алкил), -S(O)<sub>2</sub>( $C_1$ - $C_6$ алкил) или -( $C_1$ - $C_6$ алкиленил)-ОН.

[0072] В определенных вариантах осуществления  $R^{4c}$  представляет собой водород, галоген, -CN, -S( $C_1$ - $C_6$ алкил), -S(O)<sub>2</sub>( $C_1$ - $C_6$ алкил) или -( $C_1$ - $C_6$ алкиленил)-ОН.

[0073] В определенных вариантах осуществления  $R^{4c}$  представляет собой водород, F, Cl, Br, -CN, -S $CH_3$ , -S(O)<sub>2</sub> $CH_3$  или -C( $CH_3$ )<sub>2</sub>-ОН.

[0074] В определенных вариантах осуществления  $R^{4c}$  представляет собой водород или галоген. В некоторых таких вариантах осуществления галоген представляет собой F, Cl или Br. В некоторых таких вариантах осуществления галоген представляет собой F.

[0075] В определенных вариантах осуществления  $R^{4c}$  представляет собой галоген. В некоторых таких вариантах осуществления галоген представляет собой F, Cl или Br. В некоторых таких вариантах осуществления галоген представляет собой F.

[0076] В некоторых вариантах осуществления  $R^{4c}$  представляет собой F.

[0077] В определенных вариантах осуществления  $R^{4d}$  представляет собой водород или галоген. В некоторых таких вариантах осуществления галоген представляет собой F или Cl.

[0078] В определенных вариантах осуществления  $R^{4d}$  представляет собой водород.

[0079] В определенных вариантах осуществления Y представляет собой C( $R^{4e}$ ) или N; где  $R^{4e}$  представляет собой водород.

[0080] В определенных вариантах осуществления Y представляет собой N.

[0081] В определенных вариантах осуществления Y представляет собой C( $R^{4e}$ ). В некоторых таких вариантах осуществления  $R^{4e}$  представляет собой водород или галоген. В некоторых таких вариантах осуществления  $R^{4e}$  представляет собой водород.

[0082] В определенных вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой водород или галоген. В некоторых таких вариантах осуществления галоген представляет собой F.

[0083] В определенных вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой водород.

[0084] В определенных вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой галоген. В



некоторых таких вариантах осуществления галоген представляет собой F.

[0085] Различные варианты осуществления заместителей  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^{4d}$ ,  $R^{4e}$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $X^1$ ,  $X^2$  и Y обсуждались выше. Такие варианты осуществления заместителей можно комбинировать с получением различных вариантов осуществления соединений формулы (I). Все варианты осуществления соединений формулы (I), полученные путем комбинирования вариантов осуществления заместителей, обсуждаемых выше, находятся в пределах объема изобретения, принадлежащего заявителю, и некоторые иллюстративные варианты осуществления соединений формулы (I) представлены ниже.

[0086] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), где

$R^2$  представляет собой фенил, циклопропил, циклопентил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил или  $C_1$ - $C_6$ алкил, причем  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $G^{2b}$  и -ОН, и при этом каждый из фенила, циклопропила и циклопентила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами  $R^x$ ; и

$R^3$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ алкил или циклопропил, при этом циклопропил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами  $R^x$ .

[0087] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), где

$R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил или  $C_1$ - $C_6$ алкил, при этом  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен одним -ОН; и

$R^3$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил или  $C_1$ - $C_6$ алкил.

[0088] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), где

$R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил, при этом  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен одним -ОН; и

$R^3$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил.

[0089] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), где

$R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил; и  $R^3$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил. В некоторых таких вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой  $CH_3$ ; и  $R^3$  представляет собой  $CH_3$ .

[0090] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), где

$R^4$  представлен формулой (a); где

$R^{4a}$  представляет собой галоген,  $C_1$ - $C_6$ алкил или  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил;

$R^{4b}$  представляет собой галоген или  $C_1$ - $C_6$ алкил;

$R^{4d}$  представляет собой водород или галоген; и

Y представляет собой C(R<sup>4e</sup>) или N; при этом R<sup>4e</sup> представляет собой водород.

[0091] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), где

5 R<sup>4</sup> представлен формулой (a); где

R<sup>4a</sup> представляет собой галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил;

R<sup>4b</sup> представляет собой галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил;

R<sup>4c</sup> представляет собой водород или галоген;

10 R<sup>4d</sup> представляет собой водород или галоген; и

Y представляет собой C(R<sup>4e</sup>) или N; при этом R<sup>4e</sup> представляет собой водород.

В некоторых таких вариантах осуществления R<sup>4c</sup> представляет собой водород или

15 F. В некоторых таких вариантах осуществления R<sup>4c</sup> представляет собой F. В некоторых таких вариантах осуществления R<sup>4c</sup> представляет собой водород.

[0092] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), где

R<sup>4</sup> представлен формулой (a); где

20 R<sup>4a</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил;

R<sup>4b</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил;

R<sup>4c</sup> представляет собой водород или галоген;

25 R<sup>4d</sup> представляет собой водород; и

Y представляет собой C(R<sup>4e</sup>), при этом R<sup>4e</sup> представляет собой водород.

В некоторых таких вариантах осуществления R<sup>4c</sup> представляет собой водород или

30 F. В некоторых таких вариантах осуществления R<sup>4c</sup> представляет собой F. В некоторых таких вариантах осуществления R<sup>4c</sup> представляет собой водород.

[0093] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), где X<sup>1</sup> представляет собой N или C(R<sup>5</sup>); X<sup>2</sup> представляет собой C(R<sup>5</sup>); и R<sup>5</sup> представляет собой водород.

35 [0094] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), где X<sup>1</sup> и X<sup>2</sup> представляют собой C(R<sup>5</sup>); и R<sup>5</sup> представляет собой водород.

[0095] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), где X<sup>1</sup> представляет собой N; X<sup>2</sup> представляет собой C(R<sup>5</sup>); и R<sup>5</sup> представляет собой водород.

[0096] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), где X<sup>1</sup> представляет собой C(R<sup>5</sup>), X<sup>2</sup> представляет собой N; и R<sup>5</sup> представляет собой водород.

45 [0097] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), где

X<sup>1</sup> представляет собой N или C(R<sup>5</sup>);

$X^2$  представляет собой  $C(R^5)$ ;

$R^5$  представляет собой водород; и

$R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют  
 5 моноциклический  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, моноциклический  $C_4$ - $C_6$ циклоалкенил или 4-6-  
 членный моноциклический гетероцикл, при этом каждый из моноциклического  
 $C_3$ - $C_6$ циклоалкила, моноциклического  $C_4$ - $C_6$ циклоалкенила и 4-6-членного  
 моноциклического гетероцикла необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо  
 10 выбранными группами  $R^x$ .

В некоторых таких вариантах осуществления  $X^1$  и  $X^2$  представляют собой  $C(R^5)$ ; и  
 $R^5$  представляет собой водород.

В некоторых таких вариантах осуществления  $X^1$  представляет собой N;  $X^2$   
 15 представляет собой  $C(R^5)$ ; и  $R^5$  представляет собой водород.

[0098] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к  
 соединениям формулы (I), где

$X^1$  представляет собой N или  $C(R^5)$ ;

20  $X^2$  представляет собой  $C(R^5)$ ;

$R^5$  представляет собой водород;

$R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют  
 моноциклический  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, моноциклический  $C_4$ - $C_6$ циклоалкенил или 4-6-  
 25 членный моноциклический гетероцикл; при этом каждый из моноциклического  
 $C_3$ - $C_6$ циклоалкила, моноциклического  $C_4$ - $C_6$ циклоалкенила и 4-6-членного  
 моноциклического гетероцикла необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо  
 выбранными группами  $R^x$ ;

30  $R^4$  представлен формулой (a); где

$R^{4a}$  представляет собой галоген,  $C_1$ - $C_6$ алкил или  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил;

$R^{4b}$  представляет собой галоген или  $C_1$ - $C_6$ алкил;

$R^{4d}$  представляет собой водород или галоген; и

35 Y представляет собой  $C(R^{4e})$  или N; при этом  $R^{4e}$  представляет собой водород; и

$R^6$  представляет собой водород или галоген.

В некоторых таких вариантах осуществления  $X^1$  и  $X^2$  представляют собой  $C(R^5)$ ; и  
 $R^5$  представляет собой водород.

40 В некоторых таких вариантах осуществления  $X^1$  представляет собой N;  $X^2$   
 представляет собой  $C(R^5)$ ; и  $R^5$  представляет собой водород.

[0099] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к  
 соединениям формулы (I), где

45  $X^1$  представляет собой N или  $C(R^5)$ ;

$X^2$  представляет собой  $C(R^5)$ ;

$R^5$  представляет собой водород;

$R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил, или  $R^1$  представляет собой  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами  $R^x$ ;

$R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют моноциклический  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, моноциклический  $C_4$ - $C_6$ циклоалкенил или 4-6-членный моноциклический гетероцикл; при этом каждый из моноциклического  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила, моноциклического  $C_4$ - $C_6$ циклоалкенила и 4-6-членного моноциклического гетероцикла необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо  
10 выбранными группами  $R^x$ ;

$R^4$  представлен формулой (а); где

$R^{4a}$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ алкил;

$R^{4b}$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ алкил;

$R^{4c}$  представляет собой водород или галоген;

$R^{4d}$  представляет собой водород; и

Y представляет собой  $C(R^{4e})$ , при этом  $R^{4e}$  представляет собой водород; и

$R^6$  представляет собой водород.

В некоторых таких вариантах осуществления  $X^1$  и  $X^2$  представляют собой  $C(R^5)$ ; и  $R^5$  представляет собой водород.

В некоторых таких вариантах осуществления  $X^1$  представляет собой N;  $X^2$   
25 представляет собой  $C(R^5)$ ; и  $R^5$  представляет собой водород.

В некоторых таких вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил.

В некоторых таких вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный циклопропил.

[00100] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), где

$X^1$  представляет собой N или  $C(R^5)$ ;

$X^2$  представляет собой  $C(R^5)$ ;

$R^5$  представляет собой водород;

$R^2$  представляет собой фенил, циклопропил, циклопентил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил или  $C_1$ - $C_6$ алкил, причем  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $G^{2b}$  и -ОН, и при этом каждый из фенила, циклопропила и циклопентила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами  
40  $R^x$ ; и

$R^3$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ алкил или циклопропил, при этом циклопропил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами

$R^x$ .

В некоторых таких вариантах осуществления  $X^1$  и  $X^2$  представляют собой  $C(R^5)$ ; и  $R^5$  представляет собой водород.

В некоторых таких вариантах осуществления  $X^1$  представляет собой N;  $X^2$  представляет собой  $C(R^5)$ ; и  $R^5$  представляет собой водород.

[00101] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), где

$X^1$  представляет собой N или  $C(R^5)$ ;

$X^2$  представляет собой  $C(R^5)$ ;

$R^5$  представляет собой водород;

$R^2$  представляет собой фенил, циклопропил, циклопентил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил или  $C_1$ - $C_6$ алкил, при этом  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен одним заместителем,

выбранным из группы, состоящей из  $G^{2b}$  и -ОН, и при этом каждый из фенила, циклопропила и циклопентила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо

выбранными группами  $R^x$ ;

$R^3$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ алкил или циклопропил, при этом циклопропил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами  $R^x$ ;

$R^4$  представляет собой фенил, пиридинил, моноциклический  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил или моноциклический  $C_4$ - $C_6$ циклоалкенил, при этом каждый  $R^4$  необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами  $R^y$ ; и

$R^6$  представляет собой водород.

В некоторых таких вариантах осуществления  $X^1$  и  $X^2$  представляют собой  $C(R^5)$ ; и  $R^5$  представляет собой водород.

В некоторых таких вариантах осуществления  $X^1$  представляет собой N;  $X^2$  представляет собой  $C(R^5)$ ; и  $R^5$  представляет собой водород.

[00102] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), где

$X^1$  представляет собой N или  $C(R^5)$ ;

$X^2$  представляет собой  $C(R^5)$ ;

$R^5$  представляет собой водород;

$R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил, при этом  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен одним -ОН;

$R^3$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил;

$R^4$  представляет собой фенил, пиридинил, моноциклический  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил или моноциклический  $C_4$ - $C_6$ циклоалкенил, при этом каждый  $R^4$  необязательно замещен 1,

2, 3 или 4 независимо выбранными группами  $R^y$ ; и

$R^6$  представляет собой водород.

В некоторых таких вариантах осуществления  $X^1$  и  $X^2$  представляют собой  $C(R^5)$ ; и  $R^5$  представляет собой водород.

В некоторых таких вариантах осуществления  $X^1$  представляет собой N;  $X^2$  представляет собой  $C(R^5)$ ; и  $R^5$  представляет собой водород.

[00103] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), где

$X^1$  представляет собой  $C(R^5)$ ;

$X^2$  представляет собой  $C(R^5)$ ;

$R^5$  представляет собой водород;

$R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  представляют собой  $C_1$ - $C_6$ алкил;

$R^4$  представляет собой фенил, пиридинил, моноциклический  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил или моноциклический  $C_4$ - $C_6$ циклоалкенил, при этом каждый  $R^4$  необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами  $R^y$ ; и

$R^6$  представляет собой водород.

[00104] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), где

$X^1$  представляет собой N или  $C(R^5)$ ;

$X^2$  представляет собой  $C(R^5)$ ;

$R^5$  представляет собой водород;

$R^2$  представляет собой фенил, циклопропил, циклопентил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил или  $C_1$ - $C_6$ алкил, при этом  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $G^{2b}$  и -ОН, и при этом каждый из фенила, циклопропила и циклопентила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами  $R^x$ ;

$R^3$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ алкил или циклопропил, при этом циклопропил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами  $R^x$ ;

$R^4$  представлен формулой (a); и

$R^6$  представляет собой водород или галоген.

В некоторых таких вариантах осуществления  $X^1$  и  $X^2$  представляют собой  $C(R^5)$ ; и  $R^5$  представляет собой водород.

В некоторых таких вариантах осуществления  $X^1$  представляет собой N;  $X^2$  представляет собой  $C(R^5)$ ; и  $R^5$  представляет собой водород.

[00105] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), где

$X^1$  представляет собой N или  $C(R^5)$ ;

$X^2$  представляет собой  $C(R^5)$ ;

$R^5$  представляет собой водород;

$R^2$  представляет собой фенил, циклопропил, циклопентил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил или

$C_1$ - $C_6$ алкил, при этом  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $G^{2b}$  и -ОН, и при этом каждый из фенила, циклопропила и циклопентила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо

5 выбранными группами  $R^x$ ;

$R^3$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ алкил или циклопропил, при этом циклопропил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами  $R^x$ ;

10  $R^4$  представлен формулой (а); где

$R^{4a}$  представляет собой галоген,  $C_1$ - $C_6$ алкил или  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил;

$R^{4b}$  представляет собой галоген или  $C_1$ - $C_6$ алкил;

15  $R^{4d}$  представляет собой водород или галоген; и

Y представляет собой  $C(R^{4e})$  или N; при этом  $R^{4e}$  представляет собой водород; и

$R^6$  представляет собой водород или галоген.

В некоторых таких вариантах осуществления  $X^1$  и  $X^2$  представляют собой  $C(R^5)$ ; и  $R^5$  представляет собой водород.

В некоторых таких вариантах осуществления  $X^1$  представляет собой N;  $X^2$  представляет собой  $C(R^5)$ ; и  $R^5$  представляет собой водород.

[00106] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), где

25  $X^1$  представляет собой N или  $C(R^5)$ ;

$X^2$  представляет собой  $C(R^5)$ ;

$R^5$  представляет собой водород;

30  $R^2$  представляет собой фенил, циклопропил, циклопентил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил или  $C_1$ - $C_6$ алкил, при этом  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен одним заместителем,

выбранным из группы, состоящей из  $G^{2b}$  и -ОН, и при этом каждый из фенила, циклопропила и циклопентила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо

35 выбранными группами  $R^x$ ;

$R^3$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ алкил или циклопропил, при этом циклопропил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами  $R^x$ ;

40  $R^4$  представлен формулой (а); где

$R^{4a}$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ алкил;

$R^{4b}$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ алкил;

45  $R^{4c}$  представляет собой водород или галоген;

$R^{4d}$  представляет собой водород; и

Y представляет собой  $C(R^{4e})$  или N; при этом  $R^{4e}$  представляет собой водород; и

$R^6$  представляет собой водород или галоген.

В некоторых таких вариантах осуществления  $X^1$  и  $X^2$  представляют собой  $C(R^5)$ ; и  $R^5$  представляет собой водород.

В некоторых таких вариантах осуществления  $X^1$  представляет собой N;  $X^2$  представляет собой  $C(R^5)$ ; и  $R^5$  представляет собой водород.

[00107] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), где

- $X^1$  представляет собой N или  $C(R^5)$ ;
- $X^2$  представляет собой  $C(R^5)$ ;
- $R^5$  представляет собой водород;
- $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил или  $C_1$ - $C_6$ алкил, при этом  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен одним -ОН;
- $R^3$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил или  $C_1$ - $C_6$ алкил;
- $R^4$  представлен формулой (a); где
- $R^{4a}$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ алкил;
- $R^{4b}$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ алкил;
- $R^{4c}$  представляет собой водород или галоген;
- $R^{4d}$  представляет собой водород; и
- Y представляет собой  $C(R^{4e})$  или N; при этом  $R^{4e}$  представляет собой водород; и
- $R^6$  представляет собой водород или галоген.

В некоторых таких вариантах осуществления  $X^1$  и  $X^2$  представляют собой  $C(R^5)$ ; и  $R^5$  представляет собой водород.

В некоторых таких вариантах осуществления  $X^1$  представляет собой N;  $X^2$  представляет собой  $C(R^5)$ ; и  $R^5$  представляет собой водород.

[00108] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), где

- $X^1$  представляет собой N или  $C(R^5)$ ;
- $X^2$  представляет собой  $C(R^5)$ ;
- $R^5$  представляет собой водород;
- $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил или циклопропил, который необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами  $R^x$ ;
- $R^2$  и  $R^3$  представляют собой  $C_1$ - $C_6$ алкил;
- $R^4$  представлен формулой (a); где
- $R^{4a}$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ алкил;
- $R^{4b}$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ алкил;
- $R^{4c}$  представляет собой водород или галоген;
- $R^{4d}$  представляет собой водород; и



Y представляет собой  $C(R^{4e})$ , при этом  $R^{4e}$  представляет собой водород; и  $R^6$  представляет собой водород или галоген.

В некоторых таких вариантах осуществления  $X^1$  и  $X^2$  представляют собой  $C(R^5)$ ; и  $R^5$  представляет собой водород.

В некоторых таких вариантах осуществления  $X^1$  представляет собой N;  $X^2$  представляет собой  $C(R^5)$ ; и  $R^5$  представляет собой водород.

[00109] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), где

$X^1$  представляет собой  $C(R^5)$ ;

$X^2$  представляет собой  $C(R^5)$ ;

$R^5$  представляет собой водород;

$R^1$  представляет собой циклопропил, который необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами  $R^x$ ;

$R^2$  и  $R^3$  представляют собой  $C_1$ - $C_6$ алкил;

$R^4$  представлен формулой (a); где

$R^{4a}$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ алкил;

$R^{4b}$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ алкил;

$R^{4c}$  представляет собой водород или галоген;

$R^{4d}$  представляет собой водород; и

Y представляет собой  $C(R^{4e})$ , при этом  $R^{4e}$  представляет собой водород; и

$R^6$  представляет собой водород.

В некоторых таких вариантах осуществления  $R^{4c}$  представляет собой галоген. В некоторых таких вариантах осуществления  $R^{4c}$  представляет собой F.

[00110] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), где

$X^1$  представляет собой N или  $C(R^5)$ ;

$X^2$  представляет собой  $C(R^5)$ ;

$R^5$  представляет собой водород;

$R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  представляют собой  $C_1$ - $C_6$ алкил;

$R^4$  представлен формулой (a); где

$R^{4a}$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ алкил;

$R^{4b}$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ алкил;

$R^{4c}$  представляет собой водород или галоген;

$R^{4d}$  представляет собой водород; и

Y представляет собой  $C(R^{4e})$ , при этом  $R^{4e}$  представляет собой водород; и

$R^6$  представляет собой водород или галоген.

В некоторых таких вариантах осуществления  $X^1$  и  $X^2$  представляют собой  $C(R^5)$ ; и  $R^5$  представляет собой водород.

В некоторых таких вариантах осуществления  $X^1$  представляет собой N;  $X^2$  представляет собой  $C(R^5)$ ; и  $R^5$  представляет собой водород.

[00111] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), где

$X^1$  представляет собой  $C(R^5)$ ;

$X^2$  представляет собой  $C(R^5)$ ;

$R^5$  представляет собой водород;

$R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  представляют собой  $C_1$ - $C_6$ алкил;

$R^4$  представлен формулой (a); где

$R^{4a}$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ алкил;

$R^{4b}$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ алкил;

$R^{4c}$  представляет собой галоген;

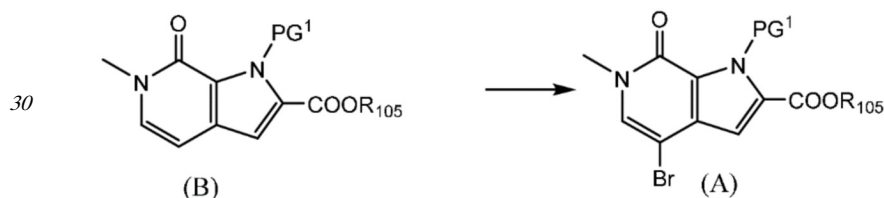
$R^{4d}$  представляет собой водород; и

Y представляет собой  $C(R^{4e})$ , при этом  $R^{4e}$  представляет собой водород; и

$R^6$  представляет собой водород.

В некоторых таких вариантах осуществления  $R^{4c}$  представляет собой F.

[00112] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (A), при этом способ включает бромирование соединения формулы (B),



где  $PG^1$  представляет собой защитную группу для атома азота; и  $R_{105}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил.

[00113] В определенных вариантах осуществления  $PG^1$  выбрана из группы, состоящей из п-толуолсульфонил, бензила и 2-(триметилсилил)этоксиметила. В определенных вариантах осуществления  $PG^1$  представляет собой п-толуолсульфонил.

[00114] В определенных вариантах осуществления  $R_{105}$  представляет собой этил.

[00115] Соединение (B) можно подвергать бромированию с применением бромирующего средства и в присутствии кислоты. В определенных вариантах осуществления бромирующее средство может включать, например, бром или N-бромсукцинимид. В определенных вариантах осуществления бромирующее средство представляет собой N-бромсукцинимид. Примеры кислоты могут включать уксусную кислоту и п-толуолсульфоновую кислоту. В определенных вариантах осуществления кислота представляет собой п-толуолсульфоновую кислоту. В определенных вариантах осуществления соединения (B) подвергают бромированию с применением N-

бромсукцинимиды и *p*-толуолсульфоновой кислоты.

[00116] В определенных вариантах осуществления соединение (B) можно подвергать бромированию в присутствии растворителя или без растворителя. В определенных вариантах осуществления бромирование проводится в присутствии растворителя.

5 Растворители могут включать, например, тетрагидрофуран, *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, *N*-метил-пирролидон, диметилсульфоксид, 1,2-диметоксиэтан, 1,4-диоксан, ацетонитрил, циклопентилметилэфир, толуол, бензол, *трет*-амиловый спирт, *трет*-бутиловый спирт, 2-метилтетрагидрофуран, этилацетат, изопропилацетат, анизол, трифтортолуол и любой другой подходящий растворитель и их комбинации.

10 В определенных вариантах осуществления растворитель представляет собой тетрагидрофуран. В определенных вариантах осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил.

[00117] В определенных вариантах осуществления соединение (B) можно подвергать бромированию без растворителя, например, соединение (B) можно вводить в реакцию с бромом в чистой уксусной кислоте с получением соединения (A).

15 [00118] В определенных вариантах осуществления соединение (B) можно подвергать бромированию при температуре от приблизительно 20°C до приблизительно 50°C. В определенных вариантах осуществления соединение (B) подвергают бромированию при температуре от приблизительно 20°C до приблизительно 25°C. В определенных вариантах осуществления соединение (B) подвергают бромированию при температуре приблизительно 25°C.

[00119] В одном варианте осуществления соединение (B) вводят в реакцию с *N*-бромсукцинимидом в присутствии *p*-толуолсульфоновой кислоты с получением соединения (A).

[00120] В одном варианте осуществления соединение (B) вводят в реакцию с *N*-бромсукцинимидом в присутствии *p*-толуолсульфоновой кислоты и тетрагидрофурана с получением соединения (A).

30 [00121] В одном варианте осуществления соединение (B) вводят в реакцию с *N*-бромсукцинимидом в присутствии *p*-толуолсульфоновой кислоты и ацетонитрила с получением соединения (A).

[00122] В одном варианте осуществления соединение (B) вводят в реакцию с *N*-бромсукцинимидом в присутствии уксусной кислоты с получением соединения (A).

35 [00123] В одном варианте осуществления соединение (B) вводят в реакцию с *N*-бромсукцинимидом в присутствии *p*-толуолсульфоновой кислоты и тетрагидрофурана при приблизительно 25°C с получением соединения (A).

[00124] В одном варианте осуществления соединение (B) вводят в реакцию с *N*-бромсукцинимидом в присутствии *p*-толуолсульфоновой кислоты и ацетонитрила при приблизительно 25°C с получением соединения (A).

40 [00125] Соединения по настоящему изобретению названы с использованием алгоритма определения названий Name 2015 от Advanced Chemical Development или алгоритма определения названий Struct=Name, который является частью CHEMDRAW® ULTRA ver. 12.0.2.1076.

[00126] Соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде стереоизомеров, где присутствуют центры асимметрии или хиральные центры. Эти стереоизомеры представляют собой "*R*" или "*S*" в зависимости от конфигурации заместителей около хирального атома углерода. Термины "*R*" и "*S*", используемые в данном документе, представляют собой конфигурации, определенные в рекомендациях

IUPAC 1974 г. для Раздела E, Фундаментальная стереохимия, в Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30. В настоящем изобретении рассматриваются различные стереоизомеры и их смеси; они как раз и включены в объем настоящего изобретения. Стереоизомеры включают энантиомеры и диастереомеры, а также смеси энантиомеров или диастереомеров. Отдельные стереоизомеры соединений по настоящему изобретению можно получать синтетически из коммерчески доступных исходных веществ, которые содержат центры асимметрии или хиральные центры, или путем получения рацемических смесей с последующим применением способов разделения, хорошо известных специалистам в данной области техники. Примерами таких способов разделения являются (1) присоединение смеси энантиомеров к хиральному вспомогательному средству, разделение полученной смеси диастереомеров посредством перекристаллизации или хроматографии и необязательно выделение оптически чистого продукта из вспомогательного средства, как описано в Furniss, Hannaford, Smith, and Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5th edition (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, England или (2) непосредственное разделение смеси оптических энантиомеров на хиральных хроматографических колонках или (3) способы фракционной перекристаллизации.

[00127] Соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде *цис*- или *транс*-изомеров, причем заместители при кольце могут быть присоединены таким образом, что они находятся на одной и той же стороне кольца (*цис*) относительно друг друга или на противоположных сторонах кольца относительно друг друга (*транс*). Например, циклобутан может находиться в *цис*- или *транс*-конфигурации и может присутствовать в виде одного изомера или смеси *цис*- и *транс*-изомеров. Отдельные *цис*- или *транс*-изомеры соединений по настоящему изобретению можно получать синтетически из коммерчески доступных исходных материалов с применением селективных органических превращений или получать в форме одного изомера посредством очистки смесей *цис*- и *транс*-изомеров. Такие способы хорошо известны специалистам в данной области техники и могут включать разделение изомеров посредством перекристаллизации или хроматографии.

[00128] Следует понимать, что соединения по настоящему изобретению могут характеризоваться таутомерными формами, а также геометрическими изомерами, и что они также составляют аспект настоящего изобретения.

[00129] Настоящее изобретение включает все фармацевтически приемлемые меченные изотопами соединения формулы (I), где один или несколько атомов заменены атомами с таким же атомным числом, но с атомной массой или массовым числом, отличными от атомной массы или массового числа, которые преобладают в природе. Примеры изотопов, подходящих для включения в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, такие как  $^2\text{H}$  и  $^3\text{H}$ , углерода, такие как  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ , хлора, такие как  $^{36}\text{Cl}$ , фтора, такие как  $^{18}\text{F}$ , йода, такие как  $^{123}\text{I}$  и  $^{125}\text{I}$ , азота, такие как  $^{13}\text{N}$  и  $^{15}\text{N}$ , кислорода, такие как  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  и  $^{18}\text{O}$ , фосфора, такие как  $^{32}\text{P}$ , и серы, такие как  $^{35}\text{S}$ . Конкретные меченные изотопами соединения формулы (I), например, содержащие радиоактивный изотоп, пригодны в исследованиях распределения лекарственных средств и/или субстратов в тканях. Радиоактивные изотопы тритий, т. е.  $^3\text{H}$ , и углерод-14, т. е.  $^{14}\text{C}$ , особенно пригодны для этой цели ввиду простоты их включения и простоты обнаружения. Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т. е.  $^2\text{H}$ , может обеспечивать определенные терапевтические преимущества,

обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличение периода полураспада *in vivo* или уменьшение необходимой дозы, и поэтому может быть предпочтительно в некоторых случаях. Замещение позитронно-активными изотопами, такими как  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  и  $^{13}\text{N}$ , может быть пригодно в исследованиях с помощью позитронно-эмиссионной томографии (PET) для определения степени занятости рецептора субстратом. Меченные изотопами соединения формулы (I) можно, как правило, получать с применением традиционных методик, известных специалистам в данной области, или с применением способов, аналогичных описанным в прилагаемых примерах, с применением подходящих меченных изотопами реагентов вместо немеченного реагента, применяемого ранее.

[00130] Таким образом, изображения формул в данном описании могут представлять только одну из возможных таутомерных, геометрических или стереоизомерных форм. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает любую таутомерную, геометрическую или стереоизомерную форму и их смеси и не ограничено только одной таутомерной, геометрической или стереоизомерной формой, используемой на изображениях формул.

[00131] Иллюстративные соединения формулы (I) включают без ограничения:

4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*I*]пиридин-2-карбоксамид;

4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(3-гидроксипентан-3-ил)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;

4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;

4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(1-гидроксициклопент-3-ен-1-ил)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;

4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(1-гидроксициклопент-3-ен-1-ил)фенил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;

4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(1-гидроксициклопентил)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;

4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(1-гидрокси-1-фенилпропил)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;

4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксибутан-2-ил)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;

4-{2-(2,6-диметилфенокси)-5-[1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропил]пиридин-3-ил}-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;

4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(3-гидрокси-5-метилгексан-3-ил)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;

4-[5-(1-циклопентил-1-гидроксипропил)-2-(2,6-диметилфенокси)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;

4-[5-(1-циклопропил-1-гидроксипропил)-2-(2,6-диметилфенокси)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;

4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(3-гидрокси-4-метилгексан-3-ил)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;

4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(3-гидрокси-1-фенилпентан-3-ил)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;

4-{2-(2,6-диметилфенокси)-5-[1-(4-фторфенил)-2-гидроксибутан-2-ил]пиридин-3-ил}-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;

4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(1-гидрокси-1-фенилэтил)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-





4-[2-(2-хлор-4-фтор-6-метилфеноксид)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-*N*-(2,2-дифтор-1-метилциклопропил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;

5 *N*-(2,2-дифтор-1-метилциклопропил)-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфеноксид)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;

*N*-(2,2-дифтор-1-метилциклопропил)-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфеноксид)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;

10 4-[2-(2-хлор-4-фтор-6-метилфеноксид)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-*N*-(2,2-дифтор-1-метилциклопропил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;

15 *N*-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-[2-(2-хлор-6-метилфеноксид)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;

4-[2-(2,6-диметилфеноксид)-4-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;

*N*-этил-4-[4-фтор-2-(4-фтор-2,6-диметилфеноксид)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;

20 4-[5-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)-2-(2,6-диметилфеноксид)фенил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;

4-[5-(2,4-дигидроксидибутан-2-ил)-2-(2,6-диметилфеноксид)фенил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;

25 4-{5-[(2*R*)-1,2-дигидроксипропан-2-ил]-2-(2,6-диметилфеноксид)фенил}-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;

4-{5-[(2*S*)-1,2-дигидроксипропан-2-ил]-2-(2,6-диметилфеноксид)фенил}-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;

4-{2-[2-(дифторметил)-6-метилфеноксид]-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил}-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;

30 *N*-трет-бутил-4-{2-[2-(дифторметил)-6-метилфеноксид]-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил}-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;

4-[2-(4-бром-2,6-диметилфеноксид)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;

35 4-[2-(4-циано-2,6-диметилфеноксид)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;

4-{2-[(2,4-диметилпиридин-3-ил)окси]-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил}-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;

*N*-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфеноксид)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;

40 *N*-трет-бутил-4-[3-(2,6-диметилфеноксид)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;

4-[3-(2,6-диметилфеноксид)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;

45 *N*-этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфеноксид)-5-(1-фтор-2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;

*N*-этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфеноксид)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;

*N*-этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфеноксид)-5-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-





- N*-трет-бутил-4-[2-(4-хлор-2,6-диметилфенокси)-5-(1-фтор-2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;
- N*-этил-4-[2-(3-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;
- 5 4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидрокси-4-метилпентан-2-ил)фенил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;
- N*-трет-бутил-4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидрокси-4-метилпентан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;
- N*-этил-4-{5-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2,6-  
10 диметилфенокси]фенил}-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;
- N*-трет-бутил-4-{5-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2,6-диметилфенокси]фенил}-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;
- 15 4-[2-(3-хлор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;
- N*-этил-4-[4-(2-гидроксипропан-2-ил)-4'-(трифторметокси)[1,1'-бифенил]-2-ил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;
- 4-[4',4'-дифтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)[2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]]-2-  
20 ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;
- 4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;
- N*-этил-4-[4-(2-гидроксипропан-2-ил)-4'-метил[2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]]-2-ил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;
- 25 4-[2-(циклопент-1-ен-1-ил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;
- 4-[2-(2-хлор-6-метилфенокси)-5-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)фенил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;
- N*-трет-бутил-4-[2-(2-хлор-6-метилфенокси)-5-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)фенил]-6-  
30 метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;
- 4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;
- N*-трет-бутил-4-[2-(2-хлор-4-фтор-6-метилфенокси)-5-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;
- 35 4-[2-(2-хлор-4-фтор-6-метилфенокси)-5-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)фенил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;
- 4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-*N*,6-диметил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;
- N*-циклопропил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]  
40 -6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;
- N*-этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(1-гидроксициклобутил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид и
- N*-этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(3-гидроксиоксетан-3-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид.
- 45 [00132] Примеры соединений формулы (I) также включают:
- N*-этил-4-{5-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2,6-диметилфенокси]пиридин-3-ил}-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;

*N*-трет-бутил-4-{5-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2,6-диметилфенокси]пиридин-3-ил}-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;

4-{5-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)-2-[2-метил-6-(трифторметил)фенокси]фенил}-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;

*N*-трет-бутил-4-{5-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)-2-[2-метил-6-(трифторметил)фенокси]фенил}-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид;

4-[5-(2,5-дигидроксипентан-2-ил)-2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)фенил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид и

10 *N*-этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(4-гидроксиоксан-4-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид.

[00133] Соединения формулы (I) можно применять в виде фармацевтически приемлемых солей. Фраза "фармацевтически приемлемая соль" означает такие соли, которые в рамках тщательного медицинского обследования подходят для применения в контакте с тканями человека и низших животных без нежелательной токсичности, раздражения, аллергических реакций и подобного и соответствуют разумному соотношению пользы/риска.

[00134] Фармацевтически приемлемые соли описаны в работе S. M. Berge et al. J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1-19.

20 [00135] Соединения формулы (I) могут содержать либо основные, либо кислотные функциональные группы, либо и те, и другие, и могут быть превращены в фармацевтически приемлемую соль, при необходимости, с применением подходящих кислоты или основания. Соли можно получать *in situ* при конечном выделении и очистке соединений по настоящему изобретению.

25 [00136] Примеры солей присоединения кислоты включают без ограничения ацетат, адипат, альгинат, цитрат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, диглюконат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, фумарат, гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат (изотионат), лактат, малат, малеат, метансульфонат, никотинат, 2-нафталинсульфонат, оксалат, пальмитоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартрат, тиоцианат, фосфат, глутамат, бикарбонат, п-толуолсульфонат и ундеканоат. Также основные азотсодержащие группы могут быть кватернизованы такими средствами, как низшие алкилгалогениды, как, например, без ограничения метил-, этил-, пропил- и бутилхлориды, бромиды и иодиды;

30 диалкилсульфаты, такие как диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфаты; длинноцепочечные галогениды, как, например, без ограничения децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, бромиды и иодиды; арилалкилгалогениды, такие как бензил- и фенэтилбромиды, и т. д. При этом получают растворимые или диспергируемые в воде или масле продукты. Примеры кислот, которые можно использовать для

40 образования фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты, включают неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота и фосфорная кислота, и органические кислоты, такие как уксусная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, 4-метилбензолсульфоновая кислота, янтарная кислота и лимонная кислота.

45 [00137] Соли присоединения основания можно получать *in situ* во время конечного выделения и очистки соединений по настоящему изобретению путем осуществления реакции содержащего карбоновую кислоту фрагмента с подходящим основанием, таким как без ограничения гидроксид, карбонат или бикарбонат катиона

фармацевтически приемлемого металла или с аммиаком или органическим первичным, вторичным или третичным амином. Фармацевтически приемлемые соли включают без ограничения катионы на основе щелочных металлов или щелочноземельных металлов, такие как без ограничения соли лития, натрия, калия, кальция, магния и алюминия и т. п., и нетоксичные катионы четвертичного аммония и амина, в том числе аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин, диэтиламин, этиламин и т. п. Другие примеры органических аминов, пригодных для образования солей присоединения основания, включают этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперидин, пиперазин и т. п.

[00138] Термин "фармацевтически приемлемое пролекарство" или "пролекарство", используемый в данном документе, относится к тем пролекарствам соединений по настоящему изобретению, которые в рамках тщательного медицинского обследования подходят для применения в контакте с тканями человека и низших животных без нежелательной токсичности, раздражения, аллергических реакций и подобного, соответствуют разумному соотношению пользы/риска и эффективны для их предполагаемого применения.

[00139] В настоящем изобретении рассматриваются соединения формулы (I), полученные посредством синтеза или полученные *in vivo* путем биотрансформации пролекарства.

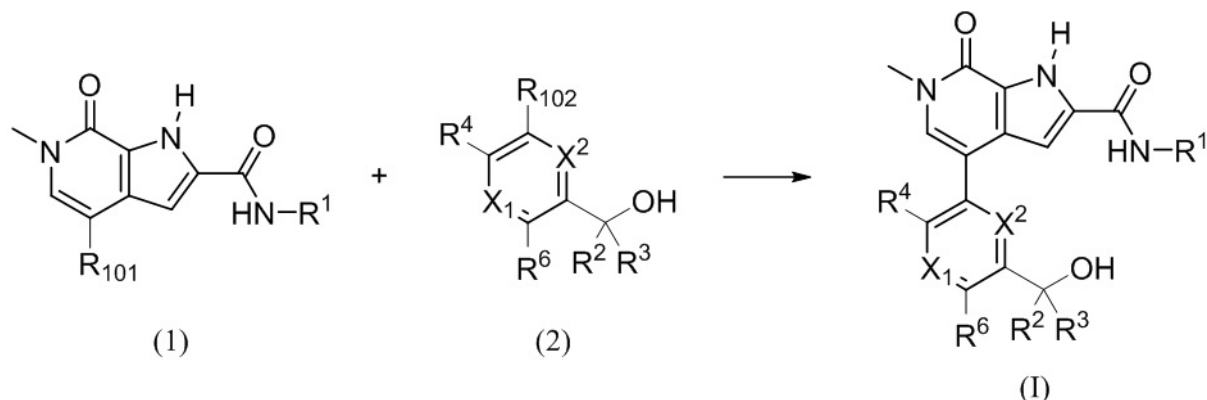
[00140] Соединения, описанные в данном документе, могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая гидратированные формы, такие как полугидраты. В большинстве случаев сольватированные формы с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода и этанол, помимо прочего, эквивалентны несольватированным формам для целей настоящего изобретения.

### с. Общий синтез

[00141] Соединения, описанные в данном документе, включая соединения общей формулы (I) и конкретные примеры, могут быть получены, например, с применением путей реакции, изображенных на схемах 1-9. Переменные  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^{4d}$  и Y, применяемые на следующих схемах, имеют значения, изложенные в разделах "Краткое описание изобретения" и "Подробное описание", если не указано иное.

[00142] Сокращения, применяемые в описаниях схем и конкретных примеров, имеют следующие значения: DMF - *N,N*-диметилформамид, DMSO - диметилсульфоксид, фунт/кв. дюйм - фунтов на квадратный дюйм, HPLC - высокоэффективная жидкостная хроматография и SFC - сверхкритическая флюидная хроматография.

### Схема 1

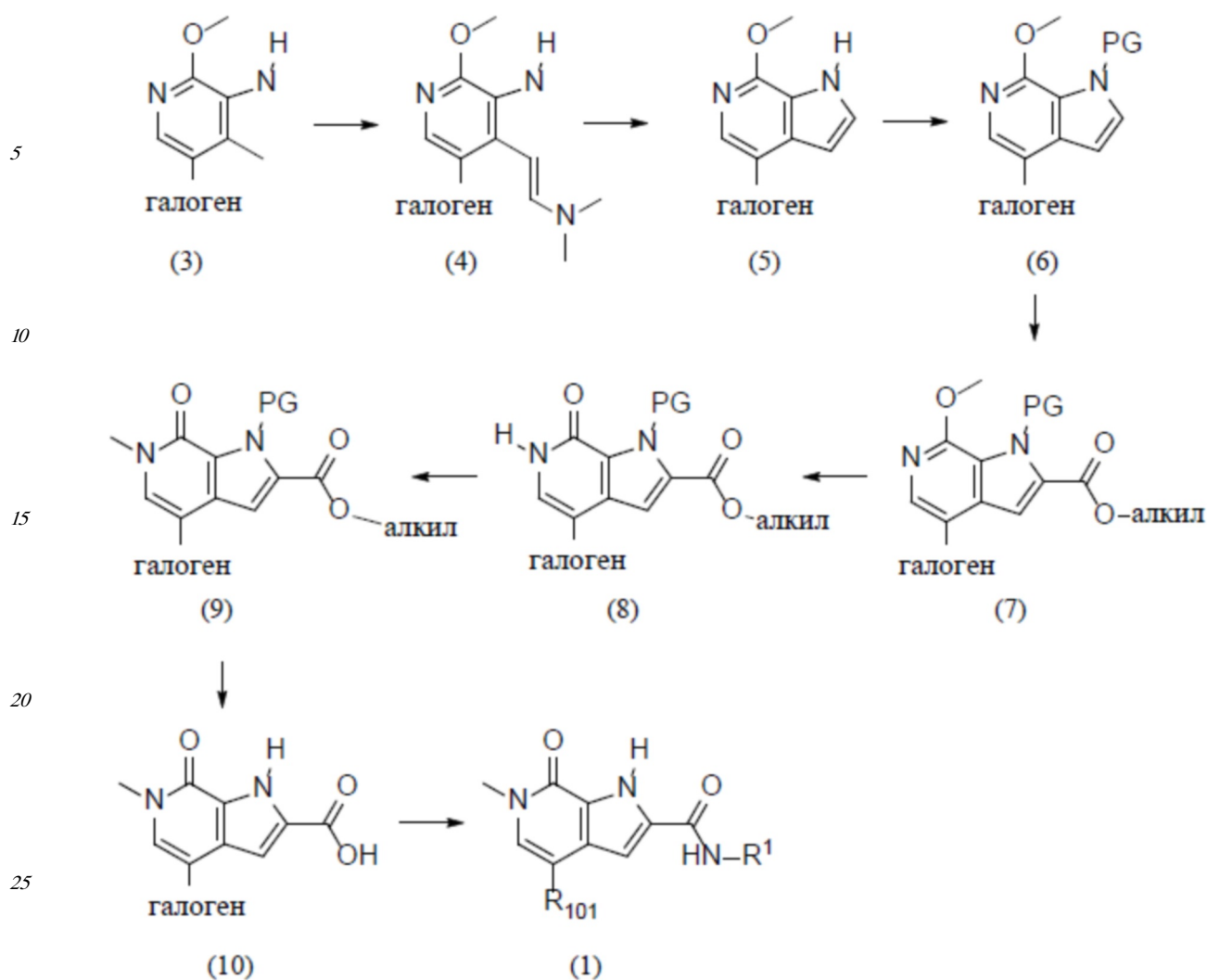


[00143] Соединения общей формулы (I) могут быть получены в результате реакции бороновых кислот или их производных (например, пинаколового сложного эфира) формулы (1), где R<sub>101</sub> представляет собой бороновую кислоту или ее производное (например, пинаколовый сложный эфир), с соединениями формулы (2), где R<sub>102</sub>

представляет собой галоген (Cl, Br или I) или трифлат, при условиях реакции сочетания Сузуки (N. Miyama and A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95:2457-2483, J. Organomet. Chem. 1999, 576:147-148). Например, реакцию сочетания можно проводить в присутствии палладиевого катализатора и основания и необязательно в присутствии лиганда и в подходящем растворителе при повышенной температуре (от приблизительно 60°C до приблизительно 150°C). Реакцию можно облегчить путем применения микроволнового излучения. Примеры палладиевого катализатора включают без ограничения тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), трис(добензилиденацетон)дипалладий(0), дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) и ацетат палладия(II). Примеры подходящих оснований, которые можно использовать, включают без ограничения карбонаты или фосфаты натрия, калия и цезия, а также фторид цезия. Примеры подходящих лигандов включают без ограничения 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадамант, 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (X-phos) и 1,1'-бис(дифенилфосфанил)ферроцен. Неограничивающие примеры подходящего растворителя включают метанол, этанол, диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, диоксан, тетрагидрофуран, толуол и воду или их смесь.

[00144] Подобное преобразование можно проводить для соединений формулы (1), где R<sub>101</sub> представляет собой галоген (Cl, Br или I) или трифлат, и соединений формулы (2), где R<sub>102</sub> представляет собой бороновую кислоту или ее производное (например, пинаколовый сложный эфир).

Схема 2



[00145] Соединения формулы (1) можно получать с применением общего пути синтеза, как показано на схеме 2. Обработка соединений формулы (3), где галоген представляет собой Br, Cl или I, с помощью 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамина при повышенной температуре (например, при температуре от приблизительно 60°C до приблизительно 100°C), в отсутствие или в присутствии основания и в таком растворителе, как без ограничения N,N-диметилформамид, обеспечивает получение соединений формулы (4).  
 35 Примеры оснований, которые можно использовать, включают без ограничения метанолат лития или натрия. Каталитическое гидрирование (4) в присутствии такого катализатора, как без ограничения никель Ренея, и в атмосфере водорода (приблизительно 30 фунт/кв. дюйм), и в таком растворителе, как без ограничения этилацетат, при приблизительно комнатной температуре, как правило, обеспечивает  
 40 получение соединений формулы (5). Защиту атома азота с помощью защитной группы (PG), такой как без ограничения бензильная, п-толуолсульфонильная и (триметилсилил) этокси)метильная группа, можно обеспечивать с помощью реакции с соответствующим галогенидом в присутствии сильного основания, такого как без ограничения гидрид натрия, с получением соединений формулы (6). Превращение соединения (6) в соединение  
 45 (7) можно осуществлять путем проведения реакции с алкилкарбонхлоридом в присутствии основания, такого как без ограничения диизопропиламид лития. Обработка соединения (7) кислотой, такой как без ограничения хлористоводородная кислота или бромистоводородная кислота, и в растворителе, таком как без ограничения диоксан

или вода, при температуре от приблизительно 40°C до приблизительно 100°C обеспечивает получение соединений формулы (8).

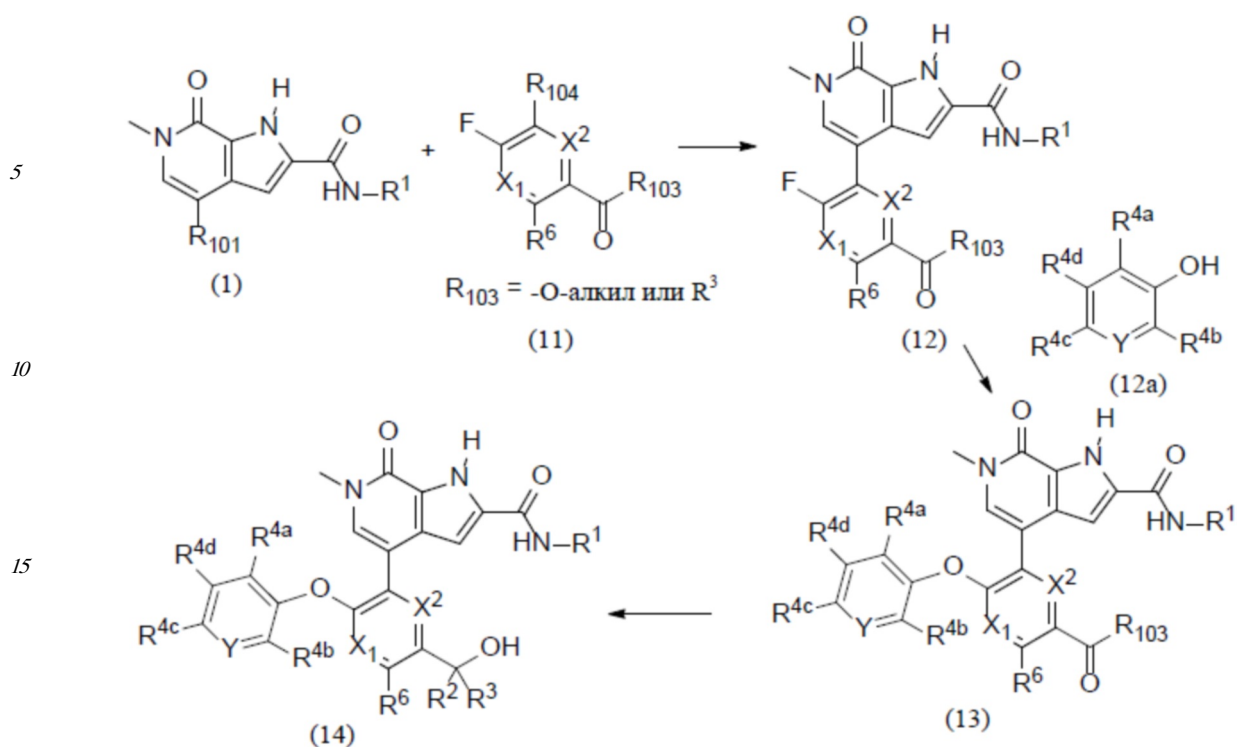
[00146] Алкилирование соединения (8) метилиодидом в присутствии основания, такого как без ограничения гидрид натрия, карбонат цезия или карбонат калия, и в растворителе, таком как без ограничения *N,N*-диметилформамид или диметилсульфоксид, при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно 50°C обеспечивает получение соединений формулы (9). Гидролиз сложных эфиров (9) обеспечивает получение кислот формулы (1).

[00147] Кислоты формулы (10) можно превращать в соответствующие хлорангидриды путем обработки оксалилхлоридом в присутствии каталитического количества *N,N*-диметилформамида при приблизительно комнатной температуре и в подходящем растворителе, таком как без ограничения тетрагидрофуран или дихлорметан. Полученный хлорангидрид можно превращать в амиды формулы (1), где R<sub>101</sub> представляет собой галоген, путем обработки амином формулы R<sup>1</sup>NH<sub>2</sub> в растворителе, таком как без ограничения тетрагидрофуран, *N,N*-диметилформамид или дихлорметан, при температуре от приблизительно комнатной до приблизительно 50°C, необязательно в присутствии основания, такого как без ограничения триэтиламин, *N,N*-диизопропилэтиламин или карбонат калия, и необязательно в присутствии катализатора, такого как 4-диметиламинопиридин.

[00148] В качестве альтернативы, кислоты формулы (10) можно вводить в реакцию с амином формулы R<sup>1</sup>NH<sub>2</sub> в растворителе, таком как без ограничения тетрагидрофуран или *N,N*-диметилформамид, в присутствии реагента для реакции сочетания, такого как 1,1'-карбонилдиимдазол (CDI), бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфинхлорид (BOPCI), 1,3-дициклогексилкарбодиимид (DCC), 1,3-дициклогексилкарбодиимид на полимерной подложке (PS-DCC), гексафторфосфат *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония (HATU) или тетрафторборат *O*-бензотриазол-1-ил-*N,N,N',N'*-тетраметилурония (TBTU), в присутствии или в отсутствие вспомогательных реагентов для реакции сочетания, таких как без ограничения 1-гидрокси-7-азабензотриазол (HOAT) или 1-гидроксибензотриазол гидрат (HOBT). Реакцию обычно можно осуществлять в присутствии или в отсутствие основания, такого как без ограничения *N*-метилморфолин, триэтиламин или *N,N*-диизопропилэтиламин.

[00149] Обработка соединений формулы (1), где R<sub>101</sub> представляет собой галоген, с помощью 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана), как правило, обеспечивает получение соединений формулы (1), где R<sub>101</sub> представляет собой 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил. В целом превращению можно способствовать посредством применения палладиевого катализатора, такого как без ограничения тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), трис(добензилиденацетон)дипалладий(0) или ацетат палладия(II), необязательного лиганда, такого как без ограничения 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил, 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (X-phos) или 1,1'-бис(дифенилфосфанил)ферроцен, и основания, такого как без ограничения карбонаты, ацетаты или фосфаты натрия, калия и цезия, а также фторид цезия. Неограничивающие примеры подходящих растворителей включают метанол, диметоксиэтан, *N,N*-диметилформамид, диметилсульфоксид, диоксан, тетрагидрофуран и воду или их смесь.

Схема 3

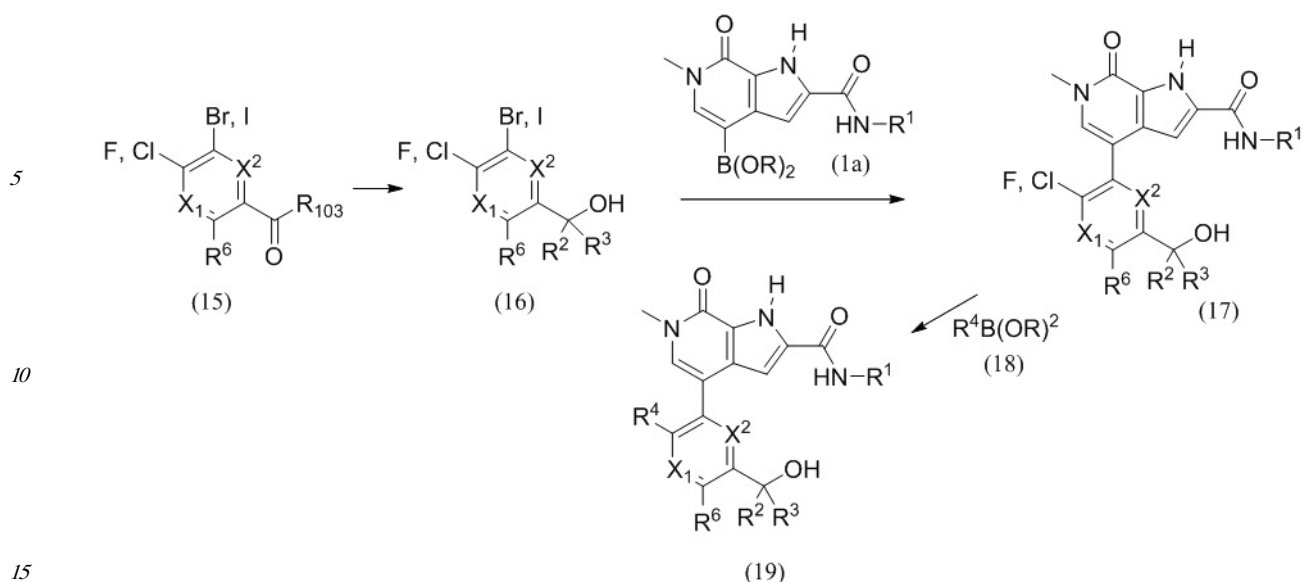


[00150] Соединения общей формулы (I), где  $R^4$  представлен формулой (a), также можно получать с помощью пути, показанного на схеме 3. Проведение реакции соединения формулы (1), где  $R_{101}$  представляет собой бороновую кислоту или ее производное (например, пинаколовый сложный эфир), с соединениями формулы (11), где  $R_{104}$  представляет собой галоген (Cl, Br или I) или трифлат, при условиях реакции сочетания Сузуки (N. Miyama and A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95:2457-2483, J. Organomet. Chem. 1999, 576:147-148), как описано выше, обеспечивает получение соединений формулы (12). Соединения формулы (13) можно получать путем замещения атома фтора в промежуточных соединениях (12) соответствующим спиртом (12a). Замещение атома фтора можно проводить в растворителе, таком как без ограничения диметилсульфоксид, диметилформамид, диоксан или тетрагидрофуран, и в присутствии основания, такого как без ограничения карбонат цезия, калия или натрия или гидрид натрия, и при температуре от приблизительно 40°C до приблизительно 120°C.

Соединения формулы (14), где  $R^2$  и  $R^3$  отличаются, можно получать путем реакции соединений формулы (13), где  $R_{103}=R^3$ , с реактивом Гриньяра формулы  $R^2MgX$  в растворителе, таком как тетрагидрофуран, диэтиловый эфир или диоксан, при температуре, которая приблизительно соответствует значениям температуры окружающей среды. Соединения формулы (14), где  $R^2$  и  $R^3$  являются одинаковыми, можно получать посредством реакции соединений формулы (13), где  $R_{103}$  представляет собой O-алкил, с более чем двумя эквивалентами реактива Гриньяра формулы  $R^2MgX$  в растворителе, таком как тетрагидрофуран, диэтиловый эфир или диоксан, при температуре, которая приблизительно соответствует значениям температуры окружающей среды.

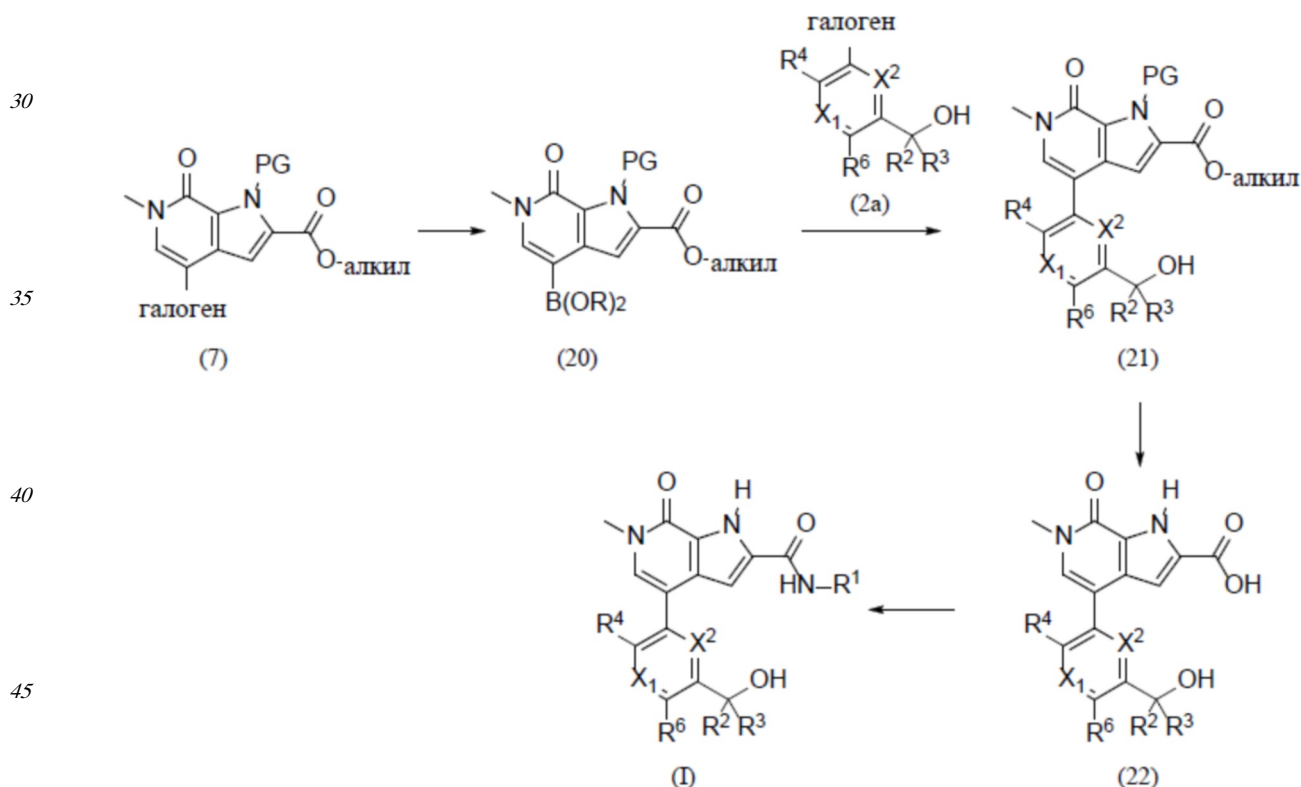
Схема 4





[00151] Соединения общей формулы (I), где R<sup>4</sup> представляет собой необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный пиридинил или необязательно замещенный моноциклический C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил, можно получать в соответствии со схемой 4. С применением условий реакции, указанных на схеме 3, спирты (16) можно получать из соединений формулы (15). Реакция соединений формулы (16) с соединениями формулы (1a) при условиях реакции сочетания Сузуки (N. Miyama and A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95:2457-2483, J. Organomet. Chem. 1999, 576:147-148), как описано на схеме 1, обеспечивает получение соединений формулы (17). Затем из соединений формулы (17) путем последующей реакции сочетания Сузуки с соединениями формулы (18) можно получить соединения формулы (19).

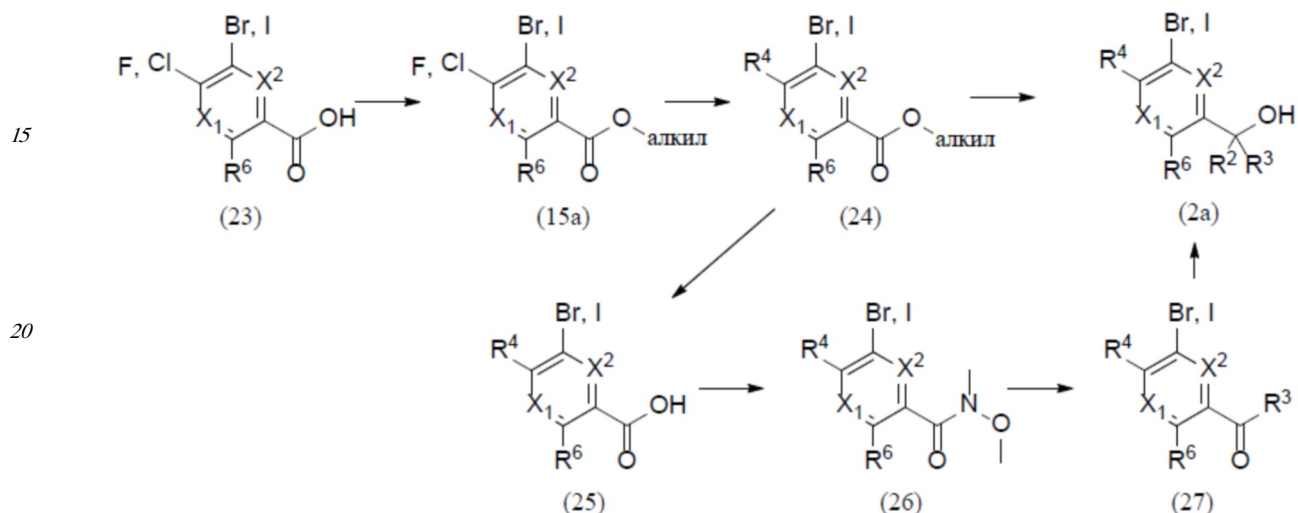
Схема 5



[00152] Соединения общей формулы (I) также можно получать в соответствии со

схемой 5. Обработка соединений формулы (7) с помощью 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) в условиях кросс-сочетания, как описано на схеме 2, как правило, обеспечивает получение соединений формулы (20). Реакция соединений формулы (20) с соединениями формулы (2а) при условиях реакции сочетания Сузуки (N. Miyama and A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95:2457-2483, J. Organomet. Chem. 1999, 576: 147-148), как описано на схеме 1, обеспечивает получение соединений формулы (21). Гидролиз сложных эфиров соединений формулы (21), наряду с одновременным удалением защитной группы (PG), обеспечивает получение соединений формулы (22). Превращения кислот (22) в соответствующие амиды формулы (I) можно достигать с применением условий реакции, указанных на схеме 2.

Схема 6



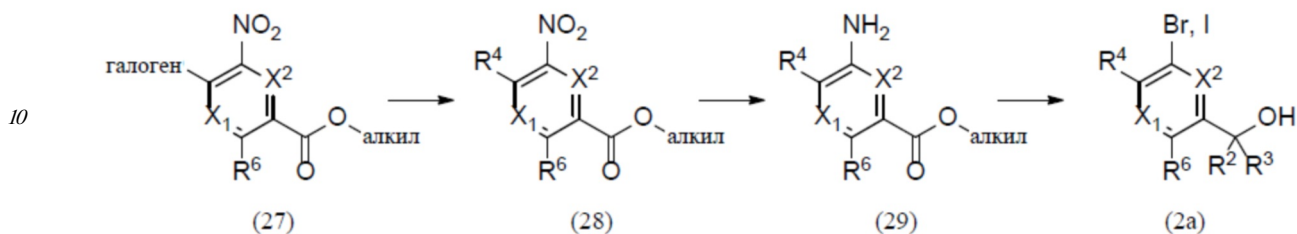
[00153] Соединения общей формулы (2а) можно получать, как описано на схеме 7. Соединения формулы (23) можно эстерифицировать при общих условиях, известных специалисту в данной области, с получением соединений формулы (15а). Соединения формулы (24), где  $R^4$  представлен формулой (а), можно получать путем замещения атома Cl или F в промежуточных соединениях (15а) с помощью спирта, как описано на схеме 3. Сочетание Сузуки соединения (15а) с соответствующей бороновой кислотой или сложными эфирами (или их производными), как описано на схеме 1. Реакция соединения (24) с приблизительно двумя эквивалентами реактива Гриньяра формулы  $R^3MgX$  обеспечивает получение соединений формулы (2а), где  $R^2$  и  $R^3$  являются одинаковыми.

[00154] Гидролиз сложных эфиров (24) обеспечивает получение кислот формулы (25), которые можно обрабатывать N,O-диметилгидроксиламином в растворителе, таком как без ограничения тетрагидрофуран или N,N-диметилформамид, в присутствии реагента для реакции сочетания, такого как 1,1'-карбонилдиимдазол (CDI), бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфинхлорид (BOPCl), 1,3-дициклогексилкарбодиимид (DCC), 1,3-дициклогексилкарбодиимид на полимерной подложке (PS-DCC), гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния (HATU) или тетрафторборат O-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилуруния (TBTU), в присутствии или в отсутствие вспомогательного реагента для реакции сочетания, такого как без ограничения 1-гидрокси-7-азабензотриазол (HOAT) или 1-гидроксибензотриазол гидрат (HOBT), с получением соединений формулы (26). Реакция соединений формулы (26) с реактивом Гриньяра формулы  $R^3MgX$  в растворителе, таком как тетрагидрофуран, диэтиловый эфир или диоксан при температуре, которая приблизительно соответствует значениям

температуры окружающей среды, обеспечивает получение соединений формулы (27).

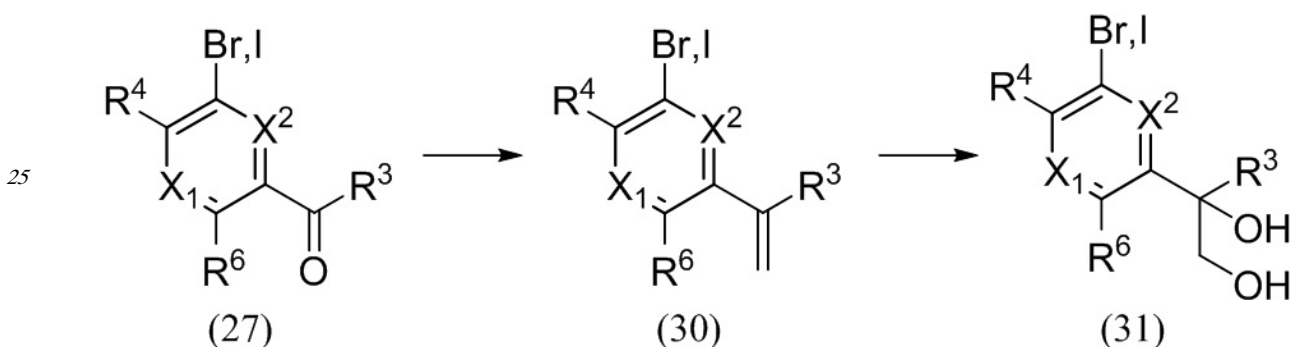
Реакция соединений формулы (27) с реактивом Гриньяра формулы  $R^2MgX$  в растворителе, таком как тетрагидрофуран, диэтиловый эфир или диоксан, при температуре, которая приблизительно соответствует значениям температуры окружающей среды, обеспечивает получение соединений общей формулы (2a).

Схема 7



[00155] В качестве альтернативы, соединения общей формулы (2a) можно получать, как описано на схеме 7. Превращения соединений (27) в соединения (28) можно достигать с применением условий реакции, описанных на схеме 4. Восстановление нитрогруппы соединений формулы (28) обеспечивает получение аминов формулы (29). Соединения общей формулы (2a) можно получать из соединений (29) при условиях реакции Зандмейера.

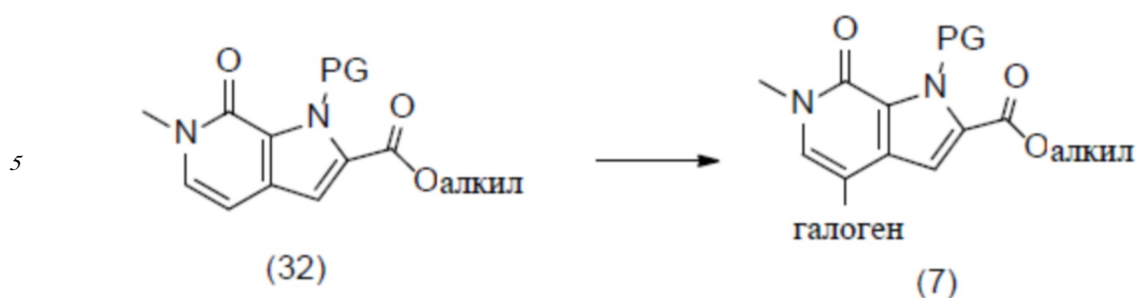
Схема 8



[00156] В качестве альтернативы, соединения общей формулы (2a), где  $R^2$  представляет собой  $-CH_2OH$ , можно получать, как описано на схеме 8. Реакция соединений формулы (27) с реактивом Виттига, таким как бромид метилтрифенилфосфония, в растворителе, таком как без ограничения тетрагидрофуран или диоксан, в присутствии основания, такого как без ограничения *n*-бутиллитий или гидрид натрия, при температурах, находящихся в диапазоне от приблизительно  $-20^\circ C$  до температуры окружающей среды, обеспечивает получение соединений формулы (30). Окисление соединений формулы (30) с помощью реагентов, таких как без ограничения гексацианоферрат (III) калия и гидрат осмата калия, в комбинации растворителей, такой как без ограничения вода и трет-бутанол, в присутствии основания, такого как без ограничения карбонат калия или карбонат натрия, обеспечивает получение соединений формулы (31).

Схема 9

45



10 [00157] Промежуточные соединения (7) также можно получать, как описано на схеме 9, путем галогенирования соединений (32). Реакцию можно проводить в присутствии галогенирующего средства, такого как без ограничения N-бромсукцинимид, N-йодсукцинимид или N-хлорсукцинимид, кислоты, такой как без ограничения п-толуолсульфоновая кислота, и растворителя, такого как без ограничения тетрагидрофуран и ацетонитрил.

15 [00158] Следует понимать, что схемы синтеза и конкретные примеры, проиллюстрированные в разделе "Примеры синтеза" являются иллюстративными и не должны рассматриваться как такие, которые ограничивают объем настоящего изобретения, определенный в прилагаемой формуле изобретения. Все альтернативы, модификации и эквиваленты способов синтеза и конкретные примеры включены в

20 объем формулы изобретения.

[00159] Оптимальные условия реакции и значения времени реакции для каждой отдельной стадии могут варьироваться в зависимости от конкретных применяемых реагентов и заместителей, присутствующих в применяемых реагентах. Если не указано иное, растворители, значения температуры и другие условия реакции могут быть легко подобраны специалистом в данной области. Конкретные процедуры представлены в

25 разделе "Примеры синтеза". Реакционные смеси можно обрабатывать традиционным способом, например, путем удаления растворителя из остатка и дополнительной очистки в соответствии с методиками, общеизвестными в данной области техники, такими как без ограничения кристаллизация, перегонка, экстракция, растирание и хроматография.

30 Если не описано иное, исходные вещества и реагенты являются либо коммерчески доступными, либо могут быть получены специалистом в данной области техники из коммерчески доступных веществ с применением способов, описанных в литературе, касающейся химии.

35 [00160] Обычные экспериментальные работы, в том числе соответствующее регулирование условий реакции, реагенты и последовательность этапов в пути синтеза, обеспечение защиты любой химической функциональной группы, которая может быть несовместимой с условиями реакции, и снятие защиты на необходимом этапе в последовательности реакций способа, включены в объем настоящего изобретения. Подходящие защитные группы и способы обеспечения и снятия защиты для различных

40 заместителей с применением таких подходящих защитных групп хорошо известны специалистам в данной области техники; их примеры можно найти в T. Greene and P. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis (3<sup>rd</sup> ed.), John Wiley & Sons, NY (1999), который включен в данный документ во всей своей полноте посредством ссылки. Синтез соединений по настоящему изобретению можно осуществлять с помощью способов, аналогичных описанным на схемах синтеза, описанных выше в данном документе и в

45 конкретных примерах.

[00161] Исходные вещества, если они не являются коммерчески доступными, можно

получать с помощью процедур, выбранных из стандартных методик органической химии, методик, которые аналогичны синтезу известных, структурно подобных соединений, или методик, которые аналогичны описанным выше схемам или процедурам, описанным в разделе "Примеры синтеза".

5 [00162] Если необходима оптически активная форма соединения, то ее можно получить путем осуществления одной из процедур, описанных в данном документе, с применением оптически активного исходного вещества (полученного, например, путем асимметрической индукции на подходящей стадии реакции) или путем разделения смеси стереоизомеров соединения или промежуточных соединений с применением стандартной  
10 процедуры (такой как хроматографическое разделение, перекристаллизация или ферментативное разделение).

[00163] Подобным образом, если необходим чистый геометрический изомер соединения, его можно получить путем осуществления вышеуказанных процедур с применением чистого геометрического изомера в качестве исходного вещества или  
15 путем разделения смеси геометрических изомеров соединения или промежуточных соединений с применением стандартной процедуры, такой как хроматографическое разделение.

#### d. Фармацевтические композиции

[00164] При использовании соединения по настоящему изобретению в качестве  
20 фармацевтического средства, его обычно вводят в виде фармацевтической композиции. Такую композицию можно получать хорошо известным в области фармацевтики способом, и она содержит терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли отдельно или в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим средством, наряду с фармацевтически  
25 приемлемым носителем. Фраза "фармацевтическая композиция" относится к композиции, подходящей для введения при медицинском или ветеринарном применении.

[00165] Фармацевтические композиции, которые содержат соединение формулы (I) отдельно или в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим средством, можно вводить субъектам перорально, ректально, парентерально,  
30 интрацестернально, интравагинально, внутривнутрибрюшинно, местно (в виде порошков, мазей или капель), буккально или в виде перорального или назального спрея. Термин "парентерально", используемый в данном документе, относится к способам введения, которые включают внутривенную, внутримышечную, внутривнутрибрюшинную, внутригрудную, подкожную и внутрисуставную инъекции и инфузии.

[00166] Термин "фармацевтически приемлемый носитель", используемый в данном документе, означает нетоксичный, инертный твердый, полутвердый или жидкий наполнитель, разбавитель, инкапсулирующее вещество или вспомогательное средство для состава любого типа. Некоторые примеры веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, представляют собой сахара, такие как без ограничения лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как без ограничения кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как без ограничения натрий-карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; вспомогательные средства, такие как без ограничения масло какао и виды воска для суппозитория; масла, такие как без ограничения арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное  
45 масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; сложные эфиры, такие как без ограничения этилолеат и этиллаурат; агар; буферные средства, такие как без ограничения гидроксид магния и гидроксид

алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт и фосфатно-буферные растворы, а также другие нетоксичные совместимые смазывающие вещества, такие как без ограничения лаурилсульфат натрия и стеарат магния, и, кроме того, красители, разделительные средства, покрывающие средства, подсластители, ароматизаторы и отдушки, консерванты и антиоксиданты также могут присутствовать в композиции, в зависимости от решения составителя.

[00167] Фармацевтические композиции для парентеральной инъекции предусматривают фармацевтически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии, а также стерильные порошки для растворения в стерильных инъекционных растворах или дисперсиях непосредственно перед применением. Примеры подходящих водных и неводных носителей, разбавителей, растворителей или сред-носителей включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т. п.), растительные масла (такие как оливковое масло), инъекционные органические сложные эфиры (такие как этилолеат) и их подходящие смеси. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, посредством применения покрывающих веществ, таких как лецитин, посредством поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсий и посредством применения поверхностно-активных веществ.

[00168] Эти композиции могут также содержать вспомогательные вещества, такие как консерванты, смачивающие средства, эмульгаторы и диспергирующие средства. Предупреждение воздействия микроорганизмов можно обеспечивать путем включения различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т. п.. Также может быть желательным включение изотонических средств, таких как сахара, хлорид натрия и т. п. Пролонгированной абсорбции инъекционной фармацевтической формы можно достигать путем включения средств, которые замедляют абсорбцию, таких как моностеарат алюминия и желатин.

[00169] В некоторых случаях для продления действия лекарственного средства может быть желательным замедление абсорбции лекарственного средства вследствие подкожной или внутримышечной инъекции. Этого можно достигнуть посредством применения жидкой суспензии кристаллического или аморфного вещества, характеризующегося плохой растворимостью в воде. В таком случае скорость абсорбции лекарственного средства зависит от его скорости растворения, что, в свою очередь, может зависеть от размера кристалла и кристаллической формы. В качестве альтернативы, замедленную абсорбцию парентерально-вводимой лекарственной формы можно обеспечивать путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляной среде-носителе.

[00170] Инъекционные депо-формы можно получать путем образования микроинкапсулированных матриц лекарственного средства в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства и полимера, а также природы конкретного используемого полимера можно регулировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают сложные поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Инъекционные составы-депо также получают путем включения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

[00171] Инъекционные составы можно стерилизовать, например, путем фильтрации через удерживающий бактерии фильтр или путем введения стерилизующих средств в

виде стерильных твердых композиций, которые можно растворять или диспергировать в стерильной воде или другой стерильной инъекционной среде непосредственно перед применением.

[00172] Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В определенных вариантах осуществления твердые лекарственные формы могут содержать от 1% до 95% (вес/вес) соединения формулы I. В определенных вариантах осуществления содержание соединения формулы I в лекарственной форме может находиться в диапазоне от 5% до 70% (вес/вес). В таких твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано с по меньшей мере одним инертным, фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или а) наполнителями или сухими разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота; б) связующими веществами, такими как карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и гуммиарабик; в) увлажнителями, такими как глицерин; г) средствами для улучшения распадаемости таблеток, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; е) замедлителями растворения, такими как парафин; ф) ускорителями абсорбции, такими как соединения четвертичного аммония; г) смачивающими средствами, такими как цетиловый спирт и глицеринмоностеарат; з) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина, и и) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма может также содержать буферные средства.

[00173] Фармацевтическая композиция может быть единичной лекарственной формой. В такой форме препарат разделен на разовые дозы, содержащие соответствующие количества действующего компонента. Единичная лекарственная форма может быть упакованным препаратом, причем упаковка содержит отдельные количества препарата, к примеру упакованные таблетки, капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Также единичная лекарственная форма может представлять собой капсулу, таблетку, саше или пастилку, или же она может представлять собой соответствующее число любых из этих упакованных форм. Количество активного компонента в единичной дозе препарата может изменяться или регулироваться в пределах от 0,1 мг до 1000 мг, от 1 мг до 100 мг или от 1% до 95% (вес/вес) от единичной дозы, согласно конкретному применению и действенности активного компонента. Композиция может при необходимости также содержать другие совместимые терапевтические средства.

[00174] Дозу, подлежащую введению субъекту, можно определить, исходя из эффективности конкретного используемого соединения и состояния субъекта, а также массы тела или площади поверхности субъекта, подлежащего лечению. Величина дозы также будет определяться наличием, природой и степенью любых побочных эффектов, которые сопутствуют введению конкретного соединения конкретному субъекту. При определении эффективного количества соединения, подлежащего введению, при лечении или профилактике нарушения, лечение которого осуществляют, врач может оценить такие факторы, как уровни циркуляции соединения в плазме, токсичность соединения и/или развитие заболевания и т. д. В большинстве случаев для типичного субъекта эквивалентная доза соединения составляет от приблизительно 1 мкг/кг до 100 мкг/кг.

[00175] Что касается введения, то соединения формулы (I) можно вводить в количестве, определяемом факторами, которые могут включать без ограничения LD<sub>50</sub> соединения, фармакокинетический профиль соединения, противопоказания для лекарственных



средств и побочные эффекты соединения при различных концентрациях, применительно к массе тела и общему состоянию здоровья субъекта. Введение можно выполнять посредством однократной дозы или отдельными дозами.

5 [00176] Соединения, используемые в фармацевтическом способе по настоящему изобретению, можно вводить при начальной дозе от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг ежедневно. В определенных вариантах осуществления диапазон суточной дозы составляет от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг. Однако дозировки могут изменяться в зависимости от требований в отношении субъекта, тяжести состояния, лечение которого осуществляют, и используемого  
10 соединения. Определение надлежащей дозировки для конкретной ситуации находится в компетенции практикующего врача. Лечение может начинаться с более низких дозировок, которые меньше, чем оптимальная доза соединения. Затем дозировку увеличивают с небольшим приращением, пока не достигнут оптимального эффекта при данных обстоятельствах. Для удобства общую суточную дозу можно разделить и  
15 вводить порциями в течение дня, если есть такая необходимость.

[00177] Твердые композиции аналогичного типа можно также использовать в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением таких носителей, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярных полиэтиленгликолей и т. п.

20 [00178] Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул можно получать с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области составления фармацевтических препаратов. Они могут необязательно содержать замутняющие средства, а также могут иметь такой состав, что они высвобождают активный(активные) ингредиент  
25 (ингредиенты) только или предпочтительно в конкретном отделе кишечника, необязательно замедленным образом. Примеры капсулирующих составов, которые можно применять, включают полимерные вещества и воски.

[00179] Активные соединения могут также находиться в микроинкапсулированной форме при необходимости с одним или несколькими вышеуказанными носителями.

30 [00180] Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и настойки. Помимо активных соединений, жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие средства и эмульгаторы, такие как  
35 этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное масло, масло из зародышей кукурузы, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли, сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси.

40 [00181] Помимо инертных разбавителей, композиции для перорального применения могут также содержать вспомогательные вещества, такие как смачивающие средства, эмульгаторы и суспендирующие средства, подсластители, ароматизаторы и отдушки.

[00182] Суспензии, помимо активных соединений, могут содержать суспендирующие средства, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты,  
45 полиоксиэтиленсорбит и сложные эфиры сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар, трагакант и их смеси.

[00183] Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые можно получать смешиванием соединений



по настоящему изобретению с подходящими нераздражающими носителями или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиториев, которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела, и, следовательно, плавятся в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождают активное соединение.

[00184] Соединения формулы (I) также можно вводить в форме липосом. Липосомы в большинстве случаев можно получать из фосфолипидов или других липидных веществ. Липосомы образуются моно- или многослойными гидратированными жидкими кристаллами, которые диспергируются в водной среде. Можно применять любой нетоксичный, физиологически приемлемый и метаболизируемый липид, способный образовывать липосомы. Композиции по настоящему изобретению в виде липосом могут содержать, в дополнение к соединению формулы (I), стабилизаторы, консерванты, вспомогательные средства и т. п. Примеры липидов включают без ограничения природные и синтетические фосфолипиды и фосфатидилхолины (лецитины), применяемые отдельно или вместе.

[00185] Способы получения липосом были описаны, например, в Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p. 33 et seq.

[00186] Лекарственные формы для местного применения соединения, описанного в данном документе, включают порошки, спреи, мази и лекарственные формы для ингаляции. Активное соединение можно смешивать в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами, буферами или газами-вытеснителями, которые могут быть необходимы. Офтальмологические составы, глазные мази, порошки и растворы также рассматриваются как находящиеся в объеме настоящего изобретения.

е. Способы применения

[00187] Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, можно вводить субъекту, страдающему от нарушения или состояния, опосредованных бромодоменами. Термин "введение" относится к способу приведения в контакт соединения с субъектом. Таким образом, соединения формулы (I) можно вводить посредством инъекции, а именно, внутривенно, внутримышечно, внутрикожно, подкожно, интрадуоденально, парентерально или внутрибрюшинно. Также соединения, описанные в данном документе, можно вводить посредством ингаляции, например, интраназально. Кроме того, соединения формулы (I) можно вводить трансдермально, местно или посредством имплантации, а также трансдермально. В определенных вариантах осуществления соединения формулы (I) можно доставлять перорально. Соединения можно также доставлять ректально, буккально, интравагинально, через глаза, через наружный слуховой проход или посредством инсуффляции. Бромодомен-опосредованные нарушения и состояния можно подвергать лечению с применением соединений формулы (I) с профилактической целью, а также при остром и хроническом их течении в зависимости от природы нарушения или состояния. Обычно хозяином или субъектом в каждом из данных способов является человек, хотя другие млекопитающие также могут получать пользу от введения соединения формулы (I).

[00188] "Бромодомен-опосредованное нарушение или состояние" характеризуется участием одного или нескольких бромодоменов (например, BRD4) в возникновении, проявлении одного или нескольких симптомов или маркеров заболевания, тяжести или прогрессировании нарушения или состояния. Соответственно, в настоящем изобретении

предусмотрен способ лечения рака, в том числе без ограничения невриномы слухового нерва, острого лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, острого миелоцитарного лейкоза (моноцитарного, миелобластного лейкоза, аденокарциномы, ангиосаркомы, астроцитомы, миеломоноцитарного и промиелоцитарного лейкоза), острого т-клеточного лейкоза, базально-клеточного рака, карциномы желчного протока, рака мочевого пузыря, рака головного мозга, рака молочной железы, бронхогенного рака, рака шейки матки, хондросаркомы, хордомы, хориокарциномы, хронического лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелоцитарного (гранулоцитарного) лейкоза, хронического миелолейкоза, рака толстой кишки, колоректального рака, краниофарингиомы, цистаденокарциномы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, диспролиферативных изменений (дисплазий и метаплазий), эмбрионального рака, рака эндометрия, эндотелиосаркомы, эпендимомы, эпителиальной карциномы, эритролейкоза, рака пищевода, эстроген-рецептор-положительного рака молочной железы, эссенциальной тромбоцитемии, саркомы Юинга, фибросаркомы, фолликулярной лимфомы, герминогенного рака яичка, глиомы, глиобластомы, глиосаркомы, болезни тяжелых цепей, гемангиобластомы, гепатомы, гепатоцеллюлярного рака, рака предстательной железы, нечувствительного к гормонотерапии, лейомиосаркомы, лейкоза, липосаркомы, рака легкого, лимфангиоэндотелиосаркомы, лимфангиосаркомы, лимфобластного лейкоза, лимфомы (Ходжкина и неходжкинской), злокачественных новообразований и гиперпролиферативных нарушений мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, легкого, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи и матки, лимфонеоплазий Т-клеточного или В-клеточного происхождения, лейкоза, лимфомы, медуллярного рака, медуллобластомы, меланомы, менингиомы, мезотелиомы, множественной миеломы, миелогенного лейкоза, миеломы, миксосаркомы, нейробластомы, имеющей NUT-перегруппировку срединной карциномы (NMC), мелкоклеточного рака легкого, олигодендроглиомы, рака ротовой полости, остеогенной саркомы, рака яичников, рака поджелудочной железы, папиллярных аденокарцином, папиллярной карциномы, пинеаломы, истинной полицитемии, рака предстательной железы, рака прямой кишки, рака почки, ретинобластомы, рабдомиосаркомы, саркомы, рака сальной железы, семиномы, рака кожи, мелкоклеточной карциномы легкого, солидных опухолей (карцином и сарком), мелкоклеточного рака легкого, рака желудка, плоскоклеточного рака, синовиомы, рака потовых желез, рака щитовидной железы, макроглобулинемии Вальденстрема, опухолей яичка, рака матки и опухоли Вильмса. Способ включает стадию введения нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его предпочтительного варианта осуществления с фармацевтически приемлемым носителем или без него.

[00189] В настоящем изобретении также предусмотрен способ лечения воспалительных заболеваний, воспалительных состояний и аутоиммунных заболеваний, в том числе без ограничения болезни Аддисона, острой подагры, анкилозирующего спондилоартрита, астмы, атеросклероза, болезни Бехчета, буллезных заболеваний кожи, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), болезни Крона, дерматита, экземы, гигантоклеточного артериита, гломерулонефрита, гепатита, гипопфизита, воспалительного заболевания кишечника, болезни Кавасаки, люпус-нефрита, рассеянного склероза, миокардита, миозита, нефрита, отторжения трансплантата органа, остеоартрита, панкреатита, перикардита, нодозного полиартериита, пневмонии, первичного билиарного цирроза, псориаза, псориатического артрита, ревматоидного

артрита, склерита, склерозирующего холангита, сепсиса, системной красной волчанки, артериита Такаясу, синдрома токсического шока, тиреоидита, диабета I типа, неспецифического язвенного колита, увеита, витилиго, васкулита и гранулематоза Вегенера. Способ включает стадию введения нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его предпочтительного варианта осуществления с фармацевтически приемлемым носителем или без него.

[00190] В настоящем изобретении также предусмотрен способ лечения диабетической нефропатии, гипертензивной нефропатии, ВИЧ-ассоциированной нефропатии, гломерулонефрита, люпус-нефрита, IgA-нефропатии, фокально-сегментарного гломерулосклероза, мембранного гломерулонефрита, болезни минимальных изменений, поликистозной болезни почек или тубулярного интерстициального нефрита. Способ включает стадию введения нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его предпочтительного варианта осуществления с фармацевтически приемлемым носителем или без него.

[00191] В настоящем изобретении также предусмотрен способ лечения острого поражения, или заболевания, или состояния почек, при этом указанное острое поражение, или заболевание, или состояние почек выбрано из группы, состоящей из заболевания почек, индуцированного ишемией-реперфузией; заболевания почек, индуцированного операцией на сердце и обширным оперативным вмешательством; заболевания почек, индуцированного чрескожным коронарным вмешательством; заболевания почек, индуцированного рентгеноконтрастным средством; заболевания почек, индуцированного сепсисом; заболевания почек, индуцированного пневмонией; и заболевания почек, индуцированного лекарственной токсичностью. Способ включает стадию введения нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его предпочтительного варианта осуществления с фармацевтически приемлемым носителем или без него.

[00192] В настоящем изобретении также предусмотрен способ лечения хронического заболевания или состояния почек, при этом указанное заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из диабетической нефропатии, гипертензивной нефропатии, ВИЧ-ассоциированной нефропатии, гломерулонефрита, люпус-нефрита, IgA-нефропатии, фокально-сегментарного гломерулосклероза, мембранного гломерулонефрита, болезни минимальных изменений, поликистозной болезни почек и тубулярного интерстициального нефрита. Способ включает стадию введения нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его предпочтительного варианта осуществления с фармацевтически приемлемым носителем или без него.

[00193] В настоящем изобретении также предусмотрен способ лечения СПИДа. Способ включает стадию введения нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его предпочтительного варианта осуществления с фармацевтически приемлемым носителем или без него.

[00194] В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрено применение соединений по настоящему изобретению или фармацевтических композиций, содержащих соединение по настоящему изобретению, в медицине. В конкретном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрено применение соединений по настоящему изобретению или фармацевтических композиций, содержащих соединение по настоящему изобретению, для лечения заболеваний или нарушений, описанных в данном документе выше.

[00195] Один вариант осуществления относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при получении лекарственного препарата. Лекарственный препарат необязательно может содержать по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство. В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат предназначен для применения в лечении заболеваний и нарушений, описанных в данном документе выше.

[00196] Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболеваний и нарушений, описанных в данном документе выше.

Лекарственный препарат необязательно может содержать по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство.

[00197] Соединения формулы (I) можно вводить в виде единственного активного средства или их можно вводить совместно с другими терапевтическими средствами, включая другие соединения, которые демонстрируют такую же или аналогичную терапевтическую активность, и для которых установлено, что они являются безопасными и эффективными при таком совместном введении. Термин "совместное введение" означает введение двух или более различных терапевтических средств или средств для терапии (например, лучевой терапии), которые вводят субъекту в виде одной фармацевтической композиции или в виде отдельных фармацевтических композиций.

Таким образом, совместное введение подразумевает как введение одной фармацевтической композиции, содержащей два или более различных терапевтических средств, так и введение двух или более различных композиций одному и тому же субъекту одновременно или в разное время.

[00198] Для лечения рака соединения по настоящему изобретению можно вводить совместно с терапевтически эффективным количеством по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства, при этом примеры терапевтических средств включают такие, как средство для лучевой терапии, алкилирующие средства, ингибиторы ангиогенеза, антитела, антиметаболиты, антимитотические средства, антипролиферативные факторы, противовирусные средства, ингибиторы аврора-киназы, ингибиторы промоторов апоптоза (например, Bcl-xL, Bcl-w и Bfl-1), активаторы пути рецептора смерти, ингибиторы Bcr-Abl-киназы, антитела ViTE (биспецифическое средство для привлечения T-клеток), конъюгаты лекарственных средств, представляющих собой антитела, модификаторы биологических ответов, циклин-зависимые ингибиторы киназ, ингибиторы клеточного цикла, ингибиторы циклооксигеназы-2, DVD (антитела с двойным переменным доменом), ингибиторы рецепторов гомолога вирусного онкогена лейкоза (ErbB2), ингибиторы фактора роста, ингибиторы белка теплового шока (HSP)-90, ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), гормональные терапевтические средства, иммунологические препараты, ингибиторы ингибиторов белков апоптоза (IAP), интеркалирующие антибиотики, ингибиторы киназ, ингибиторы кинезина, ингибиторы Jak2, ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих, microRNA, ингибиторы митоген-активируемых регулируемых внеклеточными сигналами киназ, мультивалентные связывающие белки, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID), ингибиторы polyADP (аденозиндифосфат)-рибозополимеразы (PARP), химиотерапевтические препараты на основе платины, ингибиторы Polo-подобной киназы (Plk), ингибиторы фосфоинозитид-3-киназы (бромодомен), ингибиторы протеосом, аналоги пурина, аналоги пиримидина, ингибиторы рецепторной тирозинкиназы, ретиноиды/дельтоиды, растительные алкалоиды, малые ингибирующие рибонуклеиновые кислоты (siRNA), ингибиторы топоизомераз, ингибиторы

убиквитинлигазы и т. п., а также в комбинации с по меньшей мере одним из данных средств.

[00199] Антитела ViTE представляют собой биспецифические антитела, которые заставляют Т-клетки атаковать раковые клетки посредством одновременного связывания с этими двумя клетками. Затем Т-клетка атакует раковую клетку-мишень. Примеры антител ViTE включают адекатумумаб (Micromet MT201), блинатумомаб (Micromet MT103) и т. п. Не ограничиваясь теорией, одним из механизмов, посредством которых Т-клетки запускают апоптоз раковых клеток-мишеней, является экзоцитоз компонентов цитолитических гранул, включая перфорин и гранзим В. В этом отношении было показано, что Bcl-2 ослабляет индукцию апоптоза, как опосредованную перфорином, так и опосредованную гранзимом В. Эти данные свидетельствуют о том, что ингибирование Bcl-2 может привести к усилению цитотоксических эффектов, запускаемых Т-клетками, когда они нацелены на раковые клетки (V.R. Sutton, D.L. Vaux and J.A. Trapani, *J. of Immunology* 1997, 158 (12), 5783).

[00200] siRNA представляют собой молекулы, которые содержат эндогенные РНК-основания или химически модифицированные нуклеотиды. Модификации не приводят к прекращению функционирования клетки, а скорее придают ей повышенную устойчивость и/или повышенную клеточную активность. Примеры химических модификаций включают фосфоротиоатные группы; 2'-дезоксинуклеотид; рибонуклеотиды, содержащие 2'-OCH<sub>3</sub>; 2'-F-рибонуклеотиды; 2'-метоксиэтил-рибонуклеотиды; их комбинации и т. п. siRNA могут иметь различные значения длины (например, 10-200 пар оснований) и различные структуры (например, шпильки, одиночные/двойные нити, петли, однонитевые разрывы/двухнитевые разрывы, ошибочное спаривание) и подвергаются процессингу в клетках с обеспечением сайленсинга активных генов. Двухнитевая siRNA (dsRNA) может иметь равное количество нуклеотидов на каждой нити (тупые концы), или асимметричные (липкие) концы. Выступающие 1-2 нуклеотида могут присутствовать на смысловой и/или антисмысловой нити, как и присутствовать на 5'- и/или 3'-концах данной нити.

[00201] Мультивалентные связывающие белки представляют собой связывающие белки, которые предусматривают два или более антигенсвязывающих сайтов. Мультивалентные связывающие белки сконструированы так, что они содержат три или более антигенсвязывающих сайтов и обычно не являются природными антителами. Термин "мультиспецифический связывающий белок" означает связывающий белок, способный связывать две или более родственные или неродственные мишени. Связывающие белки с двойным переменным доменом (DVD) представляют собой тетравалентные или мультивалентные связывающие белки, включающие два или более антигенсвязывающих сайтов. Такие DVD могут быть моноспецифическими (то есть способными связывать один антиген) или мультиспецифическими (то есть способными связывать два или более антигенов). DVD-связывающие белки, содержащие два DVD-полипептида тяжелой цепи и два DVD-полипептида легкой цепи, обозначаются как DVD-Ig. Каждая половина DVD-Ig содержит DVD-полипептид тяжелой цепи, DVD-полипептид легкой цепи и два антигенсвязывающих сайта. Каждый связывающий сайт содержит переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи, содержащие в общей сложности 6 CDR, вовлеченных в связывание антигена, на антигенсвязывающий сайт. Мультиспецифические DVD включают DVD-связывающие белки, которые связывают DLL4 и VEGF, или C-met и EFGR, или ErbB3 и EGFR.

[00202] Алкилирующие средства включают алтретамин, AMD-473, AP-5280, апазиковон, бендамустин, бросталлицин, бусульфан, карбоксон, кармустин (BCNU), хлорамбуцил,

CLORETAZINE<sup>®</sup> (ларомустин, VNP 40101M), циклофосфамид, декарбазин, эстрамустин, фотемустин, глүфосфамид, ифосфамид, KW-2170, ломустин (CCNU), мафосфамид, мелфалан, митобронитол, митолактол, нимустин, N-оксид азотистого иприта,  
 5 ранимустин, темозоломид, тиотепа, TREANDA<sup>®</sup> (бендамустин), тресульфамид, рофосфамид и т. п.

[00203] Ингибиторы ангиогенеза включают ингибиторы эндотелий-специфической рецепторной тирозинкиназы (Tie-2), ингибиторы рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), ингибиторы рецепторов инсулиноподобного фактора роста 2 (IGFR-2),  
 10 ингибиторы матриксной металлопротеиназы-2 (MMP-2), ингибиторы матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9), ингибиторы рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), аналоги тромбоспондина, ингибиторы рецепторной тирозинкиназы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) и т. п.

[00204] Антиметаболиты включают ALIMTA<sup>®</sup> (пеметрексед динатрия, LY231514, МТА), 5-азацитидин, XELODA<sup>®</sup> (капецитабин), кармофур, LEUSTAT<sup>®</sup> (кладрибин), клофарабин, цитарабин, цитарабина оксфосфат, цитозин арабинозид, децитабин, дефероксамин, доксифлуридин, эфлорнитин, EICAR (5-этинил-1-β-D-рибофуранозилимидазол-4-карбоксамид), эноцитабин, этенилцитидин, флударабин, 5-  
 20 фтороурацил отдельно или в комбинации с лейковорином, GEMZAR<sup>®</sup> (гемцитабин), гидроксимочевину, ALKERAN<sup>®</sup> (мелфалан), меркаптопурин, 6-меркаптопурина рибозид, метотрексат, микофеноловая кислота, неларабин, нолатрексед, оксфосфат, пелитрексол, пентостатин, ралтитрексед, рибавирин, триапин, триметрексед, S-1, тиазофурин, тегафур, TS-1, видарабин, UFT и т. п.

[00205] Противовирусные средства включают ритонавир, гидроксихлорохин и т. п.

[00206] Ингибиторы аврора-киназы включают АВТ-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, специфические ингибиторы аврора А-киназы, специфические ингибиторы аврора В-киназы, универсальные ингибиторы аврора-киназы и т. п.

[00207] Ингибиторы белков семейства Vcl-2 включают АТ-101 ((-)-госсипол),  
 30 GENASENSE<sup>®</sup> (G3139 или облимерсен (Vcl-2-специфичный антисмысловый олигонуклеотид)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-хлор(1,1'-бифенил)-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоил)-4-(((1R)-3-(диметиламино)-1-((фенилсульфанил)метил)пропил)амино)-3-нитробензолсульфонамид (АВТ-737), N-(4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-диметил-1-циклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоил)-4-(((1R)-3-(морфолин-4-ил)-1-(  
 35 (фенилсульфанил)метил)пропил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)бензолсульфонамид (АВТ-263), GX-070 (обатоклак) и т. п.

[00208] Ингибиторы Vcr-Abl киназы включают DASATINIB<sup>®</sup> (BMS-354825), GLEEVEC<sup>®</sup> (иматиниб) и т. п.

[00209] Ингибиторы CDK включают AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584,  
 40

флавопиридол, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, селициклиб (СУС-202, R-росковитин), ZK-304709 и т. п.

[00210] Ингибиторы COX-2 включают АВТ-963, ARCOXIA<sup>®</sup> (эторикоксиб), BEXTRA<sup>®</sup> (валдекоксиб), BMS347070, CELEBREX<sup>®</sup> (целекоксиб), COX-189 (лумиракоксиб), СТ-3, DERAMAXX<sup>®</sup> (деракоксиб), JTE-522, 4-метил-2-(3,4-диметилфенил)-1-(4-сульфамоилфенил)-1H-пиррол, МК-663 (эторикоксиб), NS-398, парекоксиб, RS-57067,  
 45

SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX<sup>®</sup> (рофекоксиб) и т. п.

[00211] Ингибиторы EGFR включают антитела к EGFR, ABX-EGF, иммунолипосомы к EGFR, EGF-вакцину, EMD-7200, ERBITUX<sup>®</sup> (цетуксимаб), HR3, антитела IgA, IRESSA<sup>®</sup> (гефитиниб), TARCEVA<sup>®</sup> (эрлотиниб или OSI-774), TP-38, слитый белок EGFR, ТУКЕРВ<sup>®</sup> (лапатиниб) и т. п.

[00212] Ингибиторы рецептора ErbB2 включают CP-724-714, CI-1033 (канертиниб), HERCEPTIN<sup>®</sup> (трастузумаб), ТУКЕРВ<sup>®</sup> (лапатиниб), OMNITARG<sup>®</sup> (2C4, петузумаб), TAK-165, GW-572016 (лонафарниб), GW-282974, ЕКВ-569, PI-166, dHER2 (вакцина HER2), APC-8024 (вакцина HER-2), биспецифическое антитело к HER/2neu, B7.her2IgG3, трифункциональные биспецифические антитела AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 и т. п.

[00213] Ингибиторы гистондеацетилазы включают депсипептид, LAQ-824, MS 275, трапоксин, субероиланилидгидроксамовую кислоту (SAHA), TSA, вальпроевую кислоту и т. п.

[00214] Ингибиторы HSP-90 включают 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, гелданамицин, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB<sup>®</sup> (рекомбинантное антитело человека к HSP-90), NCS-683664, PU24FC1, PU-3, радицикол, SNX-2112, STA-9090, VER49009 и т. п.

[00215] Ингибиторы ингибиторов белков апоптоза включают HGS1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 и т. п.

[00216] Конъюгаты "антитело-лекарственное средство" включают антитело к CD22-МС-ММАF, антитело к CD22-МС-ММАЕ, антитело к CD22-МСС-DM1, CR-011-vcММАЕ, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19Am SGN-35, SGN-75 и т. п.

[00217] Активаторы пути рецепторов смерти включают TRAIL, антитела или другие средства, которые нацелены на TRAIL или рецепторы смерти (например, DR4 и DR5), такие как апомаб, конатумумаб, ETR2-ST01, GDC0145 (лексатумумаб), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 и трастузумаб.

[00218] Ингибиторы кинезина включают ингибиторы Eg5, такие как AZD4877, ARRY-520; ингибиторы CENPE, такие как GSK923295A и т. п.

[00219] Ингибиторы JAK-2 включают CEP-701 (лезауртиниб), XL019 и INCB018424 и т. п.

[00220] Ингибиторы MEK включают ARRY-142886, ARRY-438162, PD-325901, PD-98059 и т. п.

[00221] Ингибиторы mTOR включают AP-23573, CCI-779, эверолимус, RAD-001, рапамицин, темсиролимус, АТФ-конкурентные ингибиторы TORC1/TORC2, включая PI-103, PP242, PP30, торин 1 и т. п.

[00222] Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства включают AMIGESIC<sup>®</sup> (салсалат), DOLOBID<sup>®</sup> (дифлунисал), MOTRIN<sup>®</sup> (ибупрофен), ORUDIS<sup>®</sup> (кетопрофен), RELAFEN<sup>®</sup> (набуметон), FELDENE<sup>®</sup> (пироксикам), ибупрофен крем, ALEVE<sup>®</sup> (напроксен) и NAPROSYN<sup>®</sup> (напроксен), VOLTAREN<sup>®</sup> (диклофенак), INDOCIN<sup>®</sup> (индометацин), CLINORIL<sup>®</sup> (сулиндак), TOLECTIN<sup>®</sup> (толметин), LODINE<sup>®</sup> (этодолак), TORADOL<sup>®</sup> (кеторолак), DAYPRO<sup>®</sup> (оксапрозин) и т. п.

[00223] Ингибиторы PDGFR включают C-451, CP-673, CP-868596 и т. п.

[00224] Химиотерапевтические препараты на основе платины включают цисплатин, ELOXATIN<sup>®</sup> (оксалиплатин) эптаплатин, лобаплатин, недаплатин, PARAPLATIN<sup>®</sup>

(карбоплатин), сатраплатин, пикоплатин и т. п.

[00225] Ингибиторы polo-подобной киназы включают BI-2536 и т. п.

[00226] Ингибиторы фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) включают вортманнин, LY294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226,  
5 BEZ235, XL765 и т. п.

[00227] Аналоги тромбоспондина включают АВТ-510, АВТ-567, АВТ-898, TSP-1 и т. п.

[00228] Ингибиторы VEGFR включают AVASTIN<sup>®</sup> (бевацизумаб), АВТ-869, АЕЕ-788, ANGIOZYME<sup>™</sup> (рибозим, который ингибирует ангиогенез (Ribozyme Pharmaceuticals  
10 (Боулдер, Колорадо) и Chiron (Эмеривилл, Калифорния)), акситиниб (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN (пегаптаниб), NEXAVAR<sup>®</sup> (сорафениб, BAY43-9006), пазопаниб (GW-786034), ваталаниб (РТК-787 или ZK-222584), SUTENT<sup>®</sup> (сунитиниб, SU-11248), VEGF Trap, ZACTIMA<sup>™</sup> (вандетаниб, ZD-6474), GA101,  
15 офатумумаб, АВТ-806 (mAb-806), ErbB3-специфичные антитела, BSG2-специфичные антитела, DLL4-специфичные антитела и C-met-специфичные антитела и т. п.

[00229] Антибиотики включают интеркалирующие антибиотики акларубицин, актиномицин D, амрубицин, аннамицин, адриамицин, BLENOXANE<sup>®</sup> (блеомицин),  
20 даунорубицин, CAELYX<sup>®</sup> или MYOCET<sup>®</sup> (липосомальный доксорубицин), элсамитруцин, эпирубицин, гларбуицин, ZAVEDOS<sup>®</sup> (идарубицин), митомицин C, неморубицин, неокарциностаин, пепломицин, пирарубицин, ребеккамицин, стималамер, стрептозоцин, VALSTAR<sup>®</sup> (валрубицин), зиностаин и т. п.

[00230] Ингибиторы топоизомеразы включают акларубицин, 9-аминокамптотецин,  
25 амонафид, амсакрин, бекатекарин, белотекан, BN-80915, CAMPTOSAR<sup>®</sup> (иринотекана гидрохлорид), камптотецин, CARDIOXANE<sup>®</sup> (дексразоксин), дифломотекан, эдотекарин, ELLENCE<sup>®</sup> или PHARMORUBICIN<sup>®</sup> (эпирубицин), этопозид, эксатекан, 10-гидроксикамптотецин, гиматекан, луртотекан, митоксантрон, оратецин, пирарбуцин,  
30 пиксантрон, рубитекан, собузоксан, SN-38, тафлупозид, топотекан и т. п.

[00231] Антитела включают AVASTIN<sup>®</sup> (бевацизумаб), CD40-специфичные антитела, chTNT-1/B, денозумаб, ERBITUX<sup>®</sup> (цетуксимаб), HUMAX-CD4<sup>®</sup> (занолимумаб), IGF1R-специфичные антитела, линтузумаб, PANOREX<sup>®</sup> (эдреколомаб), RENCAREX<sup>®</sup> (WX  
35 G250), RITUXAN<sup>®</sup> (ритуксимаб), тицилимумаб, трастузумаб, антитела к CD20 типов I и II и т. п.

[00232] Гормональные терапевтические средства включают ARIMIDEX<sup>®</sup> (анастрозол), AROMASIN<sup>®</sup> (экземестан), арзоксифен, CASODEX<sup>®</sup> (бикалутамид), CETROTIDE<sup>®</sup>  
40 (цетрореликс), дегареликс, деслорелин, DESOPAN<sup>®</sup> (трилостан), дексаметазон, DROGENIL<sup>®</sup> (флутамид), EVISTA<sup>®</sup> (ралоксифен), AFEMA<sup>™</sup> (фадрозол), FARESTON<sup>®</sup> (торемифен), FASLODEX<sup>®</sup> (фулвестрант), FEMARA<sup>®</sup> (летрозол), форместан,  
45 глюкокортикоиды, НЕСТОРОЛ<sup>®</sup> (доксеркальциферол), RENAGEL<sup>®</sup> (севеламера карбонат), лазофоксифен, лейпролида ацетат, MEGACE<sup>®</sup> (мегестерол), MIFEPREX<sup>®</sup> (мифепристон), NILANDRON<sup>™</sup> (нилутамид), NOLVADEX<sup>®</sup> (тамоксифена цитрат), PLENAXIS<sup>™</sup> (абареликс), преднизон, PROPECIA<sup>®</sup> (финастерид), рилостан, SUPREFACT<sup>®</sup>



(бусерелин), TRELSTAR<sup>®</sup> (рилизинг-фактор лютеинизирующего гормона (LHRH)), VANTAS<sup>®</sup> (имплант с гистрелином), VETORYL<sup>®</sup> (трилостан или модрастан), ZOLADEX<sup>®</sup> (фосрелин, гoserелин) и т. п.

5 [00233] Дельтоиды и ретиноиды включают сеокальцитол (EB1089, CB1093), лексакальцитрол (KH1060), фенретинид, PANRETIN<sup>®</sup> (алиретиноин), ATRAGEN<sup>®</sup> (липосомальный третиноин), TARGRETIN<sup>®</sup> (бексаротен), LGD-1550 и т. п.

[00234] Ингибиторы PARP включают АВТ-888 (велипариб), олапариб, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 и т. п.

10 [00235] Растительные алкалоиды включают без ограничения винкристин, винбластин, виндезин, винорелбин и т. п.

[00236] Ингибиторы протеасом включают VELCADE<sup>®</sup> (бортезомиб), MG132, NPI-0052, PR-171 и т. п.

15 [00237] Примеры иммунологических средств включают интерфероны и другие иммуностимулирующие средства. Интерфероны включают интерферон альфа, интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b, интерферон бета, интерферон гамма-1а, АСТИММУНЕ<sup>®</sup> (интерферон гамма-1b) или интерферон гамма-n1, их комбинации и т. п. Другие средства включают ALFAFERONE<sup>®</sup>, (IFN- $\alpha$ ), BAM-002 (окисленный глутатион),  
20 VEROMUN<sup>®</sup> (тазонермин), BEXXAR<sup>®</sup> (тозитумомаб), CAMPATH<sup>®</sup> (алемтузумаб), CTLA4 (цитотоксический лимфоцитарный антиген 4), декарбазин, денилейкин, эпратузумаб, GRANOCYTE<sup>®</sup> (ленограстим), лентинан, лейкоцитарный интерферон альфа, имиквимод, MDX-010 (антитело к CTLA-4), вакцину против меланомы,  
25 митумомаб, молграмостим, MYLOTARG<sup>™</sup> (гемтузумаб озогамицин), NEUPOGEN<sup>®</sup> (филграстим), ОнсоVAC-CL, OVAREX<sup>®</sup> (ореговомаб), пемтумомаб (Y-muHMFG1), PROVENGE<sup>®</sup> (сипулейцел-Т), саргарамостим, сизофилян, тецелейкин, THERACYS<sup>®</sup> (бацилла Кальметта-Герена), убенимекс, VIRULIZIN<sup>®</sup> (иммунотерапевтическое средство, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (специфическое вещество от Maruyama (SSM)), WF-10  
30 (тетрахлордекаоксид (TCDO)), PROLEUKIN<sup>®</sup> (алдеслейкин), ZADAXIN<sup>®</sup> (тималфазин), ZENAPAX<sup>®</sup> (даклизумаб), ZEVALIN<sup>®</sup> (90Y-ибритумомаб тиуксетан) и т. п.

[00238] Модификаторы биологического ответа представляют собой средства, которые  
35 изменяют защитные механизмы живых организмов или биологические ответы, такие как выживание, рост или дифференцировку клеток ткани, направляя их таким образом, чтобы они проявляли противоопухолевую активность, и включают крестин, лентинан, сизофиран, пицибанил, PF-3512676 (CpG-8954), убенимекс и т. п.

[00239] Аналоги пиримидинов включают цитарабин (ara C или арабинозид C), цитозин  
40 арабинозид, доксифлуридин, FLUDARA<sup>®</sup> (флударабин), 5-FU (5-фторурацил), флоксуридин, GEMZAR<sup>®</sup> (гемцитабин), TOMUDEX<sup>®</sup> (ратитрексед), TROXATYL<sup>™</sup> (триацетилуридин троксацитабин) и т. п.

[00240] Аналоги пуринов включают LANVIS<sup>®</sup> (тиогуанин) и PURI-NETHOL<sup>®</sup>  
45 (меркаптопурин) и т. п.

[00241] Антимитотические средства включают батабулин, эпотилон D (KOS-862), N-(2-((4-гидроксибензил)амино)пиримидин-3-ил)-4-метоксибензолсульфонамид, иксабепилон (BMS-247550), паклитаксел, TAXOTERE<sup>®</sup> (доцетаксел), PNU100940 (109881), патупилон,

XRP-9881 (ларотаксел), винфлунин, ZK-EPO (синтетический эпотилон) и т. п.

[00242] Ингибиторы убиквитин-лигазы включают ингибиторы MDM2, такие как нутлины, ингибиторы NEDD8, такие как MLN4924, и т. п.

[00243] Соединения по данному изобретению также можно применять в качестве радиосенсибилизаторов, которые повышают эффективность лучевой терапии. Примеры лучевой терапии включают, помимо прочего, дистанционную лучевую терапию, телетерапию, брахитерапию и лучевую терапию с закрытым и с открытым источником и т. п.

[00244] Кроме того, соединения формулы (I) можно комбинировать с другими химиотерапевтическими средствами, такими как ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (ингибитор фарнезилтрансферазы), ADVEXIN® (Ad5CMV-p53 вакцина), ALTOCOR® или MEVACOR® (ловастатин), AMPLIGEN® (поли-I:поли-C12U, синтетическая РНК), APTOSYN® (эксисулинд), AREDIA® (памидроновая кислота), арглабин, L-аспарагиназа, атаместан (1-метил-3,17-дион-андроста-1,4-диен), AVAGE® (тазаротен), AVE-8062 (производное комбреастатина) BEC2 (митумомаб), кахектин или кахексин (фактор некроза опухоли), канваксин (вакцина), CEAVAC® (вакцина против рака), CELEUK® (целмолейкин), CEPLENE® (гистамина дигидрохлорид), CERVARIX® (вакцина против вируса папилломы человека), CHOP® (C: CYTOXAN® (циклофосфамид); H: ADRIAMYCIN® (гидроксидоксорибуцин); O: винкристин (ONCOVIN®); P: преднизон), CYPAT™ (ципротерона ацетат), комбрестатин A4P, DAB(389)EGF (каталитический и транслокационный домены дифтерийного токсина, слитые посредством линкера His-Ala с эпидермальным фактором роста человека) или TransMID-107R™ (дифтерийные токсины), дакарбазин, дактиномицин, 5,6-диметилксантенон-4-уксусная кислота (DMXAA), энилурацил, EVIZON™ (скваламина лактат), DIMERICINE® (липосомный лосьон T4N5), дискодермолид, DX-8951f (экзатекана мезилат), энзастаурин, EPO906 (эпотилон B), GARDASIL® (квадривалентная рекомбинантная вакцина против вируса папилломы человека (типов 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (ганглиозид-конъюгированная вакцина), GVAX® (вакцина против рака предстательной железы), галофугинон, гистерелин, гидроксикарбамид, ибандроновая кислота, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (цинтредекина бесудотокс), IL-13-экзотоксин pseudomonas, интерферон-α, интерферон-γ, JUNOVAN™ или МЕРАСТ™ (мифамуртид), лонафарниб, 5,10-метилентетрагидрофолат, милтефосин (гексадецилфосфохолин), NEOVASTAT® (AE-941), NEUTREXIN® (триметрексата глюкуронат), NIPENT® (пентостатин), ONCONASE® (фермент рибонуклеаза), ONCOPHAGE® (вакцина для лечения меланомы), ONCOVAX® (IL-2 вакцина), ORATHECIN™ (рубитекан), OSIDEM® (клеточный препарат на основе антител), OVAREX® MAb (моноклональное антитело мыши), паклитаксел, PANDIMEX™ (агликоновые сапонины из женьшеня, включающие 20(S)-протопанаксадиол (aPPD) и 20(S)-протопанаксатриол (aPPT)), панитумумаб, PANVAC®-VF (экспериментальная вакцина против рака), пэгаспаргаза, PEG интерферон A, феноксодиол, прокарбазин, ребимастан, REMOVAB® (катумаксамаб), REVLIMID® (леналидомид), RSR13 (эфапроксирал), SOMATULINE® LA (ланреотид), SORIATANE®

(ацитретин), стауроспорин (*Streptomyces staurospores*), талабостат (PT100), TARGRETIN<sup>®</sup> (бексаротен), TAXOPREXIN<sup>®</sup> (ДНА-паклитаксел), TELCYTA<sup>®</sup> (канфосфамид, TLK286), темилифен, TEMODAR<sup>®</sup> (темозоломид), тесмилифен, талидомид, THERATOPE<sup>®</sup> (STn-KLH), тимитак (2-амино-3,4-дигидро-6-метил-4-оксо-5-(4-пиридилтио)хиназолина дигидрохлорид), TNFERADE<sup>™</sup> (аденовектор: ДНК-носитель, содержащий ген фактора некроза опухоли  $\alpha$ ), TRACLEER<sup>®</sup> или ZAVESCA<sup>®</sup> (бозентан), третиноин (Retin-A), тетрандрин, TRISENOX<sup>®</sup> (триоксид мышьяка), VIRULIZIN<sup>®</sup>, украин (производное алкалоидов из чистотела большого), витаксин (антитело к  $\alpha v \beta 3$ ), XCYTRIN<sup>®</sup> (мотексафина гадолиний), XINLAY<sup>™</sup> (атразентан), XYOTAX<sup>™</sup> (паклитаксел полиглюмекс), YONDELIS<sup>®</sup> (трабектедин), ZD-6126, ZINECARD<sup>®</sup> (дексразоксан), ZOMETA<sup>®</sup> (золедроновая кислота), зорубицин и т. п.

[00245] Для лечения воспалительного заболевания или состояния или аутоиммунного заболевания соединения по настоящему изобретению также можно вводить совместно с терапевтически эффективным количеством по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства, при этом примеры средств включают такие, как метотрексат, 6-меркаптопурин, азатиоприн, сульфасалазин, месалазин, олсалазин, хлорохин/гидроксихлорохин, пеницилламин, ауротиомалат (внутримышечный и пероральный), азатиоприн, колхицин, кортикостероиды (пероральные, вдыхаемые и вводимые с помощью местной инъекции), агонисты бета-2-адренорецепторов (сальбутамол, тербуталин, сальметерол), ксантины (теофиллин, аминофиллин), кромогликат, недокромил, кетотифен, ипратропий и окситропий, циклоспорин, FK506, рапамицин, микофенолата мофетил, лефлуномид, NSAID, например ибупрофен, кортикостероиды, такие как преднизолон, ингибиторы фосфодиэстеразы, агонисты аденозина, антитромботические средства, ингибиторы комплемента, адренергические средства, средства, которые препятствуют передаче сигнала с помощью провоспалительных цитокинов, таких как TNF $\alpha$  или IL-1 (например, ингибиторы киназ NIK, IKK, p38 или MAP), ингибиторы IL-1 $\beta$ -превращающего фермента, ингибиторы передачи сигнала с участием Т-клеток, такие как ингибиторы киназ, ингибиторы металлопротеиназ, сульфасалазин, 6-меркаптопурины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, растворимые рецепторы цитокинов и их производные (например, растворимые рецепторы TNF p55 или p75 и производные p75TNFR1gG (этанерцепт) и p55TNFR1gG (ленерцепт), sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R), противовоспалительные цитокины (например, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 и TGF $\beta$ ), целекоксиб, фолиевая кислота, гидроксихлорохина сульфат, рофекоксиб, этанерцепт, инфликсимаб, напроксен, вальдекоксиб, сульфасалазин, метилпреднизолон, мелоксикам, метилпреднизолон ацетат, ауротиомалат натрия, аспирин, триамцинолона ацетонид, пропоксифена напсилат/апап, фолат, набуметон, диклофенак, пироксикам, этодолак, диклофенак натрия, оксапрозин, оксикодона HCl, гидрокодона битартрат/апап, диклофенак натрия/мизопростол, фентанил, анакинра, трамадола HCl, салсалат, сулиндак, цианокобаламин/фа/пиридоксин, ацетаминофен, алендронат натрия, преднизолон, морфина сульфат, лидокаина гидрохлорид, индометацин, глюкозамина сульфат/хондроитин, амитриптилина HCl, сульфадиазин, оксикодона HCl/ацетаминофен, олопатадина HCl, мизопростол, напроксен натрия, омепразол, циклофосфамид, ритуксимаб, IL-1 TRAP, MRA, CTLA4-IG, IL-18 BP, антитело к IL-12, антитело к IL15, VIRB-796, SCIO-469, VX-702, AMG-548, VX-740, рофлумиласт, IC-485, CDC-801, агонисты S1P1 (такие как FTY720), ингибиторы семейства PKC (такие как рубоксισταурин или АЕВ-071) и мезопрам. В определенных вариантах

осуществления комбинации включают метотрексат или лефлуномид, а в случаях умеренного или тяжелого ревматоидного артрита - циклоспорин и антитела к TNF, как указано выше.

[00246] Неограничивающие примеры терапевтических средств для лечения воспалительного заболевания кишечника, с которыми соединение формулы (I) можно вводить совместно, включают следующие: буденозид; эпидермальный фактор роста; кортикостероиды; циклоспорин, сульфасалазин; аминосалицилаты; 6-меркаптопурин; азатиоприн; метронидазол; ингибиторы липоксигеназы; месаламин; олсалазин; балсалазид; антиоксиданты; ингибиторы тромбосана; антагонисты рецептора IL-1; моноклональные антитела к IL-1 $\beta$ ; моноклональные антитела к IL-6; факторы роста; ингибиторы эластазы; пиридинил-имидазольные соединения; антитела к другим цитокинам или факторам роста человека или антагонисты других цитокинов или факторов роста человека, например, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-23, EMAP-II, GM-CSF, FGF и PDGF; молекулы клеточной поверхности, такие как CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD90 или их лиганды; метотрексат; циклоспорин; FK506; рапамицин; мофетила микофенолат; лефлуномид; NSAID, например ибупрофен; кортикостероиды, такие как преднизолон; ингибиторы фосфодиэстеразы; агонисты аденозина; антитромботические средства; ингибиторы комплемента; адренергические средства; средства, которые препятствуют передаче сигнала посредством провоспалительных цитокинов, таких как TNF $\alpha$  или IL-1 (например, ингибиторы NIK, IKK или MAP-киназы); ингибиторы IL-1 $\beta$ -превращающего фермента; ингибиторы TNF $\alpha$ -превращающего фермента; ингибиторы передачи сигнала с участием T-клеток, такие как ингибиторы киназы; ингибиторы металлопротеиназы; сульфасалазин; азатиоприн; 6-меркаптопурины; ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; растворимые рецепторы цитокинов и их производные (например, растворимые рецепторы TNF p55 или p75, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) и противовоспалительные цитокины (например, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 и TGF $\beta$ ). Предпочтительные примеры терапевтических средств для лечения болезни Крона, с которыми соединение формулы (I) можно комбинировать, включают следующие: антагонисты TNF, например, антитела к TNF, D2E7 (адалимумаб), CA2 (инфликсимаб), CDP 571, конструкции TNFR-Ig, ингибиторы (p75TNFRIgG (этанерцепт) и p55TNFRIgG (LENERCEPT<sup>TM</sup>)) и ингибиторы PDE4. Соединение формулы (I) можно комбинировать с кортикостероидами, например буденозидом и дексаметазоном; сульфасалазином, 5-аминосалициловой кислотой; олсалазином; и средствами, которые препятствуют синтезу или действию провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, например ингибиторами IL-1 $\beta$ -превращающего фермента и IL-1ra; ингибиторами передачи сигнала с участием T-клеток, например, ингибиторами тирозинкиназы; 6-меркаптопурином; IL-11; месаламином; преднизолоном; азатиоприном; меркаптопурином; инфликсимабом; метилпреднизолона натрия сукцинатом; дифеноксилатом/атропсульфатом; лоперамида гидрохлоридом; метотрексатом; омепразолом; фолатом; ципрофлоксацином/смесью декстроза-вода; гидрокодона битартратом/апапом; тетрациклина гидрохлоридом; флуоцинонидом; метронидазолом; тиомерсалом/борной кислотой; холестирамином/сахарозой; ципрофлоксацина гидрохлоридом; сульфатом гиосциамина; меперидина гидрохлоридом; мидазолама гидрохлоридом; оксикодона HCl/ацетаминофеном; прометазином гидрохлоридом; фосфатом натрия; сульфаметоксазолом/триметопримом; целекоксибом; поликарбофилом; пропоксифена напсилатом; гидрокортизоном; поливитаминами; балсалазидом динатрия; кодеина фосфатом/апапом; колесевелама HCl; цианокобаламином; фолиевой кислотой; левофлоксацином; метилпреднизолоном;

натализумабом и интерфероном-гамма.

[00247] Неограничивающие примеры терапевтических средств для лечения рассеянного склероза, с которыми соединение формулы (I) можно вводить совместно, включают следующие: кортикостероиды; преднизолон; метилпреднизолон; азатиоприн; циклофосфамид; циклоспорин; метотрексат; 4-аминопиридин; тизанидин; интерферон-β1a (AVONEX<sup>®</sup>; Biogen); интерферон-β1b (BETASERON<sup>®</sup>; Chiron/Berlex); интерферон-α-n3 (Interferon Sciences/Fujimoto), интерферон-α (Alfa Wassermann/J&J), интерферон β1A-IF (Serono/Inhale Therapeutics), пегинтерферон α-2b (Enzon/Schering-Plough), сополимер 1 (Cop-1; COPAXONE<sup>®</sup>; Teva Pharmaceutical Industries, Inc.); гипербарический кислород; внутривенный иммуноглобулин; кладрибин; антитела к другим цитокинам или факторам роста человека и их рецепторам, или их антагонисты, например TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-23, IL-15, IL-16, EMAP-II, GM-CSF, FGF и PDGF. Соединение формулы (I) можно комбинировать с антителами к молекулам клеточной поверхности, таким как CD2, CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80, CD86, CD90 или их лигандами. Соединение формулы (I) можно также комбинировать со средствами, такими как метотрексат, циклоспорин, FK506, рапамицин, мофетила микофенолат, лефлуномид, агонист S1P1, NSAID, например ибупрофен, кортикостероиды, такие как преднизолон, ингибиторы фосфодиэстеразы, агонисты аденозина, антитромботические средства, ингибиторы комплемента, адренергические средства, средства, которые препятствуют передаче сигнала посредством провоспалительных цитокинов, таких как TNFα или IL-1 (например, ингибиторы NIK, IKK, p38 или MAP-киназы), ингибиторы IL-1β-превращающего фермента, ингибиторы TACE, ингибиторы передачи сигнала с участием T-клеток, такие как ингибиторы киназы, ингибиторы металлопротеиназы, сульфасалазин, азатиоприн, 6-меркаптопурины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, растворимые рецепторы цитокинов и их производные (например, растворимые рецепторы TNF p55 или p75, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) и противовоспалительные цитокины (например, IL-4, IL-10, IL-13 и TGFβ).

[00248] Соединение формулы (I) можно также вводить совместно с такими средствами, как алемтузумаб, дронабинол, даклизумаб, митоксантрон, гидрохлорид ксалипродена, фампридин, ацетат глатирамера, натализумаб, синнабидол, α-иммунокин NNSO3, ABR-215062, Anergix.MS, антагонисты хемокиновых рецепторов, BBR-2778, калагуалин, CPI-1189, LEM (включенный в липосомы митоксантрон), THC.CBD (агонист каннабиноидов), MBP-8298, мезопрам (ингибитор PDE4), MNA-715, антитело к рецептору IL-6, невровакс, пирфенидон аллотрап 1258 (RDP-1258), sTNF-R1, талампанел, терифлуномид, TGF-бета2, типлимотид, антагонисты VLA-4 (например, TR-14035, VLA4 Ultrahaler, Antegran-ELAN/Biogen), антагонисты интерферона-гамма и агонисты IL-4.

[00249] Неограничивающие примеры терапевтических средств для лечения анкилозирующего спондилоартрита, с которыми соединение формулы (I) можно вводить совместно, включают следующие: ибупрофен, диклофенак, мизопростол, напроксен, мелоксикам, индометацин, диклофенак, целекоксиб, рофекоксиб, сульфасалазин, метотрексат, азатиоприн, миноциклин, преднизон и антитела к TNF, D2E7 (HUMIRA<sup>®</sup>), CA2 (инфликсимаб), CDP 571, конструкции TNFR-Ig, (p75TNFR1gG (ENBRELE<sup>®</sup>) и p55TNFR1gG (LENERCEPT<sup>®</sup>).

[00250] Неограничивающие примеры терапевтических средств для лечения астмы, с которыми соединение формулы (I) можно вводить совместно, включают следующие: альбутерол, сальметерол/флутиказон, монтелукаст натрия, флутиказона пропионат, будесонид, преднизон, сальметерола ксинафоат, левальбутерола HCl, альбутерола

сульфат/ипратропий, преднизолон натрия фосфат, триамцинолона ацетонид, беклометазон дипропионат, ипратропия бромид, азитромицин, пирбутерола ацетат, преднизолон, теофиллин безводный, метилпреднизолон натрия сукцинат, кларитромицин, зафирлукаст, формотерола фумарат, вакцина против вируса гриппа, 5 амоксицилина тригидрат, флунизолид, аллерген-специфическая иммунотерапия, кромолин-натрий, фексофенадина гидрохлорид, флунизолид/ментол, амоксицилин/клавуланат, левофлоксацин, вспомогательное устройство для ингаляций, гвайфенезин, дексаметазон натрия фосфат, моксифлоксацин HCl, доксициклин гиклат, гвайфенезин/d-меторфан, псевдоэфедрин/кодеин/хлорфенирамин, гатифлоксацин, цетиризина 10 гидрохлорид, мометазон фуруат, сальметерола ксинафоат, бензонатат, цефалексин, псевдоэфедрин/гидрокодон/хлорфенирамин, цетиризина HCl/псевдоэфедрин, фенилэфрин/кодеин/прометазин, кодеин/прометазин, цефпрозил, дексаметазон, гвайфенезин/псевдоэфедрин, хлорфенирамин/гидрокодон, недокромил натрия, тербуталина сульфат, эпинефрин, метилпреднизолон, антитело к IL-13 и 15 метапротеренола сульфат.

[00251] Неограничивающие примеры терапевтических средств для лечения COPD, с которыми соединение формулы (I) можно вводить совместно, включают следующие: альбутерола сульфат/ипратропий, ипратропия бромид, сальметерол/флутиказон, альбутерол, сальметерола ксинафоат, флутиказон пропионат, преднизон, теофиллин 20 безводный, метилпреднизолон натрия сукцинат, монтелукаст натрия, будесонид, формотерола фумарат, триамцинолона ацетонид, левофлоксацин, гвайфенезин, азитромицин, беклометазон дипропионат, левальбутерола HCl, флунизолид, цефтриаксон натрия, амоксициллина тригидрат, гатифлоксацин, зафирлукаст, амоксициллин/клавуланат, флунизолид/ментол, хлорфенирамин/гидрокодон, 25 метапротеренола сульфат, метилпреднизолон, мометазон фуруат, псевдоэфедрин/кодеин/хлорфенирамин, пирбутерола ацетат, псевдоэфедрин/лоратадин, тербуталина сульфат, тиотропия бромид, (R,R)-формотерол, TgAAT, циломиласт и рофлумиласт.

[00252] Неограничивающие примеры терапевтических средств для лечения псориаза, с которыми соединение формулы (I) можно вводить совместно, включают следующие: 30 кальципотриен, клобетазол пропионат, триамцинолона ацетонид, галобетазол пропионат, тазаротен, метотрексат, флуоцинонид, бетаметазон дипропионат дополненный, флуоцинолона ацетонид, ацитретин, дегтярный шампунь, бетаметазон валерат, мометазон фуруат, кетоназол, прамоксин/флуоцинолон, гидрокортизон валерат, флурандренолид, мочевины, бетаметазон, клобетазол пропионат/смягчающее 35 средство, флутиказон пропионат, азитромицин, гидрокортизон, увлажняющий состав, фолиевая кислота, дезонид, пимекролимус, коксовый деготь, дифлоразон диацетат, этанерцепт, фолат, молочная кислота, метоксалин, hc/висмута субгаллат/оксид Zn/резорцин, метилпреднизолон ацетат, преднизон, солнцезащитное вещество, галцинонид, салициловая кислота, антралин, клокортолона пивалат, угольный экстракт, коксовый 40 деготь/салициловая кислота, коксовый деготь/салициловая кислота/сера, дезоксиметазон, диазепам, смягчающее средство, флуоцинонид/смягчающее средство, минеральное масло/касторовое масло/Na лактат, минеральное масло/арахисовое масло, минеральное масло/изопропилмиристат, псорален, салициловая кислота, мыло/трибромсалан, тиомерсал/борная кислота, целекоксиб, инфликсимаб, циклоспорин, алефацепт, 45 эфализумаб, такролимус, пимекролимус, PUVA, UVB, сульфасалазин, АВТ-874 и устекинумаб.

[00253] Неограничивающие примеры терапевтических средств для лечения псориатического артрита, с которыми соединение формулы (I) можно вводить совместно,

включают следующие: метотрексат, этанерцепт, рофекоксиб, целекоксиб, фолиевая кислота, сульфасалазин, напроксен, лефлуномид, метилпреднизолон ацетат, индометацин, гидроксихлорохина сульфат, преднизон, сулиндак, бетаметазон дипропионат дополненный, инфликсимаб, метотрексат, фолат, триамцинолон ацетонид, диклофенак, диметилсульфоксид, пироксикам, диклофенак натрия, кетопрофен, мелоксикам, метилпреднизолон, набуметон, толметин натрия, кальципотриен, циклоспорин, диклофенак натрия/мизопростол, флуоцинонид, глюкозамина сульфат, ауротиомалат натрия, гидрокодона битартрат/апап, ибупрофен, ризедронат натрия, сульфадиазин, тиогуанин, валдекоксиб, алефацепт, D2E7 (адалимумаб) и эфализумаб.

[00254] Примеры терапевтических средств для лечения SLE (волчанки), с которыми соединение формулы (I) можно вводить совместно, включают следующие: NSAID, например, диклофенак, напроксен, ибупрофен, пироксикам, индометацин; ингибиторы COX2, например, целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб; противомаларийные препараты, например, гидроксихлорохин; стероиды, например, преднизон, преднизолон, буденозид, дексаметазон; цитотоксические вещества, например, азатиоприн, циклофосфамид, микофенолата мофетил, метотрексат; ингибиторы PDE4 или ингибиторы синтеза пурина, например, Cellcept®. Соединение формулы (I) можно также комбинировать с такими средствами, как сульфасалазин, 5-аминосалициловая кислота, олсалазин, Imuran® и средствами, которые препятствуют синтезу, продуцированию или действию провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, например, такие ингибиторы каспазы, как ингибиторы IL-1 $\beta$ -превращающего фермента и IL-1ra. Соединение формулы (I) можно также применять с ингибиторами передачи сигнала с участием T-клеток, например ингибиторами тирозинкиназы; или молекулами, которые нацелены на молекулы активации T-клеток, например CTLA-4-IgG или антитела к семейству B7, антитела к семейству PD-1. Соединение формулы (I) можно комбинировать с IL-11, или антителами к цитокинам, например, фототоллизумабом (антителом к IFN $\gamma$ ), или рецепторными антителами к рецепторам, например, антителом к рецептору IL-6, и антителами к поверхностным молекулам B-клеток. Соединение формулы (I) можно также применять с LJP 394 (абетимус), средствами, которые истощают или инактивируют B-клетки, например, ритуксимабом (антитело к CD20), лимфостатом-B (антитело к BlyS), антагонистами TNF, например антителами к TNF, D2E7 (адалимумаб), CA2 (инфликсимаб), CDP 571, конструкциями TNFR-Ig, (p75TNFR-IgG (этанерцепт) и p55TNFR-IgG (LENERCEPT™).

[00255] Соединения по настоящему изобретению можно также вводить совместно с терапевтически эффективным количеством по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства, применяемого в предупреждении или лечении СПИДа, при этом примеры средств включают ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторы протеазы ВИЧ, иммуномодуляторы и другие лекарственные средства для антиретровирусной терапии. Примеры ингибиторов обратной транскриптазы включают без ограничения абакавир, адефовир, диданозин, дипивоксил делавердин, эфавиренз, ламивудин, невирапин, ставудин, залцитабин и зидовудин. Примеры ингибиторов протеаз включают без ограничения ампренавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир и саквинавир.

[00256] Следующие примеры можно применять в целях иллюстрации, и они не должны рассматриваться как ограничивающие объем настоящего изобретения.

#### f. Примеры

[00257] Все реагенты были торгового качества, и их применяли как есть без дополнительной очистки, если не указано иное. Коммерчески доступные безводные

растворители применяли для реакций, проводимых в инертной атмосфере. Химически чистые растворители применяли во всех других случаях, если не указано иное.

Химические сдвиги ( $\delta$ ) для спектров  $^1\text{H}$ -ЯМР записывали в частях на миллион (ppm) относительно тетраметилсилана ( $\delta$  0,00) или соответствующего пика остаточного растворителя, т. е.  $\text{CHCl}_3$  ( $\delta$  7,27), в качестве внутреннего стандарта. Мультиплетности приведены в виде синглета (s), дублета (d), триплета (t), квартета (q), квинтуплета (quin), мультиплета (m) и широкого (br) сигнала.

#### Пример 1

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Способ А получения этил-4-бром-6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксилата

#### Пример 1a

(*E*)-2-(5-Бром-2-метокси-3-нитропиридин-4-ил)-*N,N*-диметилэтенамин

[00258] Растворяли 5-бром-2-метокси-4-метил-3-нитропиридин (15,0 г, 60,7 ммоль) в диметилформамиде (300 мл) и добавляли метанолат лития (6,07 мл, 6,07 ммоль, 1 М). Реакционную смесь нагревали при 100°C. К данной смеси добавляли 1,1-диметокси-*N,N*-диметилметанамина (64,5 мл, 486 ммоль) за 10 минут. Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и осторожно добавляли воду (300 мл, экзотермический эффект). Полученный осадок собирали с помощью вакуумной фильтрации, промывали водой и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (13,9 г, 45,9 ммоль, выход 76%).

#### Пример 1b

4-Бром-7-метокси-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин

[00259] Добавляли пример 1a (13,9 г, 45,8 ммоль) и этилацетат (150 мл) к взвеси (6,9 г, 118 ммоль) Ra-Ni 2800 в воде (предварительно промытого этанолом) в сосуде из нержавеющей стали для работы под давлением и перемешивали в течение 30 минут при давлении  $\text{H}_2$  30 фунтов/кв. дюйм и при температуре окружающей среды. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток растирали с дихлорметаном и твердое вещество фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (5,82 г). Исходный раствор концентрировали и остаток снова растирали с дихлорметаном и фильтровали с получением дополнительно 1,63 г указанного в заголовке соединения. Общий выход=7,45 г, выход 72%.

#### Пример 1c

4-Бром-7-метокси-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин

[00260] Перемешивали раствор примера 1b (7,42 г, 32,7 ммоль) в диметилформамиде (235 мл) при температуре окружающей среды. В данный раствор добавляли гидрид натрия (1,18 г, 1,96 г 60% дисперсия в масле, 49,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут. Затем порциями добавляли *l*-толуолсульфонилхлорид (9,35 г, 49,0 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере азота в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой. Полученное твердое вещество бежевого цвета собирали посредством вакуумной фильтрации с помощью воронки Бюхнера и промывали водой. Твердое вещество собирали и высушивали в вакуумной печи при 50°C с получением 12,4 г (100%) указанного в заголовке соединения.

#### Пример 1d



Этил-4-бром-7-метокси-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксилат  
 [00261] К раствору примера 1с (12 г, 31,5 ммоль) в тетрагидрофуране (150 мл)  
 добавляли по каплям диизопропиламид лития (24,3 мл, 47,2 ммоль) при -70°C. Смесь  
 перемешивали при температуре от -70°C до -50°C в течение 45 минут, после чего по  
 5 каплям добавляли этилкарбонхлоридат (5,12 г, 47,2 ммоль). Через 1,5 часа реакционную  
 смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония, органический слой  
 отделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×300 мл). Объединенные  
 органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и  
 концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирали с  
 10 дихлорметаном и метанолом (1:10) с получением указанного в заголовке соединения  
 (13 г, выход 91%).

Пример 1e

Этил-4-бром-7-оксо-1-тозил-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксилат  
 [00262] К смеси примера 1d (29 г, 64,0 ммоль) и иодида натрия (14,38 г, 96 ммоль) в  
 15 ацетонитриле (400 мл) добавляли по каплям хлортриметилсилан (10,43 г, 96 ммоль)  
 при температуре окружающей среды. Полученную смесь перемешивали при температуре  
 окружающей среды в течение 1 часа. К реакционной смеси по каплям добавляли воду  
 (0,576 г, 32,0 ммоль) и смесь перемешивали при 65°C в течение 3 часов. Реакционную  
 смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали. Осадок растворяли  
 20 в дихлорметане, фильтровали и концентрировали с получением твердого вещества,  
 которое растирали с петролейным эфиром и дихлорметаном с получением указанного  
 в заголовке соединения (32 г, 97%).

Пример 1f

Этил-4-бром-6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-  
 25 карбоксилат  
 [00263] К раствору примера 1e (18,72 г, 42,6 ммоль) в безводном диметилформамиде  
 (200 мл) добавляли карбонат цезия (16,66 г, 51,1 ммоль) с последующим добавлением  
 по каплям йодметана (3,20 мл, 51,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение  
 72 часов при температуре окружающей среды. К реакционной смеси добавляли воду  
 30 (500 мл) и осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали в течение ночи  
 в вакуумной печи при 55°C с получением 17,9 г (93%) указанного в заголовке соединения.

Способ В получения этил-4-бром-6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигидро-1 *H* -пирроло  
 [2,3- *c* ]пиридин-2-карбоксилата

Пример 1f-i

*N*-(2,2-диметоксиэтил)-*N*-метил-1*H*-пиррол-2-карбоксаимид  
 [00264] Охлаждали раствор 1*H*-пиррол-2-карбоновой кислоты (50,0 г, 450 ммоль) в  
 500 мл тетрагидрофурана до температуры от -5 до -8°C, после чего добавляли 2,2-  
 диметокси-*N*-метилэтанамин (64,4 г, 540 ммоль) и диизопропилэтиламин (171 мл, 128  
 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при данной температуре, и при этом  
 40 добавляли по каплям пропилфосфоновый ангидрид (315 г, 495 ммоль) в течение 20  
 минут. После добавления реакционную смесь нагревали до 23°C в течение 15 минут.  
 Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды  
 и затем нагревали до 40°C. Через 18 часов при 40°C реакционную смесь охлаждали на  
 45 ледяной бане и разбавляли с помощью 1000 мл воды и 500 мл этилацетата. Отделяли  
 органический слой. Водный слой три раза обратно экстрагировали с помощью 250 мл  
 этилацетата. Объединенные этилацетатные слои промывали с помощью 250 мл воды  
 и 250 мл солевого раствора. Полученный органический слой уменьшали в объеме с  
 помощью встроенной системы высокого вакуума с температурой рубашки,

составляющей 30-40°C. После уменьшения объема на 50% до 850 мл добавляли дополнительно 850 мл гептана и перегонку продолжали с помощью встроенной системы высокого вакуума с температурой рубашки, составляющей 30-40°C. Отгоняли гептан (550 мл) и реакционную смесь охлаждали до 15°C. Продукт начинал осаждаться, а затем добавляли 500 мл гептана с образованием взвеси, которую нагревали до 30-40°C с удалением всех твердых веществ, прилипших к стенке сосуда. Взвесь охлаждали до 25°C. Добавляли дополнительно 500 мл гептана для уменьшения вязкости взвеси. Взвесь охлаждали на ледяной бане и фильтровали при 0°C. Твердое вещество быстро промывали гептаном и затем высушивали в вакуумной печи при 40°C в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (63,6 г, выход 70,1%) в виде рассыпчатого белого твердого вещества.

Пример 1f-ii

6-Метил-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-7-(6*H*)-он

[00265] К примеру 1f-i (50 г, 236 ммоль) в 500 мл тетрагидрофурана добавляли *l*-толуолсульфоновой кислоты моногидрат (8,96 г, 47,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 5 часов. После этого реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов и обеспечивали ее охлаждение до 23°C. В это время продукт начинал осаждаться из реакционной смеси. Добавляли раствор бикарбоната натрия (0,2 н., 500 мл) и реакционную смесь экстрагировали с помощью 250 мл этилацетата. Органический слой отделяли и водный слой три раза обратно экстрагировали с помощью 188 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали солевым раствором (188 мл). Полученный органический слой высушивали с помощью безводного сульфата магния, фильтровали через фильтр 0,45 микрон и органический слой уменьшали в объеме до 850 мл под вакуумом с температурой рубашки, составляющей 40°C. После этого медленно добавляли 500 мл гептана в течение 10 минут при 25°C. Образовывалась взвесь, которую охлаждали до 10°C и перемешивали при данной температуре в течение 14 часов. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали гептаном и высушивали в вакуумной печи при 50°C с получением указанного в заголовке соединения (27,9 г, выход 80%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

Пример 1f-iii

6-Метил-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-7-(6*H*)-он

[00266] Круглодонную колбу с рубашкой объемом 3000 мл продували азотом и помещали в нее пример 1f-ii (121 г, 817 ммоль). Добавляли тетрагидрофуран (1200 мл) и реакционную смесь охлаждали до -8°C. К полученной суспензии добавляли бис(триметилсилил)амид лития (1 М, 1022 мл, 1022 ммоль), раствор в тетрагидрофуране, со скоростью, при которой сохранялась внутренняя температура реакционной смеси, составляющая менее 10°C. Раствор охлаждали до -8°C и перемешивали в течение 1 часа. После этого несколькими частями добавляли *l*-толуолсульфонилхлорид (238 г, 1225 ммоль). Как только внутреннюю температуру реакционной смеси стабилизировали, обеспечивали нагревание содержимого колбы до температуры 20°C, при которой продукт начинал осаждаться. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов и выдерживали в течение дополнительно 14 часов. После этого добавляли гептан (600 мл) и реакционную смесь перегоняли с получением общего объема, составляющего примерно 1200 мл. Раствор охлаждали до 0°C и осажденное твердое вещество фильтровали через фильтр-воронку объемом 2 л с фриттой, характеризующейся порами

среднего размера. Затем собранное твердое вещество суспендировали в 1200 мл воды и повторно фильтровали. Получали дополнительную взвесь с применением твердого вещества и 1200 мл метанола. После перемешивания взвеси в течение 15 минут твердое вещество фильтровали и высушивали при 35°C с получением указанного в заголовке соединения (215 г, выход 86%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Пример 1f-iv

Этил-6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксилат [00267] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл добавляли пример 1f-iii (10,0 г, 33,1 ммоль). Колбу оснащали термопарой и продували азотом. Через 30 минут колбу закрывали перегородкой и впускным клапаном для азота. Затем твердое вещество суспендировали в 70 мл тетрагидрофурана. Суспензию грязно-белого цвета перемешивали и охлаждали до -15°C. После выдерживания при данной температуре в течение 2 минут добавляли *n*-бутиллитий в гексанах (2,5 М, 13,0 мл, 32,5 ммоль) со скоростью, при которой сохранялась температура на уровне +/-5°C, в результате чего получали светло-коричневую суспензию. После добавления реакцию смесь перемешивали в течение 5 минут и затем охлаждали до -55°C. После выдерживания при данной температуре в течение 1 минуты добавляли этилкарбонхлоридат (4,6 мл, 50,7 ммоль) со скоростью, при которой сохранялась температура +/-10°C. После завершения добавления реакцию смесь перемешивали в течение 5 минут и затем холодную баню удаляли. Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительно 180 минут или пока реакция смесь не нагревалась до 20°C. После этого реакцию смесь гасили с помощью 50 мл воды и добавляли в делительную воронку с приблизительно 100 мл дополнительного количества воды. Затем добавляли этилацетат (200 мл) и слои разделяли. Затем водный слой экстрагировали с помощью 2 X 100 мл этилацетата. После удаления этилацетата неочищенное темно-коричневое твердое вещество суспендировали в 100 мл ацетонитрила, в результате чего образовывался желтовато-коричневый осадок. Твердое вещество собирали, промывали с помощью 20 мл ацетонитрила и высушивали. Фильтрат на основе ацетонитрила перегоняли, пока осаждение не начиналось снова. Твердое вещество желтовато-коричневого цвета собирали с помощью фильтрации, промывали ацетонитрилом (1x20 мл) и высушивали. Собранные твердые вещества объединяли с получением указанного в заголовке соединения (6,94 г, выход 57%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

Пример 1f

Этил-4-бром-6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксилат

[00268] В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали якорь магнитной мешалки и пример 1f-iv (3,00 г, 8,02 ммоль). В сосуд добавляли 100 мл тетрагидрофурана и реакцию смесь перемешивали до полного растворения (приблизительно 1 минута). В перемешиваемую реакцию смесь добавляли *p*-толуолсульфоновой кислоты гидрат (0,763 г, 4,01 ммоль) после чего добавляли *N*-бромсукцинимид (1,455 г, 8,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 12,5 часов. После этого тетрагидрофуран удаляли на роторном испарителе, после чего оставался желтый остаток. Остаток суспендировали в этаноле крепости 200 (75 мл) и перемешивали в виде взвеси в течение 80 минут. Взвесь фильтровали и промывали этанолом (крепость 200, 1x50 мл) с получением указанного в заголовке соединения (3,06 г, выход 84%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Пример 1g

4-Бром-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00269] К раствору примера 1f (10 г, 22,06 ммоль) и 2 М этанамина в тетрагидрофуране (90 мл, 180 ммоль) при 20°C добавляли 8 вес. % метанолата магния (88 мл, 66,7 ммоль) в метаноле. Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 15 часов в закрытой системе. Затем смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли с помощью 0,5 н. HCl (800 мл), перемешивали в течение 5 минут и фильтровали. Твердое вещество промывали ледяной водой и высушивали с получением 6,8 г (98%) указанного в заголовке соединения.

#### Пример 1h

*N*-Этил-6-метил-7-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00270] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 1 л помещали высушенный ацетат калия (17,18 г, 175 ммоль), пример 1g (17,4 г, 58,4 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (29,6 г, 117 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (1,837 г, 2,335 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (1,113 г, 2,335 ммоль) и помещали в атмосферу азота. Добавляли дегазированный безводный 2-метил-тетрагидрофуран (500 мл) и смесь нагревали при 75°C в течение ночи. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой и этилацетатом и двухфазную смесь перемешивали в течение приблизительно одного часа с 1,2 г (3,0 экв. на основе количества молей палладия) пирролидиндитиокарбамата аммония. Смесь фильтровали через слой диатомовой земли с промыванием этилацетатом и метанолом/этилацетатом, 10%. Фильтрат дополнительно разбавляли этилацетатом и солевым раствором, слои разделяли и органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растирали с 300 мл этилацетата/гептана, 20%. Высушенные твердые вещества содержали 17,4 г (86%) указанного в заголовке соединения.

#### Пример 1i

5-Бром-6-(2,6-диметилфенокси)никотиновая кислота

[00271] Нагревали раствор 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты (12 г, 50,8 ммоль), 2,6-диметилфенола (7,44 г, 60,9 ммоль) и карбоната цезия (49,6 г, 152 ммоль) в диметилсульфоксиде (100 мл) при 100°C в течение 40 часов, охлаждали до температуры окружающей среды и выливали в 500 мл ледяной воды. pH доводили до постоянного значения pH, составляющего 2, путем осторожного добавления 12 М HCl. Водную смесь экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические вещества дважды промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом магния, обрабатывали обесцвечивающим углем, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал адсорбировали на силикагеле и хроматографировали на картридже с 330 г диоксида кремния с элюированием смесью 3:1 этилацетат/этанол:гептаны, от 10 до 70%, с получением 10,74 г (66%) указанного в заголовке соединения.

#### Пример 1j

5-Бром-6-(2,6-диметилфенокси)-*N*-метокси-*N*-метилникотинамид

[00272] Перемешивали раствор примера 1i (8,5 г, 26,4 ммоль), *N*<sup>1</sup>-((этилимино)метилен)-*N*<sup>3</sup>,*N*<sup>3</sup>-диметилпропан-1,3-диамина гидрохлорида (6,05 г, 31,6 ммоль), 1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ола гидрата (5,12 г, 33,4 ммоль), *N*,*O*-диметилгидроксиламина гидрохлорида (5,21 г, 53,4 ммоль) и 4-метилморфолина (10 мл, 91 ммоль) в дихлорметане (130 мл) при 25°C в течение 3 часов. Смесь промывали через делительную воронку с

помощью 50 мл дихлорметана, экстрагировали водой, промывали водным раствором бикарбоната натрия и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, от 0 до 50% этилацетата в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (8,56 г, 89%).

Пример 1k

1-(5-Бром-6-(2,6-диметилфенокси)пиридин-3-ил)этанон

[00273] Обрабатывали раствор примера 1j (1,51 г, 4,13 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) раствором хлорида метилмагния (3,0 М раствор в тетрагидрофуране, 1,8 мл, 5,40 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 90 минут. Раствор выливали в водный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, от 0 до 100% этилацетата в гептане) с получением 0,875 г (66%) указанного в заголовке соединения.

Пример 1l

2-(5-Бром-6-(2,6-диметилфенокси)пиридин-3-ил)пропан-2-ол

[00274] Обрабатывали раствор примера 1k (0,239 г, 0,746 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) раствором хлорида метилмагния (3,0 М раствор в тетрагидрофуране, 0,4 мл, 1,2 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 3,5 часа. Раствор выливали в водный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (60 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, от 0 до 100% этилацетата в гептане) с получением 0,195 г (78%) указанного в заголовке соединения.

Пример 1m

4-(2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00275] Объединяли пример 1h (222 мг, 0,643 ммоль), пример 1l (195 мг, 0,580 ммоль), фосфат калия (363 мг, 1,710 ммоль), трис(дипалладий(0)дипалладий(0)) (16,7 мг, 0,018 ммоль) и 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадаммантан (18,3 мг, 0,063 ммоль) и барботировали азотом в течение 15 минут, после чего добавляли дегазированную смесь тетрагидрофуран/вода (4,80 мл)/(1,20 мл). Смесь нагревали при 60°C в течение 3 часов. Смесь разбавляли с помощью 20 мл этилацетата, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и выпаривали. Остатки очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (C18, градиент CH<sub>3</sub>CN/вода (0,1% трифторуксусная кислота) от 0 до 100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли трифторуксусной кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,31 (bs, 1H), 8,35 (t, J=5,3 Гц, 1H), 8,10 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,95 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,88 (d, J=2,1 Гц, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,48 (s, 6H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 475,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 2

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(3-гидроксипентан-3-ил)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00276] Соль трифторуксусной кислоты примера 2 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 7, путем замены бромидом этилмагния бромида фенилмагния. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,97 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,83 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,07 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,61

(s, 3H), 3,28 (t,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,76 (dh,  $J=13,8, 7,1$  Гц, 4H), 1,12 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H), 0,71 (t,  $J=7,3$  Гц, 6H). MS (ESI+) масса/заряд 503 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 3

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 3а

3-Бром-4-(2,6-диметилфенокси)бензойная кислота

[00277] Нагревали смесь метил-3-бром-4-фторбензоата (10,80 г, 46,3 ммоль), 2,6-диметилфенола (6,24 г, 51,1 ммоль) и карбоната цезия (16,6 г, 50,9 ммоль) в диметилсульфоксиде (95 мл) при 190°C в течение 20 часов. Обеспечивали охлаждение смеси, затем ее выливали в 400 мл солевого раствора, подкисляли с помощью HCl и экстрагировали с помощью 500 мл этилацетата. Органические экстракты промывали соевым раствором и высушивали над безводным сульфатом магния. После фильтрации неочищенный материал адсорбировали на силикагеле и хроматографировали на картридже с 220 г диоксида кремния с элюированием смесью 3:1 этилацетат/этанол: гептаны, от 10 до 70%, с получением 13,54 г (91%) указанного в заголовке соединения.

Пример 3б

3-Бром-4-(2,6-диметилфенокси)-*N*-метокси-*N*-метилбензамид

[00278] Пример 3б получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1j, путем замены примером 3а примера 1i.

Пример 3с

1-(3-Бром-4-(2,6-диметилфенокси)фенил)этанон

Способ А

[00279] К смеси примера 3б (1,19 г, 3,27 ммоль) в тетрагидрофуране (24 мл) добавляли посредством шприца хлорид метилмагния (3,0 М раствор в тетрагидрофуране, 1,4 мл, 4,20 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды. Через 90 минут раствор выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, этилацетат/гептан, от 0 до 100%) с получением указанного в заголовке соединения (0,631 г, выход 61%).

Способ В

[00280] Перемешивали смесь карбоната калия (4,78 г, 34,6 ммоль) 2,6-диметилфенола (2,96 г, 24,19 ммоль) 1-(3-бром-4-фторфенил)этанона (5 г, 23,04 ммоль) в диметилацетамиде (50 мл) при 80°C в течение 1,5 часа. После охлаждения до температуры окружающей среды добавляли воду (40 мл). Смесь экстрагировали с помощью этилацетата и объединенную органическую фазу промывали водой, соевым раствором и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (7,1 г, 22,24 ммоль, выход 97%).

Пример 3д

2-(3-Бром-4-(2,6-диметилфенокси)фенил)пропан-2-ол

Способ А

[00281] К раствору примера 3с (0,365 г, 1,144 ммоль) в тетрагидрофуране (10,00 мл) добавляли посредством шприца хлорид метилмагния (3,0 М раствор в тетрагидрофуране, 1 мл, 3,00 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды. Через 3,5 часа раствор разделяли между насыщенным водным раствором хлорида аммония (50 мл) и этилацетатом (75 мл). Органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток

очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, этилацетат/гептан, от 0 до 100%) с получением указанного в заголовке соединения (0,247 г, выход 64%).

#### Способ В

[00282] К раствору 2,6-диметилфенола (11,53 г, 94 ммоль) и метил-3-бром-4-фторбензоата (20 г, 86 ммоль) в диметилсульфоксиде (80 мл) добавляли карбонат цезия (41,9 г, 129 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в атмосфере азота в течение 2 часов, охлаждали, разбавляли с помощью 200 мл воды и перемешивали в течение 10 минут. Смесь переносили в делительную воронку и экстрагировали с помощью 4x200 мл метил-трет-бутилового эфира. Органические экстракты объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. При очистке с помощью хроматографии (диоксид кремния, от 0 до 10% этилацетата в гептанах) получали метил-3-бром-4-(2,6-диметилфеноксид)бензоат в виде масла, которое затвердевало при отстаивании (25,7 г, 82%). К раствору данного материала (11,08 г, 33,1 ммоль) в тетрагидрофуране (165 мл) в атмосфере азота при 23°C добавляли каплями бромид метилмагния (33,1 мл, 99 ммоль, 3,0 М в диэтиловом эфире). Реакция была экзотермической. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа с обеспечением понижения внутренней температуры до приблизительно температуры окружающей среды. Смесь выливали в холодный 5% водный раствор хлорида аммония и разделяли с помощью 400 мл диэтилового эфира. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. При очистке с помощью хроматографии (диоксид кремния, от 0 до 25% этилацетата в гептанах) получали указанное в заголовке соединение (9,0 г, 81%).

#### Пример 3е

4-(2-(2,6-Диметилфеноксид)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00283] Пример 3е получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1m, путем замены примером 3d примера 1l. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,21 (bds, 1H), 8,34 (t, J=5,4 Гц, 1H), 7,52 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,31 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,86 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6,28 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,28 (m 2H), 2,02 (s, 6H), 1,44 (s, 6H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 474,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 4

4-[2-(2,6-Диметилфеноксид)-5-(1-гидроксициклопент-3-ен-1-ил)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

#### Пример 4а

1-(5-Бром-6-(2,6-диметилфеноксид)пиридин-3-ил)бут-3-ен-1-он

[00284] Пример 4а получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1k, путем замены хлоридом аллилмагния хлорида метилмагния.

#### Пример 4б

4-(5-Бром-6-(2,6-диметилфеноксид)пиридин-3-ил)гепта-1,6-диен-4-ол

[00285] Пример 4б получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1l, путем замены примером 4а примера 1k и путем замены хлоридом аллилмагния хлорида метилмагния.

#### Пример 4с

1-(5-Бром-6-(2,6-диметилфеноксид)пиридин-3-ил)циклопент-3-ен-1-ол

[00286] В колбу с якорем магнитной мешалки помещали (1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)

-2-имидазолидинилиден)дихлор

(фенилметилен)(трициклогексилфосфин)рутений (21,5 мг, 0,025 ммоль), закрывали перегородкой и продували азотом. Добавляли раствор примера 4b (176 мг, 0,453 ммоль) в дегазированном 1,2-дихлорэтано (4,5 мл) в реакционный сосуд. Раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов, концентрировали и остаток поглощали с помощью 4 мл дихлорметана, фильтровали через шприцевой фильтр и хроматографировали (силикагель, этилацетат/гептаны, от 0 до 100%) с получением 0,138 г (85%) указанного в заголовке соединения.

Пример 4d

4-(2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(1-гидроксициклопент-3-ен-1-ил)пиридин-3-ил)-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00287] Соль трифторуксусной кислоты примера 4d получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1m, путем замены примером 4с примера 1l. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,31 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,34 (t, J=5,3 Гц, 1H), 8,09 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,89 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,00 (dd, J=8,6, 6,0 Гц, 1H), 6,89 (d, J=2,2 Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,27 (m, 2H), 2,86-2,61 (m, 4H), 1,99 (s, 6H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 499,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 5

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(1-гидроксициклопент-3-ен-1-ил)фенил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 5a

1-(5-Бром-6-(2,6-диметилфенокси)пиридин-3-ил)бут-3-ен-1-он

[00288] Пример 5a получали в соответствии со способом А из примера 3с путем замены хлоридом аллилмагния хлорида метилмагния.

Пример 5b

4-(3-Бром-4-(2,6-диметилфенокси)фенил)гепта-1,6-диен-4-ол

[00289] Пример 5b получали в соответствии со способом А из примера 3d, путем замены примером 5a примера 3с и путем замены хлоридом аллилмагния хлорида метилмагния.

Пример 5с

1-(5-Бром-6-(2,6-диметилфенокси)пиридин-3-ил)циклопент-3-енол

[00290] Пример 5с получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 4с, путем замены примером 5b примера 4b.

Пример 5d

4-(2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(1-гидроксициклопент-3-ен-1-ил)фенил)-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00291] Пример 5d получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1m, путем замены примером 5с примера 1l. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,22 (bs, 1H), 8,34 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,28 (dd, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,18-6,97 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 6,31 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,73 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 2,75 (d, J=16,2 Гц, 2H), 2,56 (d, J=16,2 Гц, 2H), 2,03 (s, 6H), 1,12 (td, J=7,3, 1,9 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 498,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 6

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(1-гидроксициклопентил)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00292] Добавляли пример 4d (48 мг, 0,096 ммоль) и тетрагидрофуран (10 мл) к 5%



Pd/C (влажный JM №9) (9 мг, 0,038 ммоль) в сосуд для работы под давлением объемом 50 мл и встряхивали в течение 30 минут при давлении водорода 30 фунтов/кв. дюйм и при температуре окружающей среды. Смесь фильтровали и концентрировали. Остатки очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (C18, градиент CH<sub>3</sub>CN/вода (0,1% трифторуксусная кислота) от 0 до 100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли трифторуксусной кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,31 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,34 (t, J=5,4 Гц, 1H), 8,11 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,92 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,11-6,93 (m, 2H), 6,88 (d, J=2,1 Гц, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,27 (m, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,97-1,68 (m, 8H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI) масса/заряд 501,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 7

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(1-гидрокси-1-фенилпропил)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид [00293] В сосуд объемом 4 мл помещали пример 1j (75 мг, 0,20 ммоль) в тетрагидрофуране (1,5 мл) и обрабатывали бромидом фенилмагния, 1,0 М раствор в тетрагидрофуране (0,3 мл, 0,3 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Через 3 часа добавляли водный раствор хлорида аммония и промежуточное соединение, представляющее собой кетон, экстрагировали дихлорметаном с применением разделителя фаз. Органический слой концентрировали. Полученный остаток растворяли в тетрагидрофуране (1,5 мл) и обрабатывали бромидом этилмагния (3,0 М раствор в тетрагидрофуране, 0,1 мл, 0,32 ммоль) и обеспечивали перемешивание полученного при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Через 3 часа добавляли водный раствор хлорида аммония к реакционной смеси и экстрагировали промежуточное соединение, представляющее собой третичный спирт, дихлорметаном с применением разделителя фаз. После фильтрации и удаления растворителя неочищенный материал объединяли с примером 1h (9 мг, 0,027 ммоль), фосфатом калия (20 мг, 0,027 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладием(0) (0,75 мг, 0,82 мкмоль) и 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфоадаммантаном (0,70 мг, 0,0025 ммоль). Смесь продували азотом в течение 15 минут и растворяли в дегазированной смеси 0,5 мл тетрагидрофурана и 0,1 мл воды. Данную смесь нагревали при 60°C в течение 3 часов, фильтровали через диатомовую землю и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси диметилсульфоксид/метанол 1:1 и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой на колонке Phenomenex Luna C8(2) 5 мкм 100Å AXIA (30 мм × 150 мм) с градиентом ацетонитрила (A) и 0,1% трифторуксусной кислоты в воде (B), с расходом 50 мл/мин. (0-0,5 мин. 5% A, 0,5-8,5 мин. линейный градиент 5-100% A, 8,7-10,7 мин. 100% A, 10,7-11,0 мин. линейный градиент 100-5% A) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли трифторуксусной кислоты (3,8 мг, выход 21%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,06 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,85 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,31 (dd, J=8,4, 7,1 Гц, 2H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,04-6,99 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,28 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,28 (q, J=7,3 Гц, 2H), 1,94 (s, 6H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H), 0,78 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 551 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 8

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(2-гидроксибутан-2-ил)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид [00294] Соль трифторуксусной кислоты из примера 8 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 7, путем замены бромидом

метилмагния бромида фенилмагния.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,05 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,08 (d,  $J=7,4$  Гц, 2H), 7,03 (dd,  $J=8,4, 6,3$  Гц, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,30 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 2,00 (s, 6H), 1,75 (dt,  $J=8,9, 6,7$  Гц, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,13 (d,  $J=7,2$  Гц, 3H), 0,76 (t,  $J=7,3$  Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 489 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 9

4-{2-(2,6-Диметилфенокси)-5-[1-(4-фторфенил)-1-гидроксипропил]пиридин-3-ил}-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00295] Соль трифторуксусной кислоты примера 9 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 7, путем замены бромидом 4-фторфенилмагния бромида фенилмагния.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,07 (d,  $J=2,5$  Гц, 1H), 7,85 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,51 (dd,  $J=8,9, 5,5$  Гц, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,13 (t,  $J=8,9$  Гц, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,28 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 2,28 (d,  $J=7,4$  Гц, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,13 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H), 0,78 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 569 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 10

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(3-гидрокси-5-метилгексан-3-ил)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00296] Соль трифторуксусной кислоты из примера 10 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 7, путем замены бромидом 2-метил-1-пропилмагния бромида фенилмагния.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,98 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,84 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,10-6,98 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,27 (q,  $J=7,3$  Гц, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,75 (ddd,  $J=25,4, 14,0, 6,6$  Гц, 3H), 1,68-1,50 (m, 2H), 1,12 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H), 0,85 (d,  $J=6,5$  Гц, 3H), 0,68 (t,  $J=7,3$  Гц, 3H), 0,62 (d,  $J=6,5$  Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 531 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 11

4-[5-(1-Циклопентил-1-гидроксипропил)-2-(2,6-диметилфенокси)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00297] Соль трифторуксусной кислоты примера 11 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 7, путем замены бромидом циклопентилмагния бромида фенилмагния.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,00 (d,  $J=2,3$  Гц, 1H), 7,86 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,07 (d,  $J=7,2$  Гц, 2H), 7,04-6,97 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,28 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 2,40-2,27 (m, 1H), 1,97 (s, 6H), 1,80 (dd,  $J=11,5, 7,1$  Гц, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,47 (d,  $J=33,2$  Гц, 3H), 1,27-1,20 (m, 1H), 1,13 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H), 0,66 (t,  $J=7,3$  Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 543 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 12

4-[5-(1-Циклопропил-1-гидроксипропил)-2-(2,6-диметилфенокси)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00298] Соль трифторуксусной кислоты примера 12 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 7, путем замены бромидом циклопропилмагния бромида фенилмагния.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,07 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,91 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,11-6,98 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,27 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,83 (dh,  $J=21,1, 7,3$  Гц, 2H), 1,33-1,25 (m, 1H), 1,12 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H), 0,76 (q,  $J=7,4, 6,9$  Гц, 3H), 0,43 (ddt,  $J=43,3, 9,1, 4,9$  Гц, 2H), 0,31-0,21 (m, 2H). MS (ESI+) масса/заряд 515 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 13

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(3-гидрокси-4-метилгексан-3-ил)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00299] Соль трифторуксусной кислоты примера 13 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 7, путем замены бромидом 2-бутилмагния бромида фенилмагния. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,96 (d, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,42 (d, *J*=1,9 Гц, 1H), 7,07 (d, *J*=7,1 Гц, 2H), 7,04-6,98 (m, 1H), 6,88 (d, *J*=1,4 Гц, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,28 (q, *J*=7,2 Гц, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,88-1,74 (m, 1H), 1,65 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 1,35 (s, 1H), 1,13 (t, *J*=7,2 Гц, 3H), 0,90-0,82 (m, 3H), 0,79 (t, *J*=7,1 Гц, 2H), 0,68 (dd, *J*=14,7, 7,4 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 531 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 14

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(3-гидрокси-1-фенилпентан-3-ил)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00300] Соль трифторуксусной кислоты примера 14 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 7, путем замены бромидом 2-фенилэтилмагния бромида фенилмагния. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,06 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 3H), 7,07 (d, *J*=1,8 Гц, 2H), 7,03-6,98 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,28 (q, *J*=7,3 Гц, 2H), 2,65 (dq, *J*=12,4, 7,6, 6,5 Гц, 1H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H), 1,97 (s, 6H), 1,81 (dt, *J*=13,6, 6,8 Гц, 2H), 1,11 (t, *J*=7,2 Гц, 3H), 0,73 (t, *J*=7,3 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 579 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 15

4-{2-(2,6-Диметилфенокси)-5-[1-(4-фторфенил)-2-гидроксипентан-2-ил]пиридин-3-ил}-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00301] Соль трифторуксусной кислоты примера 15 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 7, путем замены бромидом 4-фторбензилмагния бромида фенилмагния. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,80 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,67 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,09-6,93 (m, 7H), 6,81 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,29 (t, *J*=7,2 Гц, 2H), 2,99 (q, *J*=13,5 Гц, 2H), 1,94 (s, 7H), 1,78 (dt, *J*=14,2, 7,2 Гц, 1H), 1,12 (t, *J*=7,2 Гц, 3H), 0,76 (t, *J*=7,3 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 514 (M+H)<sup>+</sup>. MS (ESI+) 583 масса/заряд (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 16

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(1-гидрокси-1-фенилэтил)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00302] Соль трифторуксусной кислоты примера 16 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 7, путем замены бромидом метилмагния бромида этилмагния. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,08 (s, 1H), 7,88 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,50 (d, *J*=7,5 Гц, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (t, *J*=7,6 Гц, 2H), 7,22 (t, *J*=7,3 Гц, 1H), 7,07 (d, *J*=7,3 Гц, 2H), 7,02 (dd, *J*=8,5, 6,1 Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,30 (q, *J*=7,3 Гц, 2H), 2,04 (s, 1H), 1,98 (s, 5H), 1,91 (s, 3H), 1,14 (t, *J*=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 536,9 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 17

4-{2-(2,6-Диметилфенокси)-5-[1-(4-фторфенил)-1-гидроксиэтил]пиридин-3-ил}-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00303] Соль трифторуксусной кислоты примера 17 получали в соответствии с

процедурой, которую применяли для получения примера 7, путем замены бромидом 4-фторфенилмагния бромида фенилмагния и путем замены бромидом метилмагния бромида этилмагния.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,07 (d,  $J=2,5$  Гц, 1H), 7,87 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,14 (t,  $J=8,9$  Гц, 2H), 7,07 (d,  $J=6,7$  Гц, 2H), 7,02 (dd,  $J=8,5, 6,1$  Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,30 (q,  $J=7,3$  Гц, 2H), 2,04 (s, 1H), 1,98 (s, 5H), 1,90 (s, 3H), 1,14 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 555,7 (M+H) $^+$ .

#### Пример 18

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(2-гидрокси-4-метилпентан-2-ил)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00304] Соль трифторуксусной кислоты примера 18 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 7, путем замены бромидом 2-метил-1-пропилмагния бромида фенилмагния и путем замены бромидом метилмагния бромида этилмагния.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,07 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,92 (d,  $J=2,5$  Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,08 (d,  $J=7,4$  Гц, 2H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,30 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,71-1,57 (m, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,14 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H), 0,85 (d,  $J=6,4$  Гц, 3H), 0,70 (d,  $J=6,6$  Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 517 (M+H) $^+$ .

#### Пример 19

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(2-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00305] Соль трифторуксусной кислоты примера 19 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 7, путем замены бромидом изопропилмагния бромида фенилмагния и путем замены бромидом метилмагния бромида этилмагния.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,07 (d,  $J=2,5$  Гц, 1H), 7,87 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H),  $\delta$  7,09 (d,  $J=7,4$  Гц, 2H), 7,04-6,99 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), ), 6,9 (s, 1H) 3,30 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,91 (hept,  $J=6,8$  Гц, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,18-1,09 (m, 3H), 0,84 (d,  $J=6,8$  Гц, 3H), 0,77 (d,  $J=6,8$  Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 503 (M+H) $^+$ .

#### Пример 20

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(2-гидрокси-3-метилпентан-2-ил)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00306] Соль трифторуксусной кислоты примера 20 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 7, путем замены бромидом 2-бутилмагния бромида фенилмагния и путем замены бромидом метилмагния бромида этилмагния.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,02 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,9 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,29 (t,  $J=7,3$  Гц, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,59-1,53 (m, 1H), 1,47 (d,  $J=11,7$  Гц, 3H), 1,14 (d,  $J=7,2$  Гц, 2H), 0,83-0,75 (m, 5H). MS (ESI+) масса/заряд 517 (M+H) $^+$ .

#### Пример 21

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(2-гидрокси-4-фенилбутан-2-ил)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00307] Соль трифторуксусной кислоты примера 21 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 7, путем замены бромидом 2-фенилэтилмагния бромида фенилмагния и путем замены бромидом метилмагния бромида этилмагния.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,13 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,96 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 3H), 7,08 (d,  $J=7,9$  Гц, 2H), 7,03 (dd,

$J=8,4, 6,3$  Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,29 (q,  $J=7,3$  Гц, 2H), 2,65 (ddd,  $J=13,6, 11,0, 6,0$  Гц, 1H), 2,41 (ddd,  $J=13,4, 11,0, 5,6$  Гц, 1H), 2,07-2,03 (m, 1H), 2,00 (s, 6H), 1,56 (s, 3H), 1,14 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 565 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 22

5 4-{2-(2,6-Диметилфенокси)-5-[1-(4-фторфенил)-2-гидроксипропан-2-ил]пиридин-3-ил}-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид  
 [00308] Соль трифторуксусной кислоты примера 22 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 7, путем замены бромидом  
 10 4-фторбензилмагния бромида фенилмагния и путем замены бромидом метилмагния бромида этилмагния. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,88 (s, 1H), 7,77 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,08 (d,  $J=7,4$  Гц, 2H), 7,04-6,96 (m, 5H), 6,88 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,30 (q,  $J=7,3$  Гц, 2H), 3,03-2,93 (m, 2H), 1,98 (s, 6H), 1,53 (s, 3H), 1,15 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 568,9 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Пример 23

4-{5-[Циклопропил(4-фторфенил)гидроксиметил]-2-(2,6-диметилфенокси)пиридин-3-ил}-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид  
 [00309] Соль трифторуксусной кислоты примера 23 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 7, путем замены бромидом  
 20 4-фторфенилмагния бромида фенилмагния и путем замены бромидом циклопропилмагния бромида этилмагния. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Пиридин-*d*<sub>5</sub>) δ 8,46 (s, 1H), 8,31 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,11-6,98 (m, 6H), 3,59 (s, 3H), 3,58-3,51 (m, 2H), 2,15 (s, 7H), 1,81 (tt,  $J=8,2, 5,4$  Гц, 1H), 1,20 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H), 0,90-0,75 (m,  
 25 2H), 0,62 (dtdd,  $J=26,5, 9,1, 5,3, 3,7$  Гц, 2H). MS (ESI+) масса/заряд 581 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 24

4-{5-[Циклопентил(циклопропил)гидроксиметил]-2-(2,6-диметилфенокси)пиридин-3-ил}-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид  
 [00310] Соль трифторуксусной кислоты примера 24 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 7, путем замены бромидом  
 30 циклопентилмагния бромида фенилмагния и путем замены бромидом циклопропилмагния бромида этилмагния. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Пиридин-*d*<sub>5</sub>) δ 8,47 (d,  $J=2,5$  Гц, 1H), 8,36 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,25 (d,  $J=1,1$  Гц, 1H), 7,08-7,03 (m, 2H),  
 35 7,03-6,96 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,55 (td,  $J=7,2, 5,6$  Гц, 2H), 2,64 (h,  $J=9,0, 8,6$  Гц, 1H), 2,17 (s, 6H), 1,85 (dt,  $J=9,6, 6,6$  Гц, 2H), 1,75-1,40 (m, 7H), 1,18 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H), 0,88 (ddd,  $J=9,1, 5,4, 3,7$  Гц, 1H), 0,57-0,31 (m, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 555 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 25

4-{5-[Дициклопропил(гидрокси)метил]-2-(2,6-диметилфенокси)пиридин-3-ил}-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид  
 [00311] Соль трифторуксусной кислоты примера 25 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 7, путем замены бромидом  
 40 циклопропилмагния бромида фенилмагния и путем замены бромидом циклопропилмагния бромида этилмагния. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Пиридин-*d*<sub>5</sub>) δ 8,58 (s, 1H), 8,48 (d,  $J=0,7$  Гц, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,23 (d,  $J=2,6$  Гц, 1H), 7,06 (d,  $J=10,3$  Гц, 2H), 7,03-6,98 (m, 1H), 3,65 (d,  $J=10,0$  Гц, 3H), 3,59-3,51 (m, 2H), 2,16 (d,  $J=3,2$  Гц, 6H), 1,43-1,29 (m, 1H), 1,19 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H), 0,88-0,78 (m, 2H), 0,72 (dtd,  $J=9,5, 5,5, 3,9$  Гц, 2H), 0,54 (ddd,  $J=9,4,$

7,4, 4,6 Гц, 2H), 0,42 (tdd,  $J=9,1, 5,6, 3,9$  Гц, 2H). MS (ESI+) масса/заряд 527 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 26

4-[5-(1-Циклопропил-1-гидрокси-2-метилпропил)-2-(2,6-диметилфенокси)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

5 [00312] Соль трифторуксусной кислоты примера 26 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 7, путем замены бромидом изопропилмагния бромида фенилмагния и путем замены бромидом циклопропилмагния бромида этилмагния. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Пиридин-*d*<sub>5</sub>) δ 8,45 (d,  $J=2,5$  Гц, 1H), 8,33 (d, 10  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,24 (d,  $J=1,2$  Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,01 (d,  $J=5,9$  Гц, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,59-3,50 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,20-1,13 (t, 3H), 1,12 (d, 3H), 1,06 (d,  $J=6,8$  Гц, 3H), 0,98-0,90 (m, 1H), 0,58-0,50 (m, 1H), 0,50-0,43 (m, 1H), 0,4-0,38 (m, 1H). MS (ESI+) масса/заряд 529 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 27

15 4-[5-(1-Циклопропил-1-гидрокси-2-метилбутил)-2-(2,6-диметилфенокси)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00313] Соль трифторуксусной кислоты примера 27 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 7, путем замены бромидом 2-бутилмагния бромида фенилмагния и путем замены бромидом циклопропилмагния 20 бромида этилмагния. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Пиридин-*d*<sub>5</sub>) δ 8,47 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,35 (d,  $J=2,5$  Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,07 (d,  $J=7,0$  Гц, 2H), 7,05-6,95 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,57-3,50 (m, 2H), 2,17 (s, 7H), 2,06 (td,  $J=6,9, 3,6$  Гц, 2H), 1,58-1,39 (m, 1H), 1,32-1,19 (m, 2H), 1,17 (d,  $J=7,2$  Гц, 3H), 1,10 (dd,  $J=12,8, 6,9$  Гц, 3H), 0,98-0,87 (m, 4H), 0,61-0,43 (m, 2H), 25 0,43-0,34 (m, 1H). MS (ESI+) масса/заряд 543 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 28

*N*-Этил-4-{5-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[2-метил-6-(трифторметил)фенокси]фенил}-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 28a

30 2-(Бензилокси)-1-метил-3-(трифторметил)бензол

[00314] Фенилметанол (3,24 г, 30,0 ммоль) в 1-метилпирролидин-2-оне (25 мл) обрабатывали 60% раствором гидрида натрия в масле (2,40 г, 60,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 минут. В данный раствор добавляли 2-фтор-1-метил-3-(трифторметил)бензол (1,781 г, 10 ммоль). 35 Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 часов. После охлаждения реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали три раза с помощью дополнительного количества этилацетата. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, разделяли, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с 40 помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с элюированием 5% этилацетатом в гептанах с получением указанного в заголовке соединения (1,56 г, 5,86 ммоль, выход 58,6%) в виде бесцветного масла.

Пример 28b

2-Метил-6-(трифторметил)фенол

45 [00315] Пример 28a (1,1 г, 4,13 ммоль) и метанол (25 мл) добавляли к 20% Pd(OH)<sub>2</sub> на угле (влажный, 0,22 г, 0,16 ммоль) в сосуде для работы под давлением объемом 50 мл и перемешивали в течение 3 часов при давлении водорода 30 фунтов/кв. дюйм и при 50°C. После охлаждения твердое вещество удаляли с помощью фильтрации. Фильтрат

концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,35 г, 1,987 ммоль, 48%).

Пример 28с

Метил-3-бром-4-(2-метил-6-(трифторметил)фенокси)бензоат

5 [00316] Нагревали смесь метил-3-бром-4-фторбензоата (0,280 г, 1,2 ммоль), примера 28b (0,211 г, 1,200 ммоль) и карбоната цезия (0,391 г, 1,200 ммоль) в диметилсульфоксиде (5 мл) при 110°C в течение ночи. После охлаждения реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали три раза с помощью  
10 дополнительного количества этилацетата. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, разделяли, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с элюированием 20% этилацетатом в гептанах с получением  
указанного в заголовке соединения (0,08 г, 0,206 ммоль, выход 17,1%).

Пример 28d

2-(3-Бром-4-(2-метил-6-(трифторметил)фенокси)фенил)пропан-2-ол

15 [00317] Обработывали пример 28с (0,08 г, 0,206 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) хлоридом метилмагния (0,685 мл, 2,056 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь  
20 гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и разделяли между водой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали три раза с помощью дополнительного количества этилацетата. Объединенные органические слои промывали солевым  
раствором, разделяли, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния  
с элюированием 20% этилацетатом в гептанах) с получением указанного в заголовке  
25 соединения (0,056 г, 0,144 ммоль, выход 70,0%).

Пример 28е

*N*-Этил-4-{5-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[2-метил-6-(трифторметил)фенокси]фенил}-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

30 [00318] Нагревали смесь примера 1h (0,069 г, 0,2 ммоль), примера 28d (0,078 г, 0,200 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (0,023 г, 0,020 ммоль) и фторида цезия (0,091 г, 0,600 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (1 мл) и метаноле (0,500 мл) при 120°C в течение 40 минут в микроволновом реакторе. После охлаждения реакционную смесь  
35 разделяли между водой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали три раза с помощью дополнительного количества этилацетата. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, разделяли, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, 5% метанола в этилацетате) с получением неочищенного  
продукта, который затем очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (колонка C18, градиент CH<sub>3</sub>CN/вода (0,1% трифторуксусной кислоты), от 20 до  
40 80%) с получением указанного в заголовке соединения (0,039 г, 0,074 ммоль, выход 37,0%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,25 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,35 (t, J=5,3 Гц, 1H), 7,72-7,53 (m, 3H), 7,42-7,21 (m, 3H), 6,81 (d, J=2,2 Гц, 1H), 6,33 (d, J=8,7 Гц, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,27 (qdd, J=7,2, 4,9, 2,4 Гц, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,45 (s, 6H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 528,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 29

4-[2-(2-Хлор-6-метилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

## Пример 29а

Метил-5-бром-6-(2-хлор-6-метилфенокси)никотинат

[00319] Смесь 2-хлор-6-метилфенола (1,195 г, 8,38 ммоль), метил-5-бром-6-хлорникотината (2 г, 7,98 ммоль) и карбоната цезия (2,60 г, 7,98 ммоль) в безводном диметилсульфоксиде (20 мл) перемешивали при 80°C в течение 1,5 часа. После охлаждения до температуры окружающей среды в смесь добавляли воду (40 мл) и осажденный продукт собирали с помощью фильтрации и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (2,6 г, 7,29 ммоль, выход 91%) в виде грязно-белого твердого вещества.

## Пример 29b

2-(5-Бром-6-(2-хлор-6-метилфенокси)пиридин-3-ил)пропан-2-ол

[00320] К раствору примера 29а (1 г, 2,80 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C добавляли по каплям 1 М бромид метилмагния (14,02 ммоль) в тетрагидрофуране и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь осторожно гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (1 г, 2,80 ммоль, выход 100%).

## Пример 29с

4-(2-(2-Хлор-6-метилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00321] Пример 29с получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1m, путем замены примером 29b примера 1l. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,30 (s, 1H), 8,36 (t, *J*=5,4 Гц, 1H), 8,11 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,99 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (dd, *J*=7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,31-7,21 (m, 1H), 7,16 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,28 (td, *J*=7,2, 5,3 Гц, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,49 (s, 6H), 1,12 (t, *J*=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 495,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 30

4-[2-(2-Хлор-6-метилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

## Пример 30а

Метил-3-бром-4-(2-хлор-6-метилфенокси)бензоат

[00322] Перемешивали смесь карбоната цезия (839 мг, 2,57 ммоль), 2-хлор-6-метилфенола (294 мг, 2,060 ммоль) и метил-3-бром-4-фторбензоата (400 мг, 1,716 ммоль) в диметилсульфоксиде (5 мл) при 100°C в течение 1 часа в атмосфере азота. После охлаждения до температуры окружающей среды добавляли воду (50 мл). Полученную смесь дважды экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия. После фильтрации и удаления растворителя неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, этилацетат/петролейный эфир, от 0 до 50%) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, выход 65,5%).

## Пример 30b

2-(3-Бром-4-(2-хлор-6-метилфенокси)фенил)пропан-2-ол

[00323] Пример 30b получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 29b, путем замены примером 30а примера 29а.

## Пример 30с



4-[2-(2-Хлор-6-метилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 30с получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1m, путем замены примером 30b примера 1l. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,23 (s, 1H), 8,34 (bs, 1H), 7,53 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,45-7,25 (m, 4H), 7,19 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,30 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 5,01 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,30-3,21 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,44 (s, 6H), 1,11 (t, *J*=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 494,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 31

*N*-трет-бутил-4-[2-(2-хлор-6-метилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00324] Растворяли смесь примера 30b (95 мг, 0,268 ммоль), карбоната натрия (85 мг, 0,804 ммоль), трис(добензилиденацетон)дипалладия(0) (24,5 мг, 0,027 ммоль), примера 32с (100 мг, 0,268 ммоль) и 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадамантана (9,40 мг, 0,032 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) и воде (1 мл). Смесь нагревали при 60°C в течение 3 часов в атмосфере азота. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали и фильтрат экстрагировали этилацетатом. Органический слой разделяли и высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. Неочищенный остаток растворяли в диметилсульфоксиде и очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Waters HSS C18, 2,1 \* 50 мм, 1,8 мкм; подвижная фаза А: вода/10 ммоль NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, подвижная фаза В: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин.; градиент: от 25% В до 50% В за 5 мин., удерживание 0,5 мин.; 254 нм) с получением указанного в заголовке соединения (18,9 мг, 0,036 ммоль, выход 13,5%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,36 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,54 (d, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,41 (d, *J*=7,0 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,19 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 6,91 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 6,29 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 5,01 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,44 (s, 6H), 1,36 (s, 9H). MS (ESI+) масса/заряд 522,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 32

*N*-трет-бутил-4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 32а

4-Бром-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоновая кислота

[00325] В круглодонную колбу объемом 500 мл помещали пример 1f (7,9 г, 17,43 ммоль) и диоксан (100 мл). В данный раствор добавляли 2 М NaOH (34,9 мл, 69,7 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 часов. После охлаждения реакционную смесь разбавляли с помощью HCl (0,1 н.) до достижения pH 2. Затем по каплям добавляли 1 н. HCl с понижением pH до приблизительно 1. Полученную смесь энергично перемешивали в течение приблизительно одного часа. Смесь фильтровали и полученное твердое вещество промывали водой и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (4,44 г, выход 94%).

Пример 32b

4-Бром-*N*-(трет-бутил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00326] Ко взвеси примера 32а (2,98 г, 11,0 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли 4 капли диметилформамида с последующим добавлением оксалилхлорида (1,93 мл, 22,0 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов и концентрировали. К остатку добавляли тетрагидрофуран (30 мл) и 2-

метилпропан-2-амин (3,47 мл, 33,0 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Смесь разделяли с помощью этилацетата и воды. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали.

5 Полученный остаток растирали с этилацетатом/гептанами (1:1) с получением указанного в заголовке соединения (3,35 г, 10,27 ммоль, 93%).

#### Пример 32с

*N*-(трет-бутил)-6-метил-7-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

10 [00327] Дегазировали смесь безводного ацетата калия (26,6 г, 271 ммоль), примера 32b (29,5 г, 90 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (45,9 г, 181 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (2,85 г, 3,62 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (1,725 г, 3,62 ммоль) в потоке азота. К данной смеси добавляли

15 дегазированный безводный 2-метилтетрагидрофуран (1 л). Полученную взвесь желтого цвета нагревали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем разбавляли водой (500 мл) и этилацетатом (500 мл) и перемешивали в течение 90 минут с 1,8 г (3,0 эквивалента в пересчете на количество молей палладия) пирролидиндитиокарбамата аммония. Полученную смесь фильтровали

20 через диатомовую землю и слой диатомовой земли прополаскивали этилацетатом. Фильтрат промывали солевым раствором. Органический слой смешивали с приблизительно 20 г SiliaMetS Thiol® (тиол, присоединенный к диоксиду кремния посредством алкильной цепи, поглотитель палладия от Silicycle) и данную смесь перемешивали в течение приблизительно одного часа. Смесь высушивали над безводным

25 сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью Grace Reveleris X2 MPLC с применением колонки Teledyne-Isco RediSep Rf Gold с силикагелем 750 г с элюированием этилацетатом/гептаном, от 50% до 60%, до 70%, до 80%, с получением указанного в заголовке соединения. Данный материал подвергали воздействию ультразвука в 250 мл этилацетата/гептана, 20%.

30 Твердое вещество собирали с помощью фильтрации, промывали этилацетатом/гептаном, 20%, и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (17,6 г, выход 52%).

#### Пример 32d

*N*-трет-бутил-4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

40 [00328] Поток газообразного азота продували через смесь примера 32с (15,0 г, 40,2 ммоль), примера 3d (16,2 г, 48,2 ммоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадамтана (1,175 г, 4,02 ммоль), фосфата калия (21,33 г, 100 ммоль) и трис (добензилиденацетон)дипалладия (1,104 г, 1,206 ммоль) в течение одного часа. В то же время в колбе объемом 1 л смешивали безводный диоксан (300 мл) и воду (75 мл). Данный раствор дегазировали в течение одного часа путем барботирования через него азота. Через один час растворители переносили с помощью канюли в смесь дегазированных твердых веществ. По мере того, как добавляли растворители, наблюдали экзотермический эффект, и температура повышалась от 20,5°C до 32,0°C.

45 Когда реакционную смесь достаточно перемешали, ее нагревали при 80°C в течение 2,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли этилацетатом и водой. Смесь перемешивали в течение одного часа с приблизительно 600 мг (3,0 эквивалента на основе количества молей палладия)

пирролидиндитиокарбамата аммония. Полученную смесь фильтровали через диатомовую землю. Слой диатомовой земли промывали этилацетатом. Полученный фильтрат выливали в делительную воронку и смесь дополнительно разбавляли этилацетатом и соевым раствором. Органический слой промывали водой (2X) и соевым раствором. Органический слой высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью Grace Reveleris X2 MPLC с применением колонки Teledyne Isco RediSep Rf Gold с силикагелем 330 г с элюированием от 70% до 80%, до 90% этилацетата/гептанов, до 100% этилацетата. Полученный в результате очищенный материал растворяли с нагреванием в этаноле, концентрировали при пониженном давлении и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (18,0 г, выход 89%).  $^1\text{H}$  ЯМР (501 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,34 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,52 (d,  $J=2,3$  Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28 (dd,  $J=8,6, 2,4$  Гц, 1H), 7,10 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,03 (dd,  $J=8,3, 6,6$  Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,26 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 4,97 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,00 (s, 6H), 1,42 (s, 6H), 1,35 (s, 9H). MS (ESI+) масса/заряд 502,1 (M+H) $^+$ .

#### Пример 33

*N*-трет-бутил-4-[2',4'-дифтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)[1,1'-бифенил]-2-ил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

#### Пример 33a

Метил-2',4'-дифтор-2-нитро-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат

[00329] Объединяли смесь метил-4-бром-3-нитробензоата (750 мг, 2,88 ммоль), (2,4-дифторфенил)бороновой кислоты (683 мг, 4,33 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (333 мг, 0,288 ммоль) и карбоната натрия (611 мг, 5,77 ммоль) в диоксане (15 мл) и воде (4 мл), барботировали газообразным азотом в течение 10 минут и нагревали при 90°C в атмосфере азота в течение 2 часов. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, обрабатывали диатомовой землей, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, от 0 до 100% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (510 мг, 1,739 ммоль, выход 60,3%).

#### Пример 33b

Метил-2-амино-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат

[00330] Объединяли пример 33a (450 мг, 1,535 ммоль), цинк (1003 мг, 15,35 ммоль) и гидрохлорид аммиака (821 мг, 15,35 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл), метаноле (1 мл) и воде (1 мл) при тщательном перемешивании при 26°C в течение 3 часов. Смесь фильтровали через слой диатомовой земли с удалением твердых веществ. Слой несколько раз прополаскивали метанолом и тетрагидрофураном. Фильтрат концентрировали и остаток разделяли между этилацетатом и водой. Этилацетатный слой промывали соевым раствором, высушивали (безводный сульфат натрия), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (380 мг, 1,444 ммоль, выход 94%).

#### Пример 33c

Метил-2',4'-дифтор-2-йод-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат

[00331] Раствор примера 33b (200 мг, 0,760 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при 0°C обрабатывали концентрированной HCl (27,7 мг, 0,760 ммоль) и перемешивали в течение 15 минут и затем обрабатывали раствором нитрита натрия (62,9 мг, 0,912 ммоль) в воде

(2 мл). Смесь перемешивали в течение 1 часа при 0°C, обрабатывали раствором иодида калия (252 мг, 1,52 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным раствором тиосульфата натрия, водой и соевым раствором, высушивали (безводный сульфат магния), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гексан) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 0,642 ммоль, выход 84%).

Пример 33d

2-(2',4'-Дифтор-2-йод-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ол

10 [00332] Перемешивали смесь примера 33с (100 мг, 0,267 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при -10°C. В данный раствор медленно добавляли бромид метилмагния (0,356 мл, 1,069 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. Смесь разбавляли этиловым эфиром, промывали с помощью 20 мл воды (дважды) и солевого раствора. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, 15 фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=33/1) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 0,134 ммоль, выход 50,0%).

Пример 33е

*N*-трет-бутил-4-[2',4'-дифтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)[1,1'-бифенил]-2-ил]-6-метил- 20 7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00333] Пример 33е получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 32d, путем замены примером 33d примера 3d. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,67 (d, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,62 (dd, *J*=8,0, 2,1 Гц, 1H), 7,41 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,30- 25 7,21 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,86-6,77 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,63 (s, 6H), 1,45 (s, 9H). MS (ESI+) масса/заряд 494,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 34

*N*-(2,2-дифтор-1-метилциклопропил)-4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан- 2-ил)пиридин-3-ил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

30 Пример 34а

4-Бром-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбонилхлорид

[00334] Обрабатывали пример 32а (1,0 г, 3,69 ммоль) в дихлорметане (18,45 мл) в атмосфере азота *N,N*-диметилформамидом (0,057 мл, 0,738 ммоль) с последующим добавлением по каплям оксалилдихлорида (0,969 мл, 11,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при температуре окружающей среды в течение 3 часов и концентрировали. Остаток еще три раза подвергали азеотропной перегонке со смесью дихлорметан/толуол 1:1 с получением указанного в заголовке соединения (1,06 г, 99%), которое применяли без очистки.

Пример 34b

40 4-Бром-*N*-(2,2-дифтор-1-метилциклопропил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло [2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00335] Обрабатывали по каплям смесь примера 34а (1,06 г, 3,69 ммоль) и 2,2-дифтор-1-метилциклопропанамина гидрохлорида (0,636 г, 4,43 ммоль) в тетрагидрофуране (24,59 мл) в атмосфере азота *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амином (6,44 мл, 36,9 ммоль).

45 Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при температуре окружающей среды в течение 18 часов. Смесь разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. При очистке путем

растирания (дихлорметан/гептаны 2:1) получали указанное в заголовке соединение (0,688 г, 52%).

Пример 34с

*N*-(2,2-дифтор-1-метилциклопропил)-6-метил-7-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид  
 [00336] Объединяли дициклогексил-(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин (0,109 г, 0,229 ммоль), ацетат калия (0,750 г, 7,64 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,052 г, 0,057 ммоль), пример 34b (0,688 г, 1,910 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,455 г, 5,73 ммоль) в диоксане (9,55 мл) и барботировали аргоном в течение 15 минут. Затем смесь нагревали в атмосфере азота в течение 18 часов при 80°C, охлаждали и разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали (безводный сульфат натрия), обрабатывали 3-меркаптопропил-функционализированным силикагелем, фильтровали и концентрировали. При очистке с помощью хроматографии (силикагель, от 20 до 100% этилацетата в гептанах) получали неочищенный требуемый продукт. При растирании в минимальном объеме гептаны/диэтиловый эфир 9:1 получали указанное в заголовке соединение (0,362 г, 46%).

Пример 34d

*N*-(2,2-дифтор-1-метилциклопропил)-4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид  
 [00337] Объединяли пример 34с (0,06 г, 0,147 ммоль), пример 11 (0,059 г, 0,177 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (4,05 мг, 4,42 мкмоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадамantan (4,31 мг, 0,015 ммоль) и карбонат натрия (0,062 г, 0,589 ммоль) и барботировали аргоном в течение 15 минут. В то же время раствор тетрагидрофуран/вода 4:1 (1,0 мл) барботировали азотом в течение 15 минут и переносили с помощью шприца в реакционный сосуд в атмосфере аргона. Смесь перемешивали в течение 3 часов в атмосфере аргона при 60°C, охлаждали и разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, обрабатывали 3-меркаптопропил-функционализированным силикагелем, фильтровали и концентрировали. При очистке с помощью HPLC с обращенной фазой (C18, CH<sub>3</sub>CN/вода (0,1% трифторуксусная кислота), от 0 до 100%) получали указанное в заголовке соединение (0,066 г, 83%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ 12,38 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,77 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,08 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,92 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,07-6,89 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 1,96 (s, 6H), 1,72-1,54 (m, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,43 (d, J=2,5 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 537 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 35

*N*-Этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 35а

4-Фтор-2,6-диметилфенол

[00338] Охлаждали раствор 2-бром-5-фтор-1,3-диметилбензола (25 г, 123 ммоль) в тетрагидрофуране (300 мл) до -78°C и добавляли по каплям *n*-бутиллитий (59,1 мл, 148 ммоль) с такой скоростью, при которой сохранялась внутренняя температура на уровне -75°C или ниже. Смесь перемешивали в течение 2 часов и затем добавляли триметилборат (16,51 мл, 148 ммоль) и смесь перемешивали в течение 3 часов при -78°C, затем нагревали до температуры окружающей среды. Через 4 часа смесь охлаждали до 10°C и добавляли

предварительно охлажденный раствор NaOH (7,39 г, 185 ммоль) и 30% пероксид водорода (201 мл, 1970 ммоль). После завершения добавления обеспечивали нагревание смеси до температуры окружающей среды в течение ночи. pH смеси доводили до pH 1 с помощью 2 М HCl. Добавляли 400 мл этилового эфира и 200 мл воды и слои разделяли.

5 Водный слой экстрагировали с помощью 3×200 мл простого эфира и объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и насыщенным раствором NaS<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, затем перемешивали с насыщенным водным раствором NaS<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (200 мл) в течение 15 минут. Органическую фазу высушивали с помощью безводного

10 сульфата магния, фильтровали и концентрировали. Остатки поглощали с помощью смеси диэтиловый эфир/пентан 1/1 и пропускали через слой диоксида кремния. При концентрировании фильтрата получали 11,47 г (67%) указанного в заголовке соединения.

#### Пример 35b

Метил-3-бром-4-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)бензоат

15 [00339] К раствору примера 35a (1,86 г, 13,27 ммоль) и метил-3-бром-4-фторбензоата (2,099 г, 14,20 ммоль) в диметилсульфоксиде (14 мл) добавляли карбонат цезия (6,49 г, 19,91 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 2 часов, охлаждали и разбавляли водой (100 мл), затем экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (200 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью дополнительных порций (2×100 мл) метил-трет-

20 бутилового эфира. Объединенные органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии (силикагель, элюирование этилацетатом/гептанами, от 0 до 25%) с получением 4,56 г (97%) указанного в заголовке соединения.

#### Пример 35c

2-(3-Бром-4-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)фенил)пропан-2-ол

25 [00340] Помещали колбу, содержащую раствор примера 35b (2,49 г, 7,05 ммоль) в тетрагидрофуране (28,0 мл), на водяную баню и затем обрабатывали 3 М раствором бромида метилмагния в тетрагидрофуране (7,0 мл, 21,00 ммоль). Через 30 минут смесь гасили путем добавления 100 мл водного раствора хлорида аммония и разделяли с помощью 100 мл диэтилового эфира. Органические вещества промывали водой и

30 высушивали над безводным сульфатом натрия. После фильтрации и удаления растворителя неочищенный материал хроматографировали (картридж с диоксидом кремния, этилацетат/гептаны, от 0 до 100%) с получением 2,056 г (83%) указанного в заголовке соединения.

#### Пример 35d

35 N'-Этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид

#### Способ А

40 [00341] Дегазировали смесь примера 35c, примера 1h (0,280 г, 0,810 ммоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадамантиана (0,021 г, 0,073 ммоль), трис (дибензилиденацетон)дипалладия(0) (4) (0,017 г, 0,019 ммоль) и фосфата калия (0,331 г, 1,557 ммоль) в диоксане (4 мл) и воде (1 мл) и шесть раз обратно заполняли азотом. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 12 часов. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали с помощью дополнительного количества этилацетата (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым

45 раствором, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с элюированием 5% метанолом в этилацетате. Неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (C18,

градиент CH<sub>3</sub>CN/вода (0,1% трифторуксусная кислота), от 20 до 80%). Необходимые фракции объединяли и сублимировали с получением указанного в заголовке соединения (0,14 г, 0,285 ммоль, выход 45,7%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,20 (s, 1H), 8,32 (t, J=5,3 Гц, 1H), 7,50 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,46-7,21 (m, 2H), 6,96 (d, J=8,9 Гц, 2H), 6,83 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,29 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,24 (dt, J=12,6, 6,2 Гц, 2H), 2,00 (s, 6H), 1,42 (s, 6H), 1,10 (t, J=7,2 Гц, 2H). MS (ESI+) масса/заряд 492,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Способ В

**Стадия 1.** Получение этил-4-(2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксилата

[00342] В трехгорлую колбу помещали якорь магнитной мешалки и ее оснащали термопарой и обратным холодильником. В колбу добавляли бис(пинаколато)дибор (27,0 г, 106 ммоль), трис(добензилиденацетон)дипалладий(0) (605 мг, 0,661 ммоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфадамантан (465 мг, 1,591 ммоль), пример 1f, полученный в способе В, (38,832 г, 86 ммоль), и ацетат калия (17,67 г, 180 ммоль). Колбу, содержащую твердые вещества, продували азотом в течение 30 минут и отдельную колбу, содержащую 350 мл тетрагидрофурана, барботировали в течение 30 минут. После этого трехгорлую колбу закрывали притертой пробкой и 350 мл барботированного тетрагидрофурана переносили к твердым веществам с применением канюли. Затем реакционную смесь перемешивали и нагревали до 60°C, пока реакция не была оценена как законченная, что было установлено с помощью HPLC (22 часа). После этого реакционную смесь фильтровали через слой диатомовой земли и собирали в круглодонную колбу. Слой диатомовой земли промывали тетрагидрофураном (1×50 мл) и добавляли в реакционную смесь. Затем реакционную смесь барботировали азотом в течение 30 минут. В отдельной колбе растворяли трехосновный фосфат калия (52,0 г, 548 ммоль) в воде (50 мл) и раствор барботировали азотом в течение 30 минут. После этого колбу, содержащую реакционную смесь, открывали (в интенсивном потоке азота) и добавляли пример 35с (28,8 г, 82 ммоль) в виде твердого вещества. Непосредственно после добавления добавляли раствор фосфата в воде с помощью канюли. Затем реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 2 часов или пока не наблюдали полное расходование примера 35с. Затем летучие компоненты удаляли на роторном испарителе. В оставшуюся смесь добавляли 300 мл этилацетата до полного растворения неочищенного остатка. Водный и органический слой разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×250 мл). Органические слои объединяли и промывали цистеином/бикарбонатом натрия, 5%/8% (2×100 мл). Органический и водный слой разделяли и органический компонент удаляли на роторном испарителе, после чего оставалось желтое/светло-коричневое твердое вещество. Твердое вещество растворяли в метил-трет-бутиловом эфире (450 мл) с получением раствора желтого цвета и добавляли 900 мл гептана для способствования осаждению. Твердое вещество грязно-белого цвета фильтровали и быстро промывали с помощью 200 мл гептана. Фильтрат концентрировали, пока осаждение не начиналось снова. Твердое вещество снова фильтровали и промывали. Конечное количество растворителя удаляли из второго фильтрата и начинал образовываться осадок. При охлаждении фильтрата с последующей фильтрацией и промыванием твердого вещества гептаном получали третью, и последнюю, партию указанного в заголовке соединения (41,69 г, 75%).

**Стадия 2.** Получение 4-(2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоновой кислоты

[00343] В аптечный флакон объемом 24 мл помещали якорь магнитной мешалки и этил 4 (2 (4 фтор 2,6 диметилфенокси) 5 (2 гидроксипропан 2 ил)фенил) 6 метил 7 оксо 1 тозил 6,7 дигидро 1Н пирроло[2,3 с]пиридин 2 карбоксилат (140 мг, 0,216 ммоль). Твердое вещество растворяли в 3 мл тетрагидрофурана и добавляли водный раствор гидроксида калия (4,45 М, 0,60 мл, 2,67 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 22 часов. В сосуд добавляли 10 мл этилацетата. Реакционную смесь переносили в делительную воронку и встряхивали. Органический и водный слой разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью дополнительного количества этилацетата (2×10 мл). Затем рН водного слоя доводили до значения рН=3 с применением 1 М НСl и его экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Собранные этилацетатные фракции объединяли после доведения рН и перегоняли из реакционной смеси с применением роторного испарителя с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, выход 80%).

Стадия 3. Получение *N*-этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00344] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали якорь магнитной мешалки и 4-(2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоновую кислоту (80 мг, 0,388 ммоль). Колбу продували азотом и добавляли 3,8 мл безводного *N,N*-диметилформаида. Раствор светло-желтого цвета перемешивали по мере того, как добавляли одной порцией НАТУ (гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло [4,5-*b*]пиридиный-3-оксида, 166 мг, 0,437 ммоль) в виде твердого вещества. Реакционную смесь ярко-желтого цвета перемешивали в течение 10 минут. После этого добавляли этанамин (0,40 мл, 0,800 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительно 20 минут, после чего добавляли диизопропилэтиламин (0,20 мл, 1,145 ммоль). Через 12 часов добавляли 20 мл воды к реакционной смеси, что вызывало осаждение продукта в виде белого твердого вещества. Твердое вещество быстро промывали с помощью дополнительного количества воды (2×10 мл) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, выход 83%).

#### Пример 36

*N*-трет-бутил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00345] Пример 36 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 32d, путем замены примером 35с примера 3d. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,35 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,53 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,41-7,25 (m, 2H), 6,99 (d, J=9,0 Гц, 2H), 6,84 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,31 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,02 (s, 6H), 1,44 (s, 6H), 1,37 (s, 9H). MS (ESI+) масса/заряд 520,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 37

*N*-трет-бутил-4-[2-(2-хлор-6-метилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00346] Объединяли пример 32с (45 мг, 0,12 ммоль), пример 29b (47 мг, 0,13 ммоль), карбонат натрия (46 мг, 0,42 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (3,3 мг, 3,6 мкмоль) и 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадамтан (3,2 мг, 11 мкмоль) в пробирке для микроволнового реактора и продували азотом в течение 15 минут. Смесь тетрагидрофурана (2 мл) и воды (0,5 мл) продували азотом в течение 15 минут и переносили в пробирку для микроволнового реактора. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 3 часов, охлаждали и разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия,



высушивали с помощью безводного сульфата натрия, обрабатывали 3-меркаптопропил-функционализированным силикагелем, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, 3:1 этилацетат/этанол в гептанах, от 20 до 40%) с получением указанного в заголовке соединения (56 мг, 89%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,41 (s, 1H), 8,08 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,97 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,13 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 6,94 (d,  $J=2,1$  Гц, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,46 (s, 6H), 1,35 (s, 9H). MS (ESI+) масса/заряд 523 (M+H) $^+$ .

Пример 38

4-[2-(2-Хлор-6-метилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-6-метил-7-оксо-*N*-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 38а

4-Бром-6-метил-7-оксо-*N*-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-6,7-дигидро-1*H*-пирроло [2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00347] Пример 38а (1,04 г, 74%) получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 34b, путем замены 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-амином гидрохлорида 2,2-дифтор-1-метилциклопропанамина.

Пример 38b

6-Метил-7-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-*N*-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00348] Пример 38b (0,404 г, 60%) получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 34c, путем замены примером 38а примера 34b.

Пример 38с

4-[2-(2-Хлор-6-метилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-6-метил-7-оксо-*N*-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00349] Пример 38с (48 мг, 83%) получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 37, путем замены примером 38b примера 32с.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,54 (s, 1H), 8,11-8,06 (m, 2H), 7,97 (d,  $J=2,3$  Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,33 (d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,23 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,13 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,59 (s, 6H), 1,46 (s, 6H). MS (ESI+) масса/заряд 577 (M+H) $^+$ .

Пример 39

4-[2-(2-Хлор-6-метилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-*N*-(2,2-дифтор-1-метилциклопропил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00350] Пример 39 (48 мг, 86%) получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 37, путем замены примером 34с примера 32с.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,39 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,09 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,95 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,13 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 6,98 (d,  $J=1,7$  Гц, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,71-1,55 (m, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,43 (s, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 557 (M+H) $^+$ .

Пример 40

4-{2-[2,6-Диметил-4-(метилсульфанил)фенокси]-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил}-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00351] Пример 40 выделяли как побочный продукт при получении примера 35. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,21 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,33 (t, J=5,4 Гц, 1H), 7,51 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,32 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,02 (s, 2H), 6,84 (d, J=2,2 Гц, 1H), 6,31 (d, J=8,7 Гц, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,26 (qd, J=7,2, 5,2 Гц, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,99 (s, 6H), 1,44 (s, 6H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 520,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 41

4-[2-(2-Хлор-6-метилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-*N*-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00352] Пример 41 (44 мг, 76%) получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 37, путем замены примером 38b примера 32с и путем замены примером 30b примера 29b. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,45 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,53 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,34-7,25 (m, 2H), 7,17 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,28 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,59 (s, 6H), 1,42 (s, 6H). MS (ESI+) масса/заряд 576 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 42

4-[2-(2-Хлор-6-метилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-*N*-(2,2-дифтор-1-метилциклопропил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00353] Пример 42 (45 мг, 81%) получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 34d, путем замены примером 30b примера 11. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,29 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,52 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,39 (dd, J=7,9, 1,0 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,28 (d, J=6,9 Гц, 1H), 7,17 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,95 (d, J=1,7 Гц, 1H), 6,29 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,71-1,52 (m, 2H), 1,43 (s, 9H). MS (ESI+) масса/заряд 556 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 43

*N*-этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 43а

Метил-5-бром-6-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)никотинат

[00354] Пример 43а получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 28с, путем замены примером 35а примера 28b и путем замены метил-5-бром-6-хлорникотинатом метил-3-бром-4-фторбензоата соответственно.

Пример 43b

2-(5-Бром-6-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)пиридин-3-ил)пропан-2-ол

[00355] Пример 43b получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 28d, путем замены примером 43а примера 28с.

Пример 43с

*N*-этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00356] Пример 43с получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1m, путем замены примером 43b примера 11. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,31 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,34 (t, J=5,4 Гц, 1H), 8,11 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,95 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,92 (d, J=9,2 Гц, 2H), 6,86 (d, J=2,2 Гц, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,27 (qd, J=7,3, 5,2 Гц, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,48 (s, 6H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд

493,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 44

*N*-*трет*-бутил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00357] Пример 44 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1m, путем замены примером 43b примера 1l и путем замены примером 32c примера 1h соответственно. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,43 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,10 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,96 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,98-6,82 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 1,99 (s, 6H), 1,48 (s, 6H), 1,37 (s, 9H). MS (ESI+) масса/заряд 521,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 45

*N*-*трет*-бутил-4-{5-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[2-метил-6-(трифторметил)фенокси]пиридин-3-ил}-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 45а

2-(Бензилокси)-1-метил-3-(трифторметил)бензол

[00358] В высушенную в печи и продуваемую азотом 3-горлую круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 60% раствор гидрида натрия (8,98 г, 225 ммоль). Колбу оснащали обратным холодильником и температурным датчиком и систему дегазировали азотом в течение 30 минут. Добавляли 1-метилпирролидин-2-он (150 мл) и суспензию охлаждали на бане с ледяной водой (до внутренней темп.=4°C). Добавляли по каплям бензиловый спирт (17,4 мл, 168 ммоль) на протяжении приблизительно 5 минут.

Реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды в течение приблизительно 30 минут. Добавляли раствор 2-фтор-1-метил-3-(трифторметил)бензола (20,0 г, 112 ммоль) в толуоле (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение приблизительно 5 минут, затем нагревали при 60°C в течение 16 часов, охлаждали на ледяной бане, осторожно гасили изопропиловым спиртом (25 мл), разбавляли водой и четыре раза экстрагировали этилацетатом.

Объединенные органические слои высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, от 0 до 5% этилацетата в гептанах) с получением указанного в заголовке соединения (27,6 г, 92%).

Пример 45b

2-Метил-6-(трифторметил)фенол

[00359] К раствору примера 45а (35,3 г, 133 ммоль) в метаноле (200 мл) в сосуде из нержавеющей стали для работы под давлением объемом 500 мл добавляли Pd(OH)<sub>2</sub>/C (влажный, 20%, 6,60 г, 10,2 вес. %, 4,79 ммоль). Реакционную смесь встряхивали при 50°C в течение 3 часов при давлении водорода 30 фунтов/кв. дюйм, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (22,9 г, 98%).

Пример 45с

Метил-5-бром-6-(2-метил-6-(трифторметил)фенокси)никотинат

[00360] Объединяли метил-5-бром-6-хлорникотинат (9,90 г, 39,5 ммоль), пример 45b (8,70 г, 49,4 ммоль) и карбонат цезия (25,8 г, 79,0 ммоль) в диметилсульфоксиде (100 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 часов, охлаждали, разбавляли водой и три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, от 0 до 10% этилацетата в гептане) с

получением указанного в заголовке соединения (11,9 г, 77%).

Пример 45d

2-(5-Бром-6-(2-метил-6-(трифторметил)фенокси)пиридин-3-ил)пропан-2-ол

[00361] К раствору примера 45с (11,9 г, 30,6 ммоль) в тетрагидрофуране (300 мл)

5 добавляли 3 М хлорид метилмагния в тетрагидрофуране (30,6 мл, 92,0 ммоль) по каплям в течение 20 минут при -74°C. Реакционную смесь перемешивали на холодной бане с талой водой в течение ночи, охлаждали на бане с ледяной водой, гасили путем осторожного добавления воды, разбавляли водой и экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали с помощью безводного

10 сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, от 0 до 25% этилацетата в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (6,1 г, 51%).

Пример 45е

*N*-трет-бутил-4-{5-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[2-метил-6-(трифторметил)фенокси]

15 пиридин-3-ил}-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид [00362] Пример 45е получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 37, путем замены примером 45d примера 29b. При очистке с помощью флэш-хроматографии (силикагель, от 2 до 4% метанола в дихлорметане)

получали указанное в заголовке соединение (57 мг, 85%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,44 (s, 1H), 8,07 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,98 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,55 (dd, *J*=7,7, 3,0 Гц, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 6,79 (d, *J*=1,7 Гц, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,44 (s, 6H), 1,34 (s, 9H). MS (ESI+) масса/заряд 557 (M+H)<sup>+</sup>.

20

Пример 46

4-{5-(2-Гидроксипропан-2-ил)-2-[2-метил-6-(трифторметил)фенокси]пиридин-3-ил}-6-метил-7-оксо-*N*-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-6,7-дигидро-1*H*-пирроло [2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

25

[00363] Пример 46 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 37, путем замены примером 38b примера 32с и путем замены примером 45d примера 29b. При очистке с помощью флэш-хроматографии (силикагель, от 2 до 4% метанола в дихлорметане) получали указанное в заголовке соединение (61 мг, 83%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,56 (s, 1H), 8,09-8,06 (m, 2H), 7,98 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,55 (dd, *J*=7,7, 3,2 Гц, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 6,89 (d, *J*=1,7 Гц, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,58 (s, 6H), 1,44 (s, 6H). MS (ESI+) масса/заряд 611 (M+H)<sup>+</sup>.

30

35

Пример 47

*N*-(2,2-дифтор-1-метилциклопропил)-4-{5-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[2-метил-6-(трифторметил)фенокси]пиридин-3-ил}-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло [2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

40

[00364] Пример 47 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 37, путем замены примером 34с примера 32с и путем замены примером 45d примера 29b. При очистке с помощью флэш-хроматографии (силикагель, от 2 до 4% метанола в дихлорметане) получали указанное в заголовке соединение (53 мг, 75%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,39 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,08 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,97 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,55 (dd, *J*=7,7, 3,1 Гц, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 1,97 (d, *J*=3,9 Гц, 3H), 1,70-1,53 (m, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,42 (s, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 591 (M+H)<sup>+</sup>.

45

## Пример 48

*N*-этил-4-{5-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[2-метил-6-(трифторметил)фенокси]пиридин-3-ил}-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00365] Пример 48 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для

получения примера 1m, путем замены примером 45d примера 1l. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,12 (s, 2H), 7,54 (dd, *J*=16,8, 7,7 Гц, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,31 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,41 (q, *J*=7,3 Гц, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,60 (s, 6H), 1,23 (t, *J*=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 529,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 49

4-[2-(2-Хлор-4-фтор-6-метилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

## Пример 49а

Метил-3-бром-4-(2-хлор-4-фтор-6-метилфенокси)бензоат

[00366] Пример 49а получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 35b, путем замены 2-хлор-4-фтор-6-метилфенолом примера 35а.

## Пример 49b

2-(3-Бром-4-(2-хлор-4-фтор-6-метилфенокси)фенил)пропан-2-ол

[00367] Пример 49b получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 35c, путем замены примером 49а примера 35b.

## Пример 49с

4-[2-(2-Хлор-4-фтор-6-метилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00368] Пример 49с получали в соответствии с процедурой, которую применяли для

получения примера 1m, путем замены примером 49b примера 1l. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,55 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,26 (dd, *J*=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,08 (dd, *J*=8,1, 3,1 Гц, 1H), 6,94 (dd, *J*=8,9, 3,0 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,33 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,31 (q, *J*=7,2 Гц, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,47 (s, 6H), 1,12 (t, *J*=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд

512,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 50

*N*-трет-бутил-4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00369] Соль трифторуксусной кислоты примера 50 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1m, путем замены примером

32с примера 1h. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,44 (s, 1H), 8,07 (d, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,94 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,05 (d, *J*=7,1 Гц, 2H), 7,02-6,96 (m, 1H), 6,87 (d, *J*=2,0 Гц, 1H), 3,60 (s, 3H), 1,98 (s, 6H), 1,46 (s, 6H), 1,35 (s, 9H). MS (ESI+) масса/заряд

512,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 51

*N*-трет-бутил-4-[2-(2-хлор-4-фтор-6-метилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

## Пример 51а

Метил-5-бром-6-(2-хлор-4-фтор-6-метилфенокси)никотинат

[00370] Пример 51а получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 35b, путем замены метил-5-бром-6-хлорникотинатом метил-3-бром-4-фторбензоата и путем замены 2-хлор-4-фтор-6-метилфенолом примера 35а.

## Пример 51b

2-(5-Бром-6-(2-хлор-4-фтор-6-метилфенокси)пиридин-3-ил)пропан-2-ол  
 [00371] Пример 51b получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 35c, путем замены примером 51a примера 35b.

Пример 51c

5 *N*-трет-бутил-4-[2-(2-хлор-4-фтор-6-метилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид  
 [00372] Пример 51c получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 37, путем замены примером 51b примера 29b. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,03 (d, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,97 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,04 (dd, *J*=8,2, 3,0  
 10 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,91 (dd, *J*=8,9, 3,0 Гц, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,36 (s, 9H). MS (ESI+) масса/заряд 541,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 52

15 4-[2-(2-Хлор-4-фтор-6-метилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид  
 [00373] Соль трифторуксусной кислоты примера 52 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1m, путем замены примером 51b примера 1l. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,30 (s, 1H), 8,32 (t, *J*=5,4 Гц, 1H), 8,10 (d, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,97 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,33 (dd, *J*=8,3, 3,0 Гц, 1H), 7,17 (dd, *J*=  
 20 9,3, 3,0 Гц, 1H), 6,91 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,25 (td, *J*=7,3, 5,4 Гц, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,47 (s, 6H), 1,10 (t, *J*=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 513,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 53

25 *N*-трет-бутил-4-[2-(2-хлор-4-фтор-6-метилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид  
 [00374] Пример 53 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 37, путем замены примером 49b примера 29b. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,63 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,17 (dd, *J*=8,1, 3,0Hz, 1H), 7,06-6,99 (m, 2H), 6,41 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,44 (s, 9H). MS (ESI+)   
 30 масса/заряд 540,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 54

35 *N*-трет-бутил-4-{5-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[2-метил-6-(трифторметил)фенокси]фенил}-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид  
 [00375] Пример 54 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 37, путем замены примером 28d примера 29b. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,37 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,56 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,36 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,31 (dd, *J*=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,78 (d, *J*=1,7 Гц, 1H), 6,31 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 5,01 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,43 (s, 6H), 1,36 (s, 9H). MS (ESI+) масса/заряд 556,4  
 40 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 55

45 4-[2-(4-Фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-*N*-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид  
 [00376] Пример 55 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 35d, путем замены примером 38b примера 1h. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) d 7,61 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,45 7,25 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,83 (d, *J*=8,9 Гц, 2H),

6,39 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,67 (s, 6H), 1,55 (s, 6H). MS (ESI+) масса/заряд 574,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 56

4-[2-(4-Фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-6-метил-7-оксо-*N*-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00377] Нагревали смесь примера 43b (80 мг, 0,226 ммоль), примера 38b (106 мг, 0,248 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (7,65 мг, 8,36 мкмоль), трехосновного фосфата калия (144 мг, 0,678 ммоль) и 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадамтана (8,85 мг, 0,030 ммоль) в тетрагидрофуране (2,5 мл) и воде (0,6 мл) в микроволновом реакторе при 70°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали, разделяли между этилацетатом и водой и водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические вещества промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Waters HSS C18, 2,1 \* 50 мм, 1,8 мкм; подвижная фаза А: вода/10 ммоль карбоната аммония, подвижная фаза В: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин.; градиент: от 25% В до 50% В за 5 мин., удерживание 0,5 мин.; 254 нм) с получением указанного в заголовке соединения (68 мг, 0,118 ммоль, выход 52,4%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,03 (d,  $J=2,5$  Гц, 1H), 7,95 (d,  $J=2,5$  Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,71 (d,  $J=8,9$  Гц, 2H), 3,62 (s, 3H), 1,94 (s, 6H), 1,58 (s, 6H), 1,49 (s, 6H). MS (ESI+) масса/заряд 575,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 57

4-[2-(2-Хлор-4-фтор-6-метилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-*N*-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00378] Пример 57 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 56, путем замены примером 49b примера 43b и нагревания в микроволновом реакторе при 60°C в течение двух часов. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,54 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,26 (dd,  $J=8,6, 2,4$  Гц, 1H), 7,06 (dd,  $J=8,1, 3,0$  Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,96-6,89 (m, 1H), 6,32 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,57 (s, 6H), 1,46 (s, 6H). MS (ESI+) масса/заряд 594,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 58

4-[2-(2-Хлор-4-фтор-6-метилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-6-метил-7-оксо-*N*-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00379] Соль трифторуксусной кислоты примера 58 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 56, путем замены примером 51b примера 43b. Смесь нагревали в микроволновом реакторе при 60°C в течение двух часов и неочищенный продукт очищали с помощью HPLC (колонка C18, CH<sub>3</sub>CN/вода (0,1% трифторуксусная кислота)). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,03 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,96 (d,  $J=2,5$  Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,99-7,04 (m, 2H), 6,90 (dd,  $J=9,1, 3,1$  Гц, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,57 (s, 6H), 1,49 (s, 6H). MS (ESI+) масса/заряд 595,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 59

4-[2-(2-Хлор-4-фтор-6-метилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-*N*-(2,2-дифтор-

1-метилциклопропил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00380] Нагревали смесь трис(добензилиденацетон)дипалладия(0) (9,19 мг, 10,04 мкмоль), примера 49b (0,075 г, 0,201 ммоль), примера 34c (0,090 г, 0,221 ммоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадамантана (5,86 мг, 0,020 ммоль) и трехосновного фосфата калия (0,128 г, 0,602 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл), воде (1 мл) в микроволновом реакторе при 60°C в атмосфере азота в течение 2 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь фильтровали через слой диатомовой земли и промывали этилацетатом (30 мл). Фильтрат промывали водой (20 мл) и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Waters HSS C18, 2,1 \* 50 мм, 1,8 мкм; подвижная фаза А: вода/10 ммоль карбоната аммония, подвижная фаза В: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин.; градиент: от 25% В до 50% В за 5 мин., удерживание 0,5 мин.; 254 нм) и собранные фракции лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (0,038 г, 0,066 ммоль, выход 33,0%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,54 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,25 (dd, *J*=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,06 (dd, *J*=8,1, 3,0 Гц, 1H), 6,95-6,88 (m, 2H), 6,31 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,45-1,55 (m, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,43 (s, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 594,2 (M+H)<sup>+</sup>.

20 Пример 60

*N*-(2,2-дифтор-1-метилциклопропил)-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00381] Пример 60 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 59, путем замены примером 35c примера 49b и нагревания в микроволновом реакторе при 70°C в течение двух часов. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,52 (s, 1H), 7,2-7,3 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,73 (d, *J*=8,9 Гц, 2H), 6,30 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 3,62 (s, 3H), 1,95 (s, 6H), 1,35-1,55 (m, 11H). MS (ESI+) масса/заряд 554,2 (M+H)<sup>+</sup>.

30 Пример 61

*N*-(2,2-дифтор-1-метилциклопропил)-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло [2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00382] Пример 61 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 59, путем замены примером 43b примера 49b и нагревания в микроволновом реакторе при 70°C в течение двух часов. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,02 (d, *J*=2,5 Гц, 1H), 7,95 (d, *J*=2,5 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,70 (d, *J*=8,9 Гц, 2H), 3,62 (s, 3H), 1,93 (s, 6H), 1,45-1,55 (m, 8H), 1,43 (q, *J*=2,7 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 555,2 (M+H)<sup>+</sup>.

40 Пример 62

4-[2-(2-Хлор-4-фтор-6-метилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-*N*-(2,2-дифтор-1-метилциклопропил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло [2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00383] Пример 62 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 59, путем замены примером 51b примера 49b. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,03 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,97 (d, *J*=2,5 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,03 (dd, *J*=8,1, 3,0 Гц, 1H), 6,88-6,98 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,45-1,55 (m, 8H), 1,44 (s, 3H). MS (ESI+)



масса/заряд 575,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 63

*N*-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-[2-(2-хлор-6-метилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 63а

*N*-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-бром-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00384] Пример 63а получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 32b, путем замены 2-метилпропан-2-амина на бицикло[1.1.1]пентан-1-амин.

Пример 63b

*N*-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-метил-7-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00385] Пример 63b получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 32c, путем замены примера 32b на пример 63а.

Пример 63c

*N*-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-[2-(2-хлор-6-метилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00386] Нагревали смесь примера 29b (40 мг, 0,112 ммоль), примера 63b (47,3 мг, 0,123 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (3,80 мг, 4,15 мкмоль), трехосновного фосфата калия (71,4 мг, 0,336 ммоль) и 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадамантиана (4,39 мг, 0,015 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) и воде (0,3 мл) в микроволновом реакторе при 80°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разделяли между этилацетатом и водой, водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом и объединенные органические вещества промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Waters HSS C18, 2,1 \* 50 мм, 1,8 мкм; подвижная фаза А: вода/10 ммоль карбоната аммония, подвижная фаза В: ацетонитрил; расход: 25 мл/ мин.; градиент: от 25% В до 50% В за 5 мин., удерживание 0,5 мин.; 254 нм) с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, 0,021 ммоль, выход 18,40%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,01 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,20 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,11 (d, *J*=7,4 Гц, 1H), 7,02 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,38 (s, 1H), 2,08 (s, 6H), 2,02 (s, 3H), 1,50 (s, 6H). MS (ESI+) масса/заряд 533,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 64

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-4-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 64а

Метил-5-бром-2,4-дифторбензоат

[00387] К раствору 5-бром-2,4-дифторбензойной кислоты (400 мг, 1,688 ммоль) в метаноле (8,44 мл) добавляли тионилхлорид (0,493 мл, 6,75 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в 50 мл ледяной воды и затем разделяли с помощью этилацетата (3×30 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, гексаны) с

получением указанного в заголовке соединения (0,269 г, 1,05 ммоль, выход 62,3%).

Пример 64b

Метил-5-бром-4-(2,6-диметилфенокси)-2-фторбензоат

[00388] Перемешивали смесь карбоната цезия (1,537 г, 4,72 ммоль), 2,6-диметилфенола (0,137 г, 1,120 ммоль) и примера 64a (0,296 г, 1,179 ммоль) в диметилсульфоксиде (6 мл) при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (50 мл) и разделяли с помощью этилацетата (3×30 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (0,362 г, 1,026 ммоль, выход 87%) в виде бесцветного масла.

Пример 64c

2-(5-Бром-4-(2,6-диметилфенокси)-2-фторфенил)пропан-2-ол

[00389] Пример 64c получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 35c, путем замены примера 35b на пример 64b.

Пример 64d

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-4-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-N-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид

[00390] Пример 64d получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1m, путем замены примером 64c примера 1l. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,65 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,05-6,93 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 5,98 (d, *J*=13,2 Гц, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,31 (q, *J*=7,2 Гц, 2H), 1,98 (s, 6H), 1,50 (d, *J*=1,0 Гц, 6H), 1,12 (t, *J*=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 492,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 65

N-этил-4-[4-фтор-2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид

Пример 65a

Метил-5-бром-2-фтор-4-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)бензоат

[00391] Пример 65a получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 64b, путем замены 2,6-диметилфенола на 4-фтор-2,6-диметилфенол.

Пример 65b

2-(5-Бром-2-фтор-4-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)фенил)пропан-2-ол

[00392] Пример 65b получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 35c, путем замены примера 35b на пример 65a.

Пример 65c

N-этил-4-[4-фтор-2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид

[00393] Пример 65c получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1m, путем замены примером 65b примера 1l. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,21 (d, *J*=2,3 Гц, 1H), 8,27 (t, *J*=5,4 Гц, 1H), 7,59 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,95 (d, *J*=9,1 Гц, 2H), 6,75 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 6,01 (d, *J*=12,9 Гц, 1H), 5,22 (s, 1H), 3,26 (s, 2H), 3,20 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,42 (s, 6H), 1,05 (t, *J*=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 510,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 66

4-[5-(1,2-Дигидроксипропан-2-ил)-2-(2,6-диметилфенокси)фенил]-N-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид

## Пример 66а

2-(2-Бром-4-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)-1,3-диметилбензол

[00394] К смеси бромида метилтрифенилфосфония (3,68 г, 10,34 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (40 мл) добавляли *n*-бутиллитий в гексане (6,46 мл, 10,34 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. В смесь добавляли по каплям раствор примера 3с (3 г, 9,40 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C и обеспечивали медленное нагревание смеси до комнатной температуры в течение 16 часов. Смесь разделяли между водой (50 мл) и этилацетатом (30 мл), экстрагировали этилацетатом (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, элюирование гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (2 г, 6,30 ммоль, выход 67,1%) в виде бесцветного масла.

## Пример 66b

2-(3-Бром-4-(2,6-диметилфенокси)фенил)пропан-1,2-диол

[00395] К смеси примера 66а (0,2 г, 0,630 ммоль) в воде (10 мл) и *tert*-бутаноле (10 мл) добавляли карбонат калия (0,261 г, 1,891 ммоль), гидрат осмата калия (4,67 мг, 0,013 ммоль) и гексацианоферрат(III) калия (0,933 г, 2,84 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 48 часов. Смесь разбавляли водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,2 г, 0,199 ммоль, выход 31,6%), которое было загрязнено примером 66а. Данный материал применяли в примере 66с без дополнительной очистки.

## Пример 66с

4-[5-(1,2-Дигидроксипропан-2-ил)-2-(2,6-диметилфенокси)фенил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00396] Нагревали смесь трис(дибензилиденацетон)дипалладия (7,82 мг, 8,54 мкмоль), примера 66b (0,2 г, 0,171 ммоль), примера 1h (0,071 г, 0,205 ммоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадаммантана (4,99 мг, 0,017 ммоль) и фосфата калия (0,109 г, 0,512 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) и воде (1 мл) в микроволновом реакторе при 60°C в атмосфере азота в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через слой диатомовой земли с прополаскиванием этилацетатом (30 мл). Фильтрат промывали водой (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Waters HSS C18, 2,1 \* 50 мм, 1,8 мкм; подвижная фаза А: вода/10 ммоль карбоната аммония, подвижная фаза В: ацетонитрил; расход: 25 мл/мин.; градиент: от 25% В до 50% В за 5 мин., удерживание 0,5 мин.; 254 нм) и собранные фракции концентрировали при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (0,03 г, 0,061 ммоль, выход 35,9%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,24 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35-7,25 (m, 2H), 7,15-7,00 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 6,26 (d, J=8,2 Гц, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,50-3,20 (m, 4H), 2,00 (s, 6H), 1,39 (s, 3H), 1,16-1,05 (m, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 490,5 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 67

4-[5-(2,4-Дигидробутан-2-ил)-2-(2,6-диметилфенокси)фенил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

## Пример 67а

2-(3-Бром-4-(2,6-диметилфенокси)фенил)бут-3-ен-2-ол

[00397] К раствору примера 3с (0,5 г, 1,566 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли бромид винилмагния (1 М в тетрагидрофуране, 1,6 мл) при 0°C и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Смесь разделяли между водой и этилацетатом и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты концентрировали до сухого состояния и неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (0,2 г, 0,576 ммоль, выход 36,8%).

Пример 67b

3-(3-Бром-4-(2,6-диметилфенокси)фенил)бутан-1,3-диол

[00398] К раствору примера 67a (0,4 г, 1,152 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли боран-тетрагидрофурановый комплекс (2,304 мл, 2,304 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов. В смесь медленно добавляли 5 М раствор гидроксида натрия в воде (0,276 г, 6,91 ммоль), после чего добавляли 30% пероксид водорода (1,883 мл, 18,43 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Смесь разделяли между водой и этилацетатом, экстрагировали этилацетатом, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,4 г, выход 95%).

Пример 67с

4-[5-(2,4-Дигидроксибутан-2-ил)-2-(2,6-диметилфенокси)фенил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00399] Пример 67с получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1m, путем замены примером 67b примера 1l. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,59 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,28 (dd, *J*=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,13-6,99 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 6,40 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,67-3,49 (m, 2H), 3,40 (q, *J*=7,2 Гц, 2H), 2,0-2,1 (m, 8H), 1,56 (s, 3H), 1,21 (t, *J*=7,2 Гц, 4H). MS (ESI+) масса/заряд 504,5 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 68

4-{5-[(2*R*)-1,2-дигидроксипропан-2-ил]-2-(2,6-диметилфенокси)фенил}-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00400] Пример 68 получали в качестве первого элюируемого энантиомера при разделении двух энантиомеров примера 66с с помощью хиральной SFC-HPLC ((CO<sub>2</sub>): метанол 70%:30% (0,1% трифторуксусная кислота в качестве добавки, колонка AD-H (10 мм x 250 мм, 5 мкм). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,17 (bs, 1H), 8,28 (t, *J*=5,3 Гц, 1H), 7,45 (d, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (dd, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,05 (d, *J*=7,4 Гц, 2H), 6,98 (dd, *J*=8,5, 6,3 Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,21 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,63 (t, *J*=5,8 Гц, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,34 (m, 1H), 3,20 (dd, *J*=7,3, 5,4 Гц, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,95 (s, 6H), 1,33 (s, 3H), 1,05 (t, *J*=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 490,5 (M+H)<sup>+</sup>. Stereoхимия задавалась произвольно.

Пример 69

4-{5-[(2*S*)-1,2-дигидроксипропан-2-ил]-2-(2,6-диметилфенокси)фенил}-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00401] Пример 69 получали в качестве второго элюируемого энантиомера при разделении двух энантиомеров примера 66с с помощью хиральной SFC-HPLC ((CO<sub>2</sub>): метанол 70%:30% (0,1% трифторуксусная кислота в качестве добавки, колонка AD-H (10 мм x 250 мм, 5 мкм). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,17 (s, 1H), 8,28 (t, *J*=5,4 Гц, 1H), 7,45 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (dd, *J*=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,05 (d, *J*=7,4 Гц, 2H),

6,99 (dd,  $J=8,5, 6,3$  Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,21 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,63 (t,  $J=5,8$  Гц, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,34 (m, 1H), 3,24-3,15 (m, 1H), 1,95 (s, 6H), 1,33 (s, 3H), 1,17 (s, 1H), 1,05 (t,  $J=7,3$  Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 490,5 (M+H)<sup>+</sup>. Стереохимия задавалась произвольно.

5 Пример 70

4-{2-[2-(Дифторметил)-6-метилфенокси]-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил}-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 70а

Метил-3-бром-4-(2-формил-6-метилфенокси)бензоат

10 [00402] Пример 70а получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 35b, путем замены 2-гидрокси-3-метилбензальдегидом примера 35а.

Пример 70b

Метил-3-бром-4-(2-(дифторметил)-6-метилфенокси)бензоат

15 [00403] Обрабатывали пример 70а (0,56 г, 1,604 ммоль) в дихлорметане (20 мл) с помощью DAST (трифторид диэтиламиносеры) (0,636 мл, 4,81 ммоль) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи и обрабатывали насыщенным водным раствором карбоната натрия. Водный слой три раза экстрагировали с помощью дополнительного количества дихлорметана. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали.

20 Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с элюированием 10% этилацетатом в гептанах с получением указанного в заголовке соединения (0,52 г, 1,401 ммоль, выход 87%).

Пример 70с

25 2-(3-Бром-4-(2-(дифторметил)-6-метилфенокси)фенил)пропан-2-ол

[00404] Пример 70с получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 28d, путем замены примером 70b примера 28с.

Пример 70d

30 4-{2-[2-(Дифторметил)-6-метилфенокси]-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил}-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00405] Пример 70d получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1m, путем замены примером 70с примера 1l. <sup>1</sup>H ЯМР (501 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,22 (d,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,33 (t,  $J=5,4$  Гц, 1H), 7,54 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,50 (d,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,46 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 6,94 ( $J=57,4$  Гц, 1H), 6,84 (t,  $J=2,2$  Гц, 1H), 6,31 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,26 (qd,  $J=7,2, 5,3$  Гц, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,43 (s, 6H), 1,11 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 510,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 71

40 *N*-трет-бутил-4-{2-[2-(дифторметил)-6-метилфенокси]-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил}-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00406] Пример 71 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1m, путем замены примером 70с примера 1l и путем замены примером 32с примера 1h соответственно. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,32 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69-7,23 (m, 5H), 6,95 (d,  $J=54,8$  Гц, 1H), 6,84 (t,  $J=2,2$  Гц, 1H), 6,30 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,42 (s, 6H), 1,36 (s, 9H). MS (ESI+) масса/заряд 538,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 72

4-[2-(4-Бром-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 72а

4-(5-Ацетил-2-фторфенил)-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло  
5 [2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00407] Объединяли 3'-бром-4'-фторацетофенон (0,126 г, 0,579 ммоль), пример 1h (0,2 г, 0,579 ммоль), трис(добензилиденацетон)дипалладий(0) (0,016 г, 0,017 ммоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадамтан (0,017 г, 0,058 ммоль) и карбонат натрия (0,246 г, 2,317 ммоль) и барботировали аргоном в течение 15 минут. В то же  
10 время раствор тетрагидрофуран/вода 4:1 (6,0 мл) барботировали азотом в течение 15 минут и переносили с помощью шприца в реакционный сосуд в атмосфере аргона. Смесь перемешивали в течение 6 часов в атмосфере аргона при 60°C, охлаждали и разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия,  
15 обрабатывали 3-меркаптопропил-функционализированным силикагелем, фильтровали и концентрировали. При очистке путем растирания в смеси дихлорметан/гептаны 1:1 (5 мл) получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка (0,180 г, 85%).

Пример 72b

4-(5-Ацетил-2-(4-бром-2,6-диметилфенокси)фенил)-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-  
20 дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00408] Объединяли 4-бром-2,6-диметилфенол (0,204 г, 1,013 ммоль), пример 72а (0,18 г, 0,507 ммоль) и карбонат цезия (0,413 г, 1,266 ммоль) в диметилсульфоксиде (1,688 мл) в атмосфере аргона в закрытой пробирке и нагревали при 90°C в течение 18 часов. Смесь разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали  
25 насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. При очистке с помощью хроматографии (диоксид кремния, 3:1 этилацетат/этанол в гептанах, от 30 до 60%) получали указанное в заголовке соединение (0,12 г, 43%).

Пример 72с

30 4-[2-(4-Бром-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00409] Обрабатывали по каплям пример 72b (0,03 г, 0,056 ммоль) в тетрагидрофуране (1,119 мл) в атмосфере азота при температуре окружающей среды 1,4 М раствором бромид метилмагния в тетрагидрофуране (0,160 мл, 0,224 ммоль). Смесь перемешивали  
35 в течение 16 часов и разделяли между 5% водным раствором хлорида аммония и этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. При очистке с помощью хроматографии (диоксид кремния, от 1 до 10% метанола в дихлорметане) получали указанное в заголовке соединение (0,0018 г, 6%). <sup>1</sup>H ЯМР (500  
40 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,25 (s, 1H), 8,32 (t, J=5,3 Гц, 1H), 7,50 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,19 (d, J=0,8 Гц, 2H), 6,81 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6,30 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,97 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,24 (qd, J=7,2, 5,3 Гц, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,42 (s, 6H), 1,10 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 552 [M+H]<sup>+</sup>.

45 Пример 73

4-[2-(4-Циано-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 73а

## 4-(4-Ацетил-2-бромфенокси)-3,5-диметилбензонитрил

[00410] Объединяли 4-гидрокси-3,5-диметилбензонитрил (0,356 г, 2,419 ммоль), 3'-бром-4'-фторацетофенон (0,5 г, 2,304 ммоль) и карбонат цезия (1,126 г, 3,46 ммоль) в диметилсульфоксиде (7,68 мл) в атмосфере аргона в закрытой пробирке и нагревали при 90°C в течение 18 часов. Смесь охлаждали и разделяли между 5% водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. При очистке с помощью хроматографии (диоксид кремния, от 0 до 40% этилацетата в гептанах) получали указанное в заголовке соединение (0,3 г, 51%).

## Пример 73b

## 4-(2-Бром-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенокси)-3,5-диметилбензонитрил

[00411] Обработывали по каплям пример 73a (0,22 г, 0,639 ммоль) в тетрагидрофуране (6,39 мл) в атмосфере азота при 10°C 1,4 М раствором бромида метилмагния в тетрагидрофуране (0,913 мл, 1,278 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 часа и разделяли между 5% водным раствором хлорида аммония и этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. При очистке с помощью хроматографии (диоксид кремния, от 5 до 50% этилацетата в гептанах) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (0,21 г, 88%).

## Пример 73c

4-[2-(4-Циано-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00412] Объединяли пример 73b (0,052 г, 0,145 ммоль), пример 1h (0,05 г, 0,145 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (3,98 мг, 4,35 мкмоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадамтан (4,23 мг, 0,014 ммоль) и карбонат натрия (0,061 г, 0,579 ммоль) и барботировали аргоном в течение 15 минут. В то же время раствор тетрагидрофуран/вода 4:1 (1,5 мл) барботировали азотом в течение 15 минут и переносили с помощью шприца в реакционный сосуд в атмосфере аргона. Смесь перемешивали в течение 16 часов в атмосфере аргона при 60°C, охлаждали и разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, обрабатывали 3-меркаптопропил-функционализированным силикагелем, фильтровали и концентрировали. При очистке с помощью хроматографии (3:1 этилацетат/этанол в гептанах, от 25 до 60%) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (0,055 г, 73%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,19 (s, 1H), 8,30 (t, J=5,4 Гц, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,51 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,30 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,29 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,25-3,16 (m, 2H), 2,01 (s, 6H), 1,41 (s, 6H), 1,08 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 499 [M+H]:

## Пример 74

4-{2-[(2,4-Диметилпиридин-3-ил)окси]-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил}-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

## Пример 74a

## 1-(3-Бром-4-((2,4-диметилпиридин-3-ил)окси)фенил)этанон

[00413] Перемешивали суспензию 3'-бром-4'-фторацетофенона (1,0128 г, 4,67 ммоль), 2,4-диметилпиридин-3-ола (0,603 г, 4,90 ммоль) и карбоната цезия (2,281 г, 7,00 ммоль) в диметилсульфоксиде (15,56 мл) при приблизительно 90°C в течение ночи. Реакционную

смесь разделяли между водой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии ((этилацетат:этанол 3:1):гептаны, от 10 до 70%) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (1,1753 г, 79%).

Пример 74b

2-(3-Бром-4-((2,4-диметилпиридин-3-ил)окси)фенил)пропан-2-ол

[00414] К раствору примера 74a (1,1753 г, 3,67 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл) добавляли по каплям бромид метилмагния (4,46 мл, 6,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии ((этилацетат:этанол 3:1):гептаны, от 20 до 80%) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла, которое затвердевало с образованием белого твердого вещества при отстаивании в течение ночи (0,7518 г, 61%).

Пример 74c

4-{2-[(2,4-Диметилпиридин-3-ил)окси]-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил}-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00415] Пример 74c (0,0858 г, 61%) получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1m, путем замены примером 74b примера 1l. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,21 (s, 1H), 8,32 (t, J=5,3 Гц, 1H), 8,17 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7,52 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,32 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,16 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,83 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6,29 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,99 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,31-3,19 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,43 (s, 6H), 1,10 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 524,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 75

*N*-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 75a

Этил-6-метил-7-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксилат

[00416] Пример 75a получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1h, путем замены примером 1f примера 1g.

Пример 75b

Этил-4-(2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксилат

[00417] Колбу, в которую помещали пример 75a (3,506 г, 7,01 ммоль), карбонат цезия (3,11 г, 9,55 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (65 мг, 0,071 ммоль) и 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадаммантан (84 мг, 0,287 ммоль), закрывали и продували азотом в течение 15 минут, после чего добавляли дегазированный раствор примера 35c (2,056 г, 5,82 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/вода (40,0 мл)/(10 мл). Смесь нагревали при 60°C в течение 5 часов. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия. После фильтрации и удаления растворителя остатки хроматографировали на картридже с 80 г диоксида кремния, с элюированием этилацетатом/гептанами, от 0 до



100%, с получением 3,21 г (85%) указанного в заголовке соединения.

Пример 75с

4-(2-(4-Фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоновая кислота

5 [00418] Нагревали смесь примера 75b (3,21 г, 4,96 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (2,13 г, 50,8 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (75 мл) и воды (25 мл) при 70°C в течение 2 часов, затем охлаждали до температуры окружающей среды и pH довели pH до 2-3 с помощью 1 М HCl. Смесь разбавляли с помощью 400 мл ледяной воды, экстрагировали с помощью 2×200 мл метил-трет-бутилового эфира. Объединенные органические  
10 вещества высушивали над безводным сульфатом натрия. После фильтрации и удаления растворителя остатки хроматографировали на колонке НР с 40 г диоксида кремния с элюированием этилацетатом:этанолом 3:1/гептанами, от 10 до 100%, с получением 1,95 г (85%) указанного в заголовке соединения.

Пример 75d

15 *N*-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-(2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00419] Перемешивали смесь примера 75с (59,4 мг, 0,128 ммоль), *N*<sup>1</sup>-((этилимино) метилен)-*N*<sup>3</sup>,*N*<sup>3</sup>-диметилпропан-1,3-диамина гидрохлорида (36 мг, 0,188 ммоль), 1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ола гидрата (33 мг, 0,215 ммоль), бицикло[1.1.1]пентан-1-амина гидрохлорида (24,7 мг, 0,207 ммоль) и 4-метилморфолина (65 мкл, 0,591 ммоль) в  
20 дихлорметане (4 мл) в течение 16 часов при температуре окружающей среды. Смесь разделяли между водным раствором бикарбоната натрия и дихлорметаном. Органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остатки хроматографировали (силикагель, насыщенный аммиаком  
25 метанол/дихлорметан, от 0 до 10%) с получением указанного в заголовке соединения (0,045 г, выход 66%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,14 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,49 (d, J=2,4 Гц, 2H), 7,31-7,28 (m, 3H), 6,96 (d, J=9,1 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,29 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,96 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,42 (s, 1H), 2,02 (s, 6H), 1,93 (s, 6H), 1,42 (s, 6H). MS (ESI+) масса/заряд 530,1 (M+H)<sup>+</sup>.  
30

Пример 76

*N*-трет-бутил-4-[3-(2,6-диметилфенокси)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

35 Пример 76а

Метил-6-бром-5-(2,6-диметилфенокси)пиколинат

[00420] Пример 76а получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 35b, путем замены 2,6-диметилфенолом примера 35а и путем замены метил-6-бром-5-фторпиколинатом метил-3-бром-4-фторбензоата соответственно.

40 Пример 76b

2-(6-Бром-5-(2,6-диметилфенокси)пиридин-2-ил)пропан-2-ол

[00421] Пример 76b получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 28d, путем замены примером 76а примера 28с.

Пример 76с

45 *N*-трет-бутил-4-[3-(2,6-диметилфенокси)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00422] Пример 76с получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 37, путем замены примером 76b примера 29b. <sup>1</sup>H ЯМР (501 МГц,

DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,23 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,32 (t, J=5,3 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66-7,57 (m, 2H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,45 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,22 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,16 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,10 (dd, J=8,4, 6,4 Гц, 1H), 6,74 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,48 (s, 6H), 1,37 (s, 9H). MS (ESI+) масса/заряд 503,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 77

4-[3-(2,6-Диметилфенокси)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00423] Соль трифторуксусной кислоты примера 77 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1m, путем замены примером 76b примера 1l. <sup>1</sup>H ЯМР (501 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,23 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,32 (t, J=5,3 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66-7,57 (m, 2H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,45 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,22 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,16 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,10 (dd, J=8,4, 6,4 Гц, 1H), 6,74 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,27 (qd, J=7,2, 5,2 Гц, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,48 (s, 6H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 475,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 78

*N*-этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(1-фтор-2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 78а

2-(5-Бром-6-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)пиридин-3-ил)-1-фторпропан-2-ол  
[00424] Нагревали раствор примера 43b (0,200 г, 0,565 ммоль) и 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-диазабицикло[2.2.2]октан-1,4-диия тетрафторборат (0,231 г, 0,652 ммоль) в безводном ацетонитриле (6 мл) при 82°C в закрытом сосуде в течение 68 часов. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и дихлорметаном, каждого по 50 мл. Органические вещества дважды промывали водой, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии (диоксид кремния, этилацетат/гептаны, от 0 до 50%) с получением указанного в заголовке соединения (0,052 г, 25%).

Пример 78b

*N*-этил-4-(2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(1-фтор-2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00425] Пример 78b получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1m, путем замены примером 78а примера 1l. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,06 (s, 1H), 8,33 (t, J=5,4 Гц, 1H), 8,11 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,96 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,91 (d, J=9,1 Гц, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,48 (d, J=2,0 Гц, 3H), 1,10 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд=511,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 79

*N*-этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 79а

5-Бром-6-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)никотиновая кислота

[00426] Пример 79а получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 3а, путем замены метил-5-бром-6-хлорникотинатом метил-3-бром-4-фторбензоата и путем замены примером 35а 2,6-диметилфенола соответственно.

Пример 79b

5-Бром-6-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-*N*-метокси-*N*-метилникотинамид  
 [00427] Пример 79b получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1j, путем замены примером 79a примера 1i.

Пример 79c

1-(5-Бром-6-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)пиридин-3-ил)этанон  
 [00428] Пример 79c получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1k, путем замены примером 79b примера 1j.

Пример 79d

2-(5-Бром-6-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)пиридин-3-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол  
 [00429] Обработывали раствор примера 79c (0,585 г, 1,730 ммоль) и фторида цезия (0,284 г, 1,870 ммоль) в тетрагидрофуране (12,00 мл) раствором триметил(трифторметил)силана (2,0 М в тетрагидрофуране, 1,2 мл, 2,400 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов и разделяли между этилацетатом и водой. Органические вещества высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, этилацетат/гептаны, от 0 до 50%) с получением указанного в заголовке соединения (0,132 г, 19%).

Пример 79e

*N*-этил-4-(2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид  
 [00430] Пример 79e получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1m, путем замены примером 79d примера 1l. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,33 (s, 1H), 8,33 (t, J=5,4 Гц, 1H), 8,22 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,04 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,92 (d, J=9,1 Гц, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,73 (s, 3H), 1,10 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 547,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 80

*N*-этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид  
 [00431] Перемешивали раствор примера 79a (0,488 г, 1,435 ммоль) и ди(1*H*-имидазол-1-ил)метанона (0,282 г, 1,739 ммоль) в дихлорметане (10 мл) в течение ночи при температуре окружающей среды. Смесь разделяли между буферным раствором с pH 7 и дихлорметаном. Органические вещества высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 0,551 г (98%) указанного в заголовке соединения.

Пример 80b

2-(5-Бром-6-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)пиридин-3-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол  
 [00432] Обработывали раствор примера 80a (0,551 г, 1,412 ммоль) и фторида цезия (0,436 г, 2,87 ммоль) в тетрагидрофуране (12,00 мл) раствором триметил(трифторметил)силана, 2,0 М в тетрагидрофуране (2,118 мл, 4,24 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 90 минут и разделяли между этилацетатом и водой. Органические вещества высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток хроматографировали на картридже с 40 г диоксида кремния с элюированием этилацетатом/гептанами от 0 до 50% с получением 0,618 г (95%) указанного в заголовке соединения.

## Пример 80с

*N*-этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00433] Пример 80с получали в соответствии с процедурой, которую применяли для

5 получения примера 1m, путем замены примером 80b примера 1l. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,38 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,34 (t, J=5,4 Гц, 1H), 8,32 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,08 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,94 (d, J=9,1 Гц, 2H), 6,80 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,10 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI) масса/заряд 601,1 (M+H)<sup>+</sup>.

## 10 Пример 81

*N*-этил-4-[2-(2-фтор-6-метилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

## Пример 81а

Метил-3-бром-4-(2-фтор-6-метилфенокси)бензоат

15 [00434] Пример 81а получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 35b, путем замены 2-метил-6-фторфенолом примера 35а.

## Пример 81b

[00435] Пример 81b получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 28d, путем замены примером 81а примера 28с.

## 20 Пример 81с

*N*-этил-4-[2-(2-фтор-6-метилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00436] Пример 81с получали в соответствии с процедурой, которую применяли для

25 получения примера 1m, путем замены примером 81b примера 1l. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,18 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (t, J=5,3 Гц, 1H), 7,49 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,39-7,24 (m, 2H), 7,19-7,03 (m, 2H), 6,82 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,42 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,23 (qd, J=7,2, 5,2 Гц, 4H), 2,09 (s, 3H), 1,41 (s, 6H), 1,08 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 478,1 (M+H)<sup>+</sup>.

## 30 Пример 82

*N*-(*d*<sub>5</sub>)-этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00437] В колбу помещали пример 75с (103 мг, 0,222 ммоль), *N*<sup>l</sup>-((этилимино)

35 метилен)-*N*<sup>3</sup>,*N*<sup>3</sup>-диметилпропан-1,3-диамина гидрохлорид (51 мг, 0,266 ммоль), 1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ола гидрат (41 мг, 0,268 ммоль) и 4-метилморфолин (100 мкл, 0,910 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл). Колбу оснащали холодильником с сухим льдом и охлаждали на бане со льдом/водой. Этиламин-*d*<sub>5</sub> (1,3 г, 25,9 ммоль) подавали из газового баллона в реакционный сосуд. Обеспечивали нагревание смеси до температуры

40 окружающей среды при перемешивании в течение ночи. Смесь разделяли между этилацетатом и водным раствором бикарбоната натрия и органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток хроматографировали на картридже с 4 г диоксида кремния с элюированием смесью 3:1 этилацетат:этанол/гептанами, от 10 до 100%, с получением 12 мг (11%)

45 указанного в заголовке соединения. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,21 (s, 1H), 8,32 (t, J=5,4 Гц, 1H), 7,51 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,37-7,21 (m, 2H), 6,96 (d, J=9,0 Гц, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,29 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,96 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,00 (s, 6H), 1,42 (s, 6H). MS (ESI+), масса/

заряд=497,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 83

*N*-этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(1-фтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 83а

2-(3-Бром-4-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)фенил)-1-фторпропан-2-ол

[00438] Пример 83а получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 78а, путем замены примером 35с примера 43b.

Пример 83b

*N*-этил-4-(2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(1-фтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00439] Пример 83b получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1m, путем замены примером 83а примера 1l. <sup>1</sup>H ЯМР (501 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,21 (s, 1H), 8,32 (t, J=5,4 Гц, 1H), 7,53 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,97 (d, J=9,1 Гц, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,33 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 2,00 (s, 6H), 1,45 (d, J=2,0 Гц, 3H), 1,10 (t, J=7,2 Гц, 3H).

MS (ESI+) масса/заряд 510,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 84

4-[2-(4-Хлор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 84а

Метил-3-бром-4-(4-хлор-2,6-диметилфенокси)бензоат

[00440] Объединяли 4-хлор-2,6-диметилфенол (0,672 г, 4,29 ммоль), метил-3-бром-4-фторбензоат (1,0 г, 4,29 ммоль) и карбонат цезия (2,097 г, 6,44 ммоль) в диметилсульфоксиде (4,29 мл) в атмосфере аргона в закрытой пробирке и нагревали при 80°C в течение 3 часов. Смесь разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. При очистке с помощью хроматографии (диоксид кремния, от 0 до 30% этилацетата в гептанах) получали указанное в заголовке соединение (1,57 г, 93%).

Пример 84b

2-(3-Бром-4-(4-хлор-2,6-диметилфенокси)фенил)пропан-2-ол

[00441] К раствору примера 84а (0,4 г, 1,082 ммоль) в тетрагидрофуране (5,41 мл) в атмосфере азота при 23°C добавляли по каплям хлорид метилмагния (1,082 мл, 3,25 ммоль, 3,0 М в диэтиловом эфире). Смесь перемешивали в течение 2 часов при температуре окружающей среды, выливали в 5% водный раствор хлорида аммония и разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. При очистке полученного остатка с помощью хроматографии (силикагель, от 0 до 60% этилацетата в гептанах) получали указанное в заголовке соединение (0,376 г, 81%).

Пример 84с

4-[2-(4-Хлор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00442] Объединяли пример 1h (0,05 г, 0,145 ммоль), пример 84b (0,054 г, 0,145 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (3,98 мг, 4,35 мкмоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадамтан (4,23 мг, 0,014 ммоль) и карбонат натрия (0,061

г, 0,579 ммоль) и барботировали аргоном в течение 15 минут. В то же время раствор тетрагидрофуран/вода 4:1 (2,0 мл) барботировали азотом в течение 15 минут и переносили с помощью шприца в реакционный сосуд в атмосфере аргона. Смесь перемешивали в течение 16 часов в атмосфере аргона при 60°C, охлаждали и разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, обрабатывали 3-меркаптопропил-функционализированным силикагелем, фильтровали и концентрировали. При очистке полученного остатка с помощью хроматографии (диоксид кремния, 3:1 этилацетат/этанол в гептанах, от 25 до 60%) получали указанное в заголовке соединение (0,020 г, 25%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,25 (s, 1H), 8,32 (t, J=5,3 Гц, 1H), 7,50 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,19 (d, J=0,8 Гц, 2H), 6,81 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6,30 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,97 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,24 (qd, J=7,2, 5,3 Гц, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,42 (s, 6H), 1,10 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 508 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Пример 85

*N*-этил-4-{5-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[4-(метансульфонил)-2,6-диметилфенокси]фенил}-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 85а

Метил-3-бром-4-(2,6-диметил-4-(метилсульфонил)фенокси)бензоат

20 [00443] Объединяли 2,6-диметил-4-(метилсульфонил)фенол (0,307 г, 1,533 ммоль), метил-3-бром-4-фторбензоат (0,375 г, 1,609 ммоль) и карбонат цезия (0,749 г, 2,299 ммоль) в диметилсульфоксиде (1,533 мл) в атмосфере аргона в закрытой пробирке и нагревали при 100°C в течение 24 часов. Смесь разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. При очистке полученного остатка с помощью хроматографии (диоксид кремния, 3:1 этилацетат/этанол в гептанах, от 20 до 40%) получали материал, который характеризовался чистотой 80-90%. Данный материал растирали в этилацетате/гептане 1:1 с получением указанного в заголовке соединения (0,29 г, 44%).

30 Пример 85b

2-(3-Бром-4-(2,6-диметил-4-(метилсульфонил)фенокси)фенил)пропан-2-ол

35 [00444] К раствору примера 85а (0,289 г, 0,699 ммоль) в тетрагидрофуране (3,50 мл) в атмосфере азота при температуре окружающей среды добавляли по каплям хлорид метилмагния (0,699 мл, 2,098 ммоль, 3,0 М в тетрагидрофуране). Смесь перемешивали в течение 2 часов при температуре окружающей среды, выливали в 5% водный раствор хлорида аммония и разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. При очистке полученного остатка с помощью хроматографии (силикагель, от 0 до 50% этилацетата в гептанах) получали указанное в заголовке соединение в виде клейкого белого твердого вещества (0,162 г, 47%).

Пример 85с

*N*-этил-4-{5-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[4-(метансульфонил)-2,6-диметилфенокси]фенил}-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

45 [00445] Объединяли пример 1h (0,05 г, 0,145 ммоль), пример 85b (0,060 г, 0,145 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (3,98 мг, 4,35 мкмоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадамantan (4,23 мг, 0,014 ммоль) и карбонат натрия (0,061 г, 0,579 ммоль) и барботировали аргоном в течение 15 минут. В то же время раствор

тетрагидрофуран/вода 4:1 (2,0 мл) барботировали азотом в течение 15 минут и переносили с помощью шприца в реакционный сосуд в атмосфере аргона. Смесь перемешивали в течение 16 часов в атмосфере аргона при 60°C, охлаждали до температуры окружающей среды и разделяли между этилацетатом и водой.

- 5 Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, обрабатывали 3-меркаптопропил-функционализированным силикагелем, фильтровали и концентрировали. При очистке с помощью хроматографии (диоксид кремния, 3:1 этилацетат/этанол в гептанах, от 25 до 60%) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества
- 10 (0,070 г, 82%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,20 (s, 1H), 8,31 (t, J=5,3 Гц, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,52 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,30 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 6,82 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,31 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,25-3,18 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,41 (s, 6H), 1,08 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 552 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Пример 86

*N*-этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 86а

3-Бром-4-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)бензойная кислота

- 20 [00446] Перемешивали раствор примера 35b (2,0 г, 5,66 ммоль) и гидрата гидроксида лития (0,951 г, 22,65 ммоль) в смеси метанола (3,79 мл), тетрагидрофурана (3,79 мл) и воды (1,897 мл) в течение 90 минут. Смесь концентрировали, затем разбавляли с помощью 15 мл воды и подкисляли до pH 2 с помощью 2 М HCl. Осадок высушивали в вакуумной печи с получением 1,77 г (92%) указанного в заголовке соединения.

25 Пример 86b

3-Бром-4-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-*N*-метокси-*N*-метилбензамид

[00447] Пример 86b получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1j, путем замены примером 86а примера 1i.

Пример 86с

30 1-(3-Бром-4-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)фенил)этанон

[00448] Пример 86с получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1k, путем замены примером 86b примера 1j.

Пример 86d

2-(3-Бром-4-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)фенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол

- 35 [00449] Пример 86d получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 79d, путем замены примером 86с примера 79с.

Пример 86е

*N*-этил-4-(2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

- 40 [00450] Пример 86е получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1m, путем замены примером 86d примера 1l. <sup>1</sup>H ЯМР (501 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,12 (s, 1H), 8,34 (t, J=5,4 Гц, 1H), 7,62 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,98 (d, J=9,0 Гц, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,40 (d, J=8,7 Гц, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,25 (qd, J=7,2, 5,3 Гц, 2H), 2,00 (s, 6H), 1,68 (s, 3H), 1,10 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI) МАССА/ЗАРЯД 544,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 87

*N*-*трет*-бутил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(1-фтор-2-гидроксипропан-2-ил)

фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид  
 [00451] Объединяли пример 32с (0,05 г, 0,134 ммоль), пример 83а (0,050 г, 0,134 ммоль),  
 трис(добензилиденацетон)дипалладий(0) (3,68 мг, 4,02 мкмоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-  
 фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадамantan (3,92 мг, 0,013 ммоль) и карбонат натрия (0,057  
 5 г, 0,536 ммоль) и барботировали аргоном в течение 15 минут. В то же время раствор  
 тетрагидрофуран/вода 4:1 (2,0 мл) барботировали азотом в течение 15 минут и  
 переносили с помощью шприца в реакционный сосуд в атмосфере аргона. Смесь  
 перемешивали в течение 3 часов в атмосфере аргона при 60°C, охлаждали и разделяли  
 между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным водным  
 10 раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия,  
 обрабатывали 3-меркаптопропил-функционализированным силикагелем, фильтровали  
 и концентрировали. При очистке полученного остатка с помощью хроматографии  
 (диоксид кремния, 3:1 этилацетат/этанол в гептанах, от 25 до 60%) получали указанное  
 в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (0,0491 г, 62%). <sup>1</sup>H ЯМР (400  
 15 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,32 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,52 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,36-7,27 (m, 2H), 6,95  
 (d, J=9,1 Гц, 2H), 6,80 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,31 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,42-4,34 (m, 1H),  
 4,29-4,23 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 1,98 (s, 6H), 1,43 (d, J=2,0 Гц, 3H), 1,33 (s, 9H). MS (ESI+)  
 масса/заряд 538 [M+H].

Пример 88

4-[2-(4-Хлор-2,6-диметилфенокси)-5-(1-фтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-*N*-этил-  
 6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 88а

2-(3-Бром-4-(4-хлор-2,6-диметилфенокси)фенил)-1-фторпропан-2-ол

[00452] Нагревали раствор примера 84b (0,3 г, 0,812 ммоль) и 1-(хлорметил)-4-фтор-  
 25 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан-1,4-дииа тетрафторборат (0,316 г, 0,893 ммоль) в  
 ацетонитриле (8,12 мл) в атмосфере аргона в закрытой пробирке при 80°C в течение 30  
 минут. Реакционную смесь охлаждали и разделяли между этилацетатом и 5% водным  
 30 раствором бикарбоната натрия. Органический слой промывали насыщенным водным  
 раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали  
 и концентрировали. При очистке с помощью хроматографии (диоксид кремния, от 5  
 до 35% этилацетата в гептанах) получали указанное в заголовке соединение в виде  
 вязкого масла, которое затвердевало при отстаивании (0,2 г, 64%).

Пример 88b

4-[2-(4-Хлор-2,6-диметилфенокси)-5-(1-фтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-*N*-этил-  
 6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00453] Объединяли пример 1h (0,05 г, 0,145 ммоль), пример 88а (0,056 г, 0,145 ммоль),  
 трис(добензилиденацетон)дипалладий(0) (3,98 мг, 4,35 мкмоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-  
 фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадамantan (4,23 мг, 0,014 ммоль) и карбонат натрия (0,061  
 40 г, 0,579 ммоль) и барботировали аргоном в течение 15 минут. В то же время раствор  
 тетрагидрофуран/вода 4:1 (2,0 мл) барботировали азотом в течение 15 минут и  
 переносили с помощью шприца в реакционный сосуд в атмосфере аргона. Смесь  
 перемешивали в течение 18 часов в атмосфере аргона при 60°C, охлаждали и разделяли  
 между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным водным  
 45 раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия,  
 обрабатывали 3-меркаптопропил-функционализированным силикагелем, фильтровали  
 и концентрировали. При очистке полученного остатка с помощью хроматографии  
 (диоксид кремния, 3:1 этилацетат/этанол в гептанах, от 25 до 60%) получали указанное



в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (0,06 г, 79%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,25 (s, 1H), 8,38-8,30 (m, 1H), 7,55 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,36 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,23 (t, J=0,8 Гц, 2H), 6,84 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,37 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,44-4,38 (m, 1H), 4,35-4,28 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,27 (qd, J=7,2, 5,3 Гц, 2H), 2,01 (s, 6H), 1,47 (d, J=2,0 Гц, 3H), 1,12 (t, J=7,3 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 526 [M+H] $^+$ :

Пример 89

4-[2-(2,4-Дифторфенил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 89а

Метил-5-хлор-6-(2,4-дифторфенил)никотинат

[00454] Продували 2-(2,4-дифторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,0095 г, 4,21 ммоль), метил-5,6-дихлорникотинат (0,953 г, 4,63 ммоль), карбонат натрия (1,560 г, 14,72 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,193 г, 0,210 ммоль) и 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадамтан (0,209 г, 0,715 ммоль) потоком азота в течение 1 часа. Добавляли дегазированный тетрагидрофуран (11,21 мл) и воду (2,80 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 6 часов.

Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (от 10% этилацетат:гептаны до 50% этилацетат:гептаны за 20 минут). Собранные фракции концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (100%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  за 15 минут) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,8605 г, выход 72%).

Пример 89b

2-(5-Хлор-6-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пропан-2-ол

[00455] К раствору примера 89а (0,2061 г, 0,727 ммоль) в тетрагидрофуране (4,38 мл) добавляли по каплям бромид метилмагния (1,557 мл, 2,180 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение приблизительно 3 часов.

Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали.

Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (этилацетат/гептаны, от 20 до 60%) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла, которое затвердевало с образованием белого твердого вещества при отстаивании в течение ночи (0,1817 г, выход 88%).

Пример 89с

4-[2-(2,4-Дифторфенил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00456] Пример 89с (0,0319 г, 22%) получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1m, путем замены примером 89b примера 11.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,29-12,15 (m, 1H), 8,81 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,30-8,23 (m, 1H), 7,95 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,54-7,45 (m, 1H), 7,13-7,01 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,52 (d, J=1,7 Гц, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,24 (qd, J=7,2, 5,3 Гц, 2H), 1,56 (s, 6H), 1,11 (t, J=7,2 Гц, 3H).

MS (ESI+) масса/заряд 467,2 (M+H) $^+$ .

Пример 90

*N*-трет-бутил-4-{5-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[4-(метансульфонил)-2,6-

диметилфенокси]фенил}-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00457] Объединяли пример 32с (0,04 г, 0,107 ммоль), пример 85b (0,044 г, 0,107 ммоль), трис(добензилиденацетон)дипалладий(0) (2,94 мг, 3,21 мкмоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадамantan (3,13 мг, 10,72 мкмоль) и карбонат натрия (0,045 г, 0,429 ммоль) и барботировали аргоном в течение 15 минут. В то же время раствор тетрагидрофуран/вода 4:1 (1,4 мл) барботировали азотом в течение 15 минут и переносили с помощью шприца в реакционный сосуд в атмосфере аргона. Смесь перемешивали в течение 4 часов в атмосфере аргона при 60°C, охлаждали и разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, обрабатывали 3-меркаптопропил-функционализированным силикагелем, фильтровали и концентрировали. При очистке остатка с помощью хроматографии (диоксид кремния, 3:1 этилацетат/этанол в гептанах, от 25 до 60%) получали указанное в заголовке соединение (0,056 г, 88%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,34 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,54 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (dd, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 6,84 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,32 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,01 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,43 (s, 6H), 1,35 (s, 9H). MS (ESI+) масса/заряд 580 [M+H]<sup>+</sup>:

20 Пример 91

*N*-этил-4-[2-(3-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 91a

Метил-6-(3-амино-2,6-диметилфенокси)-5-бромникотинат

25 [00458] Перемешивали смесь метил-5-бром-6-фторникотината (900 мг, 3,85 ммоль), примера 99d (528 мг, 3,85 ммоль) и карбоната цезия (2506 мг, 7,69 ммоль) в диметилсульфоксиде (12 мл) при 65°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разделяли между водой (80 мл) и этилацетатом (150 мл). Водный слой еще раз экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, от 20 до 50% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (365 мг, 0,831 ммоль, выход 21,62%).

Пример 91b

35 Метил-5-бром-6-(3-фтор-2,6-диметилфенокси)никотинат

[00459] Пример 91b получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 104a, путем замены примером 91a примера 99e.

Пример 91c

2-(5-Бром-6-(3-фтор-2,6-диметилфенокси)пиридин-3-ил)пропан-2-ол

40 [00460] Пример 91c получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 28d, путем замены примером 91b примера 28c.

Пример 91d

*N*-этил-4-[2-(3-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

45 [00461] Пример 91d получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1m, путем замены примером 91c примера 1l. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,14 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,06 (d, J=7,0 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,87 (t, J=8,8 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,43 (d, J=6,9 Гц, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,61 (s, 6H),

1,24 (t, J=6,9 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 493 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 92

*N*-трет-бутил-4-{5-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[4-(метансульфонил)-2,6-  
5 диметилфенокси]пиридин-3-ил}-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-  
2-карбоксамид

Пример 92а

Метил-5-бром-6-(2,6-диметил-4-(метилсульфонил)фенокси)никотинат

10 [00462] Объединяли 2,6-диметил-4-(метилсульфонил)фенол (0,420 г, 2,096 ммоль),  
метил-5-бром-6-хлорникотинат (0,5 г, 1,996 ммоль) и карбонат цезия (0,976 г, 2,99 ммоль)  
в диметилсульфоксиде (4,0 мл) в атмосфере аргона в закрытой пробирке и перемешивали  
при 80°C в течение 4 часов. Смесь охлаждали, разбавляли с помощью 100 мл воды и  
перемешивали в течение 15 минут. Твердое вещество собирали с помощью фильтрации  
и высушивали до постоянной массы с получением указанного в заголовке соединения  
15 в виде желтовато-коричневого твердого вещества (0,62 г, 75%).

Пример 92b

2-(5-Бром-6-(2,6-диметил-4-(метилсульфонил)фенокси)пиридин-3-ил)пропан-2-ол

20 [00463] К раствору примера 92а (0,62 г, 1,497 ммоль) в тетрагидрофуране (7,48 мл) в  
атмосфере азота при температуре окружающей среды добавляли по каплям хлорид  
метилмагния (1,497 мл, 4,49 ммоль, 3,0 М в тетрагидрофуране). Смесь перемешивали  
в течение 2 часов при температуре окружающей среды, выливали в 5% водный раствор  
хлорида аммония и разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой  
промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над  
безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. При очистке остатка  
с помощью хроматографии (силикагель, от 0 до 50% этилацетата в гептанах) получали  
25 указанное в заголовке соединение 1 (0,17 г, 27%).

Пример 92с

*N*-трет-бутил-4-{5-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[4-(метансульфонил)-2,6-  
30 диметилфенокси]пиридин-3-ил}-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-  
2-карбоксамид

35 [00464] Объединяли пример 32с (0,045 г, 0,121 ммоль), пример 92b (0,05 г, 0,121 ммоль),  
трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (3,32 мг, 3,62 мкмоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-  
фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадамantan (3,53 мг, 0,012 ммоль) и карбонат натрия (0,051  
г, 0,483 ммоль) и барботировали аргоном в течение 15 минут. В то же время раствор  
тетрагидрофуран/вода 4:1 (1,8 мл) барботировали азотом в течение 15 минут и  
35 переносили с помощью шприца в реакционный сосуд в атмосфере аргона. Смесь  
перемешивали в течение 4 часов в атмосфере аргона при 60°C, охлаждали и разделяли  
между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным водным  
раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия,  
обрабатывали 3-меркаптопропил-функционализированным силикагелем, фильтровали  
40 и концентрировали. При очистке с помощью хроматографии (диоксид кремния, 3:1  
этилацетат/этанол в гептанах, от 25 до 60%) получали указанное в заголовке соединение  
(0,065 г, 90%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,42 (s, 1H), 8,07 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,97 (d,  
J=2,4 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 6,85 (d, J=1,9 Гц, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,58  
45 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,44 (s, 6H), 1,34 (s, 9H). MS (ESI+) масса/заряд 581 [M+  
H]<sup>+</sup>:

Пример 93

*N*-этил-4-{5-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[4-(метансульфонил)-2,6-диметилфенокси]

пиридин-3-ил}-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид  
 [00465] Объединяли пример 1h (0,042 г, 0,121 ммоль), пример 92b (0,05 г, 0,121 ммоль),  
 трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (3,32 мг, 3,62 мкмоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-  
 фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадамтан (3,53 мг, 0,012 ммоль) и карбонат натрия (0,051  
 5 г, 0,483 ммоль) и барботировали аргоном в течение 15 минут. В то же время раствор  
 тетрагидрофуран/вода 4:1 (2,0 мл) барботировали азотом в течение 15 минут и  
 переносили с помощью шприца в реакционный сосуд в атмосфере аргона. Смесь  
 перемешивали в течение 4 часов в атмосфере аргона при 60°C, охлаждали и разделяли  
 10 между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным водным  
 раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия,  
 обрабатывали 3-меркаптопропил-функционализированным силикагелем, фильтровали  
 и концентрировали. При очистке остатка с помощью хроматографии (диоксид кремния,  
 3:1 этилацетат/этанол в гептанах, от 25 до 60%) получали указанное в заголовке  
 15 соединение в виде белого твердого вещества (0,060, 87%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  
 δ 12,35-12,26 (m, 1H), 8,31 (t, J=5,3 Гц, 1H), 8,08 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,96 (d, J=2,4 Гц, 1H),  
 7,63 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 6,84 (d, J=1,8 Гц, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,27-3,19 (m, 2H),  
 3,16 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,45 (s, 6H), 1,09 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 553 [M+  
 H]<sup>+</sup>.

20 Пример 94

4-[2-(4-Хлор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-*N*-этил-  
 6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 94а

Метил-5-бром-6-(4-хлор-2,6-диметилфенокси)никотинат

25 [00466] Объединяли метил-5-бром-6-хлорникотинат (1,50 г, 6,00 ммоль), 4-хлор-2,6-  
 диметилфенол (0,940 г, 6,00 ммоль) и карбонат цезия (2,93 г, 9,00 ммоль) в  
 диметилсульфоксиде (6 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 2 часов,  
 охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой. Полученный  
 осадок собирали с помощью фильтрации, промывали водой и высушивали с получением  
 30 указанного в заголовке соединения (2,01 г, 90%).

Пример 94b

2-(5-Бром-6-(4-хлор-2,6-диметилфенокси)пиридин-3-ил)пропан-2-ол

35 [00467] К раствору примера 94а (2,00 г, 5,40 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл)  
 добавляли 3 М раствор хлорида метилмагния в тетрагидрофуране (5,40 мл, 16,2 ммоль)  
 при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в  
 течение 2 часов, осторожно обрабатывали 5% водным раствором хлорида аммония и  
 разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным  
 водным раствором хлорида натрия, высушивали с помощью безводного сульфата  
 натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-  
 40 хроматографии (силикагель, от 20 до 40% этилацетата в гептанах) с получением  
 указанного в заголовке соединения (1,01 г, 51%).

Пример 94с

4-[2-(4-Хлор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-*N*-этил-  
 6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

45 [00468] Пример 94с (38 мг, 75%) получали в соответствии с процедурой, которую  
 применяли для получения примера 1m, путем замены примером 94b примера 1l. <sup>1</sup>H  
 ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,30 (s, 1H), 8,33 (t, J=5,4 Гц, 1H), 8,09 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,94  
 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,30-3,20

(m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,46 (s, 6H), 1,10 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 509 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 95

*N*-трет-бутил-4-[2-(4-хлор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00469] Пример 95 (47 мг, 88%) получали в соответствии с процедурой, которую

применяли для получения примера 37, путем замены примером 94b примера 29b. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,41 (s, 1H), 8,08 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,94 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,84 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 1,97 (s, 6H),

1,46 (s, 6H), 1,35 (s, 9H). MS (ESI+) масса/заряд 537 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 96

*N*-этил-4-[3-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 96a

Метил-6-бром-5-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)пиколинат

[00470] Пример 96a получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 35b, путем замены метил-6-бром-5-фторпиколинатом метил-3-бром-4-фторбензоата.

Пример 96b

2-(6-Бром-5-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)пиридин-2-ил)пропан-2-ол

[00471] Пример 96b получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 28d, путем замены примером 96a примера 28c.

Пример 96c

*N*-этил-4-[3-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00472] Соль трифторуксусной кислоты примера 96c получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1m, путем замены примером

96b примера 1l. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,23 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,31 (t,  $J=5,3$  Гц,

1H), 7,79 (s, 1H), 7,46 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,19 (d,  $J=2,2$  Гц, 1H), 7,03 (d,  $J=9,1$  Гц, 2H), 6,78 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,27 (qd,  $J=7,2, 5,1$  Гц, 2H), 2,02 (s, 6H), 1,47 (s, 6H), 1,12 (t,  $J=7,2$

Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 493,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 97

*N*-трет-бутил-4-[3-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00473] Соль трифторуксусной кислоты примера 97 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 37, путем замены примером 96b примера 29b. Неочищенный продукт очищали с помощью HPLC (колонка C18,

CH<sub>3</sub>CN/вода (0,1% трифторуксусная кислота)). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,39 (s,

1H), 7,84 (dd,  $J=16,6, 2,7$  Гц, 1H), 7,53-7,36 (m, 1H), 7,22 (t,  $J=2,5$  Гц, 1H), 7,03 (dd,  $J=9,2, 2,7$  Гц, 1H), 6,87-6,71 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,02 (s, 6H), 1,48 (s, 6H), 1,36 (s, 9H). MS (ESI+)

масса/заряд 521,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 98

4-{2-[2-(Дифторметил)-4-фтор-6-метилфенокси]-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил}-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 98a

2-(Диметоксиметил)-4-фтор-6-метилфенол

[00474] Обрабатывали раствор 5-фтор-2-гидрокси-3-метилбензальдегида (0,38 г, 2,47 ммоль) в метаноле (12,4 мл) при 0°C в атмосфере азота хлоридом титана(IV) (60 мкл, 0,06 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 20 минут. Добавляли триэтиламин (100 мкл, 0,72 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа.

5 Обеспечивали постепенное повышение температуры до 10°C при перемешивании в течение еще 4,5 часа. Затем реакционную смесь разделяли между этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,339 г, выход 62%, чистота 90%).

10 Пример 98b

Метил-3-бром-4-(2-(диметоксиметил)-4-фтор-6-метилфеноксид)бензоат

[00475] Пример 98b получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 35b, путем замены примером 98a примера 35a. Смесь нагревали в течение 5 часов вместо 2 часов.

15 Пример 98c

Метил-3-бром-4-(4-фтор-2-формил-6-метилфеноксид)бензоат

[00476] Обрабатывали раствор примера 98b (0,29 г, 0,7 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) раствором хлороводорода (2 М водный раствор, 0,35 мл, 0,7 ммоль) и перемешивали при 50°C в течение 1,25 часа. Затем реакционную смесь охлаждали до 20 температуры окружающей среды, нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия, разделяли между этилацетатом и водой, промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,251 г, 98%).

Пример 98d

25 Метил-3-бром-4-(2-(дифторметил)-4-фтор-6-метилфеноксид)бензоат

[00477] Добавляли по каплям раствор примера 98c (0,25 г, 0,68 ммоль) в дихлорметане (5 мл) к раствору трифторида диэтиламиносеры (0,25 мл, 1,9 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 1 часа и затем при температуре окружающей среды в течение 3,5 часа. Реакционную смесь осторожно 30 гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором. Водные слои объединяли и экстрагировали дихлорметаном (2×40 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка Biotage KP-Sil Snap с 50 г силикагеля, от 0 до 12% 35 этилацетата в гептанах) с получением указанного в заголовке соединения (0,26 г, 97%).

Пример 98e

2-(3-Бром-4-(2-(дифторметил)-4-фтор-6-метилфеноксид)фенил)пропан-2-ол

[00478] Пример 98e получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 35c, путем замены примером 98d примера 35b. Реакционную смесь 40 перемешивали в течение ночи вместо 30 минут.

Пример 98f

4-{2-[2-(Дифторметил)-4-фтор-6-метилфеноксид]-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил}-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00479] Пример 98f получали в соответствии с процедурой, которую применяли для 45 получения примера 1m, путем замены примером 98e примера 1l. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи вместо 3 часов. <sup>1</sup>H ЯМР (501 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,23 (s, 1H), 8,34 (t, J=5,4 Гц, 1H), 7,55 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,36 (m, 3H), 6,95 (t, J=54,1 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,37 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,03 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,27 (qd, J=7,2, 5,7 Гц, 2H), 1,92 (s,

3H), 1,45 (s, 6H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 528,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 99

4-[2-(3-Хлор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 99а

2,6-Диметилфенилацетат

[00480] К раствору 2,6-диметилфенола (10 г, 82 ммоль) в уксусном ангидриде (30 мл) добавляли 4 капли концентрированной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> при 0°C и реакционную смесь

перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Затем добавляли ледяную воду и продукт экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (3×30 мл) и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (17,6 г, 77 ммоль, выход 94%).

Пример 99b

2,6-Диметил-3-нитрофенилацетат

[00481] К раствору примера 99а (17,6 г, 77 ммоль) в уксусном ангидриде (10 мл) добавляли по каплям суспензию тригидрата нитрата двухвалентной меди (51,9 г, 215 ммоль) в уксусном ангидриде (10 мл) со скоростью, при которой поддерживалась внутренняя температура ниже 10°C. После завершения добавления смесь перемешивали при данной температуре в течение 20 минут, затем нагревали до 40°C и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и продукт экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали раствором карбоната натрия (3×30 мл) и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, (17,8 г, 55,7 ммоль, выход 72,6%) в виде бесцветного масла.

Пример 99с

2,6-Диметил-3-нитрофенол

[00482] К раствору гидроксида натрия (1,682 г, 42,1 ммоль) в воде (20 мл) добавляли пример 99b (1,1 г, 5,26 ммоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 18 часов. pH доводили до 2-3 с помощью 15% раствора HCl. Продукт экстрагировали этилацетатом (4×20 мл), органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (810 мг, 4,85 ммоль, выход 92%) в виде желтого твердого вещества.

Пример 99d

3-Амино-2,6-диметилфенол

[00483] К раствору примера 99с (5 г, 29,9 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл) добавляли цинк (1,956 г, 29,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 90 мин. После охлаждения реакционную смесь фильтровали и pH доводили до приблизительно 8 с помощью твердого карбоната натрия. Затем смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, 5% метанол в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (3,6 г, 23,09 ммоль, выход 77%).

Пример 99е

Метил-4-(3-амино-2,6-диметилфенокси)-3-бромбензоат

[00484] Пример 99е получали в соответствии с процедурой, которую применяли для

получения примера 35b, путем замены примером 99d примера 35a.

Пример 99f

Метил-3-бром-4-(3-хлор-2,6-диметилфенокси)бензоат

[00485] Нагревали раствор сульфата меди(II) (54,7 мг, 0,343 ммоль) и хлорида натрия (53,4 мг, 0,914 ммоль) в воде (6 мл) до 95°C и затем в горячий раствор добавляли раствор гидроксида натрия (13,71 мг, 0,343 ммоль) и метабисульфита натрия (19,54 мг, 0,103 ммоль) в воде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 20 минут, затем охлаждали до 75°C. Растворяли пример 99e (80 мг, 0,228 ммоль) в диоксане (1 мл), концентрированной HCl (2 мл) и воде (1 мл) и смесь охлаждали до температуры -5~0°C. В данный раствор добавляли нитрит натрия (17,34 мг, 0,251 ммоль) в 1 мл воды. Реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 мин. Затем данную реакционную смесь добавляли в свежеполученный раствор CuCl при 75°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа и затем охлаждали до температуры окружающей среды. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (с элюированием 5% этилацетатом в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (38 мг, 0,074 ммоль, выход 32,4%).

Пример 99g

2-(3-Бром-4-(3-хлор-2,6-диметилфенокси)фенил)пропан-2-ол

[00486] Пример 99g получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 28d, путем замены примером 99f примера 28c.

Пример 99h

4-[2-(3-Хлор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-N-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид

[00487] Пример 99h получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1m, путем замены примером 99g примера 1l. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,65 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,36 (dd, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 7,09 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,38 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,42 (q, J=7,3 Гц, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,58 (s, 6H), 1,23 (t, J=7,3 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 508,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 100

N-трет-бутил-4-[2-(2,6-дихлор-4-фторфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид

Пример 100a

Метил-5-бром-6-(2,6-дихлор-4-фторфенокси)никотинат

[00488] Объединяли метил-5-бром-6-хлорникотинат (1,384 г, 5,53 ммоль), 2,6-дихлор-4-фторфенол (1,0 г, 5,53 ммоль) и карбонат цезия (2,70 г, 8,29 ммоль) в диметилсульфоксиде (11,05 мл) в атмосфере аргона в закрытой пробирке и перемешивали при 50°C в течение 18 часов. Смесь разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. При очистке остатка путем растирания в гептанах/этилацетате 9:1 получали указанное в заголовке соединение (1,386 г, 69%).

Пример 100b

2-(5-Бром-6-(2,6-дихлор-4-фторфенокси)пиридин-3-ил)пропан-2-ол

[00489] Ко взвеси хлорида церия(III) (1,135 г, 4,61 ммоль) в тетрагидрофуране (16 мл)



в атмосфере азота при 5°C добавляли по каплям раствор примера 100a (1,516 г, 3,84 ммоль) в тетрагидрофуране (16 мл). Смесь перемешивали в течение 1,5 часа, охлаждали до -78°C и обрабатывали по каплям хлоридом метилмагния (3,84 мл, 11,51 ммоль, 3,0 М в тетрагидрофуране). Смесь перемешивали в течение 2 часов и обеспечивали ее нагревание до температуры окружающей среды, выливали в 5% водный раствор хлорида аммония и разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. При очистке остатка с помощью хроматографии (силикагель, от 0 до 50% этилацетата в гептанах) получали указанное в заголовке соединение в виде вязкого масла, которое затвердевало при отстаивании (1,19 г, 78%).

#### Пример 100c

*N*-трет-бутил-4-[2-(2,6-дихлор-4-фторфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид  
**[00490]** Объединяли пример 32c (0,05 г, 0,134 ммоль), пример 100b (0,053 г, 0,134 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (3,68 мг, 4,02 мкмоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадаммантан (3,92 мг, 0,013 ммоль) и карбонат натрия (0,057 г, 0,536 ммоль) и барботировали аргоном в течение 15 минут. В то же время раствор тетрагидрофуран/вода 4:1 (1,8 мл) барботировали азотом в течение 15 минут и переносили с помощью шприца в реакционный сосуд в атмосфере аргона. Смесь перемешивали в течение 18 часов в атмосфере аргона при 50°C, охлаждали и разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, обрабатывали 3-меркаптопропил-функционализированным силикагелем, фильтровали и концентрировали. При очистке остатка с помощью хроматографии (диоксид кремния, 3:1 этилацетат/этанол в гептанах, от 25 до 60%) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (0,05 г, 63%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,42 (s, 1H), 8,11 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,00 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,63 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,46 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 1,46 (s, 6H), 1,35 (s, 9H). MS (ESI+) масса/заряд 561 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 101

4-[2-(2,6-Дихлор-4-фторфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид  
**[00491]** Объединяли пример 1h (0,05 г, 0,145 ммоль), пример 100b (0,057 г, 0,145 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (3,98 мг, 4,35 мкмоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадаммантан (4,23 мг, 0,014 ммоль) и карбонат натрия (0,061 г, 0,579 ммоль) и барботировали аргоном в течение 15 минут. В то же время раствор тетрагидрофуран/вода 4:1 (2,0 мл) барботировали азотом в течение 15 минут и переносили с помощью шприца в реакционный сосуд в атмосфере аргона. Смесь перемешивали в течение 4 часов в атмосфере аргона при 60°C, охлаждали и разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, обрабатывали 3-меркаптопропил-функционализированным силикагелем, фильтровали и концентрировали. При очистке остатка с помощью хроматографии (диоксид кремния, 3:1 этилацетат/этанол в гептанах, от 25 до 60%) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (0,55 г, 68%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,31 (s, 1H), 8,32 (t, J=5,4 Гц, 1H), 8,12 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,99 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,62 (d,

$J=8,2$  Гц, 2H), 7,46 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,28-3,16 (m, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,10 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 533 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 102

4-[2-(4-Хлор-2,6-диметилфенокси)-5-(1-фтор-2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 102а

2-(5-Бром-6-(4-хлор-2,6-диметилфенокси)пиридин-3-ил)-1-фторпропан-2-ол  
 [00492] Объединяли пример 94b (556 мг, 1,50 ммоль) и Selectfluor (1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazониабцикло[2.2.2]октана бис(тетрафторборат), 585 мг, 1,65 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 44 часов, охлаждали до температуры окружающей среды и разделяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, от 10 до 20% этилацетата в гептанах) с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 43%).

Пример 102b

4-[2-(4-Хлор-2,6-диметилфенокси)-5-(1-фтор-2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид  
 [00493] Пример 102b получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1m, путем замены примером 102а примера 1l. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, 3:1 этилацетат/этанол в гептанах, от 20 до 40%) и затем с помощью HPLC с обращенной фазой (C18, ацетонитрил/0,1% трифторуксусная кислота в воде, от 20 до 80%) с получением указанного в заголовке соединения (27 мг, 42%) в виде соли трифторуксусной кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,31 (s, 1H), 8,32 (t,  $J=5,4$  Гц, 1H), 8,11 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,97 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,84 (d,  $J=2,2$  Гц, 1H), 5,56 (s, br, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,30-3,20 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,48 (d,  $J=2,0$  Гц, 3H), 1,10 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 527 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 103

*N*-трет-бутил-4-[2-(4-хлор-2,6-диметилфенокси)-5-(1-фтор-2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид  
 [00494] Пример 103 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 37, путем замены примером 102а примера 29b. При очистке с помощью флэш-хроматографии (силикагель, 3:1 этилацетат/этанол в гептанах, от 20 до 40%) и затем с помощью HPLC с обращенной фазой (C18, ацетонитрил/0,1% трифторуксусная кислота в воде, от 20 до 80%) с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, 42%) в виде соли трифторуксусной кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,43 (s, 1H), 8,10 (d,  $J=2,5$  Гц, 1H), 7,97 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 6,84 (d,  $J=2,2$  Гц, 1H), 5,55 (s, br, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 1,97 (s, 6H), 1,48 (d,  $J=2,0$  Гц, 3H), 1,35 (s, 9H). MS (ESI+) масса/заряд 555 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 104

*N*-этил-4-[2-(3-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 104а

Метил-3-бром-4-(3-фтор-2,6-диметилфенокси)бензоат

[00495] Добавляли по каплям раствор нитрита натрия (21,67 мг, 0,314 ммоль) в воде (1 мл) к раствору примера 99e (100 мг, 0,286 ммоль) в растворе пиридин-NF (4 мл) при внутренней температуре, составляющей 5°C, и смесь герметизировали и перемешивали при данной температуре в течение 30 минут. Затем данную суспензию нагревали до 85°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 10% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (59 мг, 0,120 ммоль, выход 42,0%) в виде белого твердого вещества.

Пример 104b

2-(3-Бром-4-(3-фтор-2,6-диметилфенокси)фенил)пропан-2-ол

[00496] Пример 104b получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 28d, путем замены примером 104a примера 28c.

Пример 104c

*N*-этил-4-[2-(3-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00497] Пример 104c получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1m, путем замены примером 104b примера 1l. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,65 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,36 (dd, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,14-7,06 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,89 (t, J=8,8 Гц, 1H), 6,41 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,42 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,00 (d, J=1,7 Гц, 3H), 1,58 (s, 6H), 1,23 (t, J=7,3 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 492 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 105

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(2-гидрокси-4-метилпентан-2-ил)фенил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 105a

2-(3-Бром-4-(2,6-диметилфенокси)фенил)-4-метилпентан-2-ол

[00498] Пример 105a получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 3d (способ А), путем замены хлоридом изобутилмагния хлорида метилмагния.

Пример 105b

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(2-гидрокси-4-метилпентан-2-ил)фенил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00499] Пример 105b получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1m, путем замены примером 105a примера 1l. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,20 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (t, J=5,3 Гц, 2H), 7,45 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,22 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,07 (d, J=7,3 Гц, 2H), 7,01 (dd, J=8,5, 6,3 Гц, 1H), 6,80 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,25 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,24 (qd, J=7,2, 5,1 Гц, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,64-1,50 (m, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,09 (t, J=7,2 Гц, 3H), 0,81 (dd, J=8,9, 6,2 Гц, 3H), 0,63 (d, J=5,9 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 516,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 106

*N*-трет-бутил-4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидрокси-4-метилпентан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00500] Пример 106 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для

получения примера 37, путем замены примером 105а примера 29b.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,34 (d,  $J=2,3$  Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,46 (d,  $J=2,3$  Гц, 1H), 7,31-7,14 (m, 2H), 7,15-6,92 (m, 2H), 6,79 (d,  $J=2,2$  Гц, 1H), 6,25 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 3,58 (s, 5H), 1,97 (s, 6H), 1,68-1,51 (m, 2H), 1,40 (s, 2H), 1,34 (s, 9H), 0,79 (d,  $J=6,2$  Гц, 2 3H), 0,63 (d,  $J=6,2$  Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 516,2 (M+H) $^+$ .

Пример 107

*N*-этил-4-{5-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2,6-диметилфенокси]фенил}-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 107а

Метил-4-(4-ацетил-2,6-диметилфенокси)-3-бромбензоат

[00501] Объединяли метил-3-бром-4-фторбензоат (699 мг, 3,00 ммоль), 1-(4-гидрокси-3,5-диметилфенил)этанон (493 мг, 3,00 ммоль) и карбонат цезия (1,47 г, 4,50 ммоль) в диметилсульфоксиде (3 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 часов, охлаждали до температуры окружающей среды и разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, от 10 до 20% этилацетата в гептанах) с получением указанного в заголовке соединения (540 мг, 48%).

Пример 107b

2-(4-(2-Бром-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенокси)-3,5-диметилфенил)пропан-2-ол

[00502] К раствору примера 107а (528 мг, 1,40 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли по каплям 3 М раствор хлорида метилмагния в тетрагидрофуране (2,80 мл, 8,40 ммоль) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и добавляли по каплям дополнительное количество 3 М хлорида метилмагния в тетрагидрофуране (2,80 мл, 8,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение еще 3 часов, осторожно обрабатывали 5% водным раствором хлорида аммония и разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, от 20 до 40% этилацетата в гептанах) с получением указанного в заголовке соединения (375 мг, 68%).

Пример 107с

*N*-этил-4-{5-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2,6-диметилфенокси]фенил}-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00503] Пример 107с (50 мг, 94%) получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1m, путем замены примером 107b примера 1l.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,18 (s, 1H), 8,30 (t,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7,49 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27 (dd,  $J=8,6, 2,4$  Гц, 1H), 7,15 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,25 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,28-3,20 (m, 2H), 1,98 (s, 6H), 1,41 (s, 6H), 1,37 (s, 6H), 1,08 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H). MS (ESI-) масса/заряд 530 (M-H) $^+$ .

Пример 108

*N*-трет-бутил-4-{5-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2,6-диметилфенокси]фенил}-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-

карбоксамид

[00504] Пример 108 (54 мг, 96%) получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 37, путем замены примером 107b примера 29b. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,31 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,50 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27 (dd, *J*=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,16 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,25 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 1,98 (s, 6H), 1,41 (s, 6H), 1,37 (s, 6H), 1,34 (s, 9H). MS (ESI-) масса/заряд 558 (M-H)<sup>+</sup>.

Пример 109

4-[2-(3-Хлор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 109а

Метил-5-бром-6-(3-хлор-2,6-диметилфенокси)никотинат

[00505] Пример 109а получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 99f, путем замены примером 91а примера 99е.

Пример 109b

2-(5-Бром-6-(3-хлор-2,6-диметилфенокси)пиридин-3-ил)пропан-2-ол

[00506] Пример 109b получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 28d, путем замены примером 109а примера 28с.

Пример 109с

4-[2-(3-Хлор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00507] Пример 109с получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1m, путем замены примером 109b примера 1l. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,14 (d, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,08 (d, *J*=2,5 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,18 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,07 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,43 (q, *J*=7,2 Гц, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,61 (s, 6H), 1,24 (t, *J*=7,3 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 509,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 110

*N*-этил-4-[4-(2-гидроксипропан-2-ил)-4'-(трифторметокси)[1,1'-бифенил]-2-ил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 110а

2-(3-Бром-4-хлорфенил)пропан-2-ол

[00508] Пример 110а получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 35с, путем замены метил-3-бром-4-хлорбензоатом примера 35b. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи вместо 30 минут.

Пример 110b

4-(2-Хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00509] Пример 110b получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1m, путем замены примером 110а примера 1l. Реакционную смесь нагревали в течение 6 часов вместо 3 часов.

Пример 110с

*N*-этил-4-[4-(2-гидроксипропан-2-ил)-4'-(трифторметокси)[1,1'-бифенил]-2-ил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00510] Объединяли пример 110b (0,035 г, 0,09 ммоль), (4-(трифторметокси)фенил)бороновую кислоту (0,028 г, 0,135 ммоль), трис(добензилиденацетон)дипалладий(0) (0,0083 г, 0,009 ммоль), дициклогексил-(2',6'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин (0,011

г, 0,027 ммоль) и фторид калия (0,026 г, 0,45 ммоль) и продували азотом в течение 30 минут. К данной смеси добавляли барботированные азотом диоксан (0,9 мл) и воду (0,1 мл) с помощью шприца. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи и затем разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали солевым раствором, обрабатывали 3-меркаптопропил-функционализированным силикагелем в течение 20 минут, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали через слой диатомовой земли и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка Grace Reveleris с 12 г силикагеля, от 12 до 50% смеси 3:1 этилацетат/этанол в гептанах) с получением указанного в заголовке соединения и некоторых фракций. Смешанные фракции очищали с помощью второй флэш-хроматографии (колонка Grace Reveleris с 12 г силикагеля, от 2 до 35% смеси 3:1 этилацетат/этанол в гептанах). Получали объединенный выход указанного в заголовке соединения, составляющий 0,024 г (52%). <sup>1</sup>H ЯМР (501 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,09 (s, 1H), 8,20 (t, J=5,3 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,56 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,19 (d, J=8,1 Гц, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,41 (d, J=1,3 Гц, 1H), 5,13 (s, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,22 (qd, J=7,2, 5,4 Гц, 2H), 1,50 (s, 6H), 1,08 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 514,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 111

4-[4',4'-Дифтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)[2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]]-2-ил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид [00511] Пример 111 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 110с, путем замены 2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороланом (4-(трифторметокси)фенил)бороновой кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,21 (s, 1H), 8,32 (t, J=5,3 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,44 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,18 (t, J=5,7 Гц, 2H), 1,81 (dt, J=14,6, 7,4 Гц, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,11 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 470,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 112

4-[2-(4-Фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид [00512] Растворяли гидрат 1-гидроксибензотриазола (9,0 мг, 0,059 ммоль), пример 75с (17 мг, 0,037 ммоль) в дихлорметане (2,5 мл). Добавляли аммиак (0,5 М в диоксане, 1,0 мл, 0,500 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды по мере того, как добавляли 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (13,1 мг, 0,068 ммоль). Смесь перемешивали в течение 23 часов и полученную суспензию белого цвета концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью HPLC (колонка XBridge 30×100 мм, элюирование 10 mM водным раствором (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> - CH<sub>3</sub>CN, от 80:20 до 0:100 за 15 минут) с получением указанного в заголовке соединения (13 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,23 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,52 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 7,26 (m, 2H), 6,98 (d, J=8,9 Гц, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,31 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,01 (s, 6H), 1,44 (s, 6H). MS (ESI+) масса/заряд 464 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 113

*N*-этил-4-[4-(2-гидроксипропан-2-ил)-4'-метил[2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]]-2-ил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид [00513] Пример 113 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для

получения примера 110с, путем замены (4-метилциклогекс-1-ен-1-ил)бороновой кислотой (4-(трифторметокси)фенил)бороновой кислоты.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,17 (s, 1H), 8,32 (t,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,42 (d,  $J=1,9$  Гц, 1H), 7,40 (dd,  $J=8,0, 2,0$  Гц, 1H), 7,20 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,58 (m, 1H), 5,03 (s, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 2,07 (dt,  $J=16,6, 4,5$  Гц, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,53 (m, 3H), 1,45 (s, 6H), 1,10 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H), 0,96 (m, 1H), 0,81 (d,  $J=6,4$  Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 448,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 114

4-[2-(Циклопент-1-ен-1-ил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00514] Пример 114 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 110с, путем замены 2-(циклопент-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороланом (4-(трифторметокси)фенил)бороновой кислоты. При дополнительной очистке с помощью HPLC с обращенной фазой (C18, ацетонитрил/вода (0,1% трифторуксусная кислота), от 10 до 80%) получали указанное в заголовке соединение.

$^1\text{H}$  ЯМР (501 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,16 (s, 1H), 8,30 (t,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7,43 (dd,  $J=8,1, 2,0$  Гц, 1H), 7,39 (d,  $J=1,9$  Гц, 1H), 7,34 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,54 (d,  $J=2,2$  Гц, 1H), 5,62 (p,  $J=2,2$  Гц, 1H), 5,03 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,24 (qd,  $J=7,2, 5,3$  Гц, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,18 (m,  $J=9,2, 7,6, 2,2$  Гц, 2H), 1,66 (p,  $J=7,5$  Гц, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,10 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H). LCMS (APCI+) масса/заряд 420,5 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 115

4-[2-(2-Хлор-6-метилфенокси)-5-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)фенил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 115а

1-(3-Бром-4-(2-хлор-6-метилфенокси)фенил)этан-1-он

[00515] Пример 115а получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 35b, путем замены 2-метил-6-хлорфенолом примера 35а и путем замены 1-(3-бром-4-фторфенил)этан-1-оном метил-3-бром-4-фторбензоата соответственно.

Пример 115b

2-(2-Бром-4-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)-1-хлор-3-метилбензол

[00516] К раствору бромида метилтрифенилфосфония (1,893 г, 5,30 ммоль) в тетрагидрофуране (12 мл) добавляли 2,5 М *n*-бутиллитий (2,120 мл, 5,30 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 1 часа и затем в реакционный раствор добавляли пример 115а (900 мг, 2,65 ммоль) в 2 мл тетрагидрофурана. Обеспечивали постепенное нагревание реакционной смеси до температуры окружающей среды и ее перемешивали в течение 16 часов. Затем реакционную смесь гасили водой. Смесь разделяли между водой (15 мл) и этилацетатом (15 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с элюированием гексаном:ацетатом 100:5 с получением указанного в заголовке соединения (810 мг, 2,267 ммоль, выход 86%) в виде бесцветного масла.

Пример 115с

2-(3-Бром-4-(2-хлор-6-метилфенокси)фенил)пропан-1,2-диол

[00517] К раствору примера 115b (810 мг, 2,399 ммоль) и карбоната калия (995 мг, 7,20 ммоль) в воде (15 мл) и трет-бутаноле (15,000 мл) добавляли гексацианоферрат(III)

калия (3,949 г, 12,00 ммоль) и дигидрат осмата калия (35,4 мг, 0,096 ммоль) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 48 часов. Смесь разделяли между водой (15 мл) и этилацетатом (25 мл), экстрагировали этилацетатом (3×20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, этилацетат/петролейный эфир 1:2) с получением указанного в заголовке соединения (620 мг, 1,668 ммоль, выход 69,5%).

Пример 115d

4-[2-(2-Хлор-6-метилфенокси)-5-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)фенил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00518] Пример 115d получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1m, путем замены примером 115с примера 1l. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,21 (s, 1H), 8,34 (t, J=5,3 Гц, 1H), 7,55 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,41 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,19 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,30 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,71 (t, J=5,8 Гц, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,43 (dd, J=5,6, 2,7 Гц, 2H), 3,32-3,22 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 510,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 116

*N*-трет-бутил-4-[2-(2-хлор-6-метилфенокси)-5-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00519] Пример 116 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 37, путем замены примером 115с примера 29b. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,35 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,55 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,42 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,20 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,30 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,71 (t, J=5,8 Гц, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,46-3,39 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,37 (s, 9H). MS (ESI+) масса/заряд 538,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 117

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 117а

Этил-4-(2-(2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксилат

[00520] Пример 117а (615 мг, 98%) получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 75b, путем замены примером 3d примера 35с.

Пример 117b

4-(2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоновая кислота

[00521] Объединяли пример 117а (610 мг, 0,970 ммоль) и гидроксид лития (232 мг, 9,70 ммоль) в смеси диоксана (15 мл) и воды (5 мл). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 2 часов, охлаждали, разбавляли водой, pH доводили до 4 путем добавления 1 М HCl, фильтровали, промывали водой и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (322 мг, 74%).

Пример 117с

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00522] Объединяли пример 117b (89 мг, 0,20 ммоль), 1-гидроксибензотриазола гидрат (49 мг, 0,32 ммоль), 1-этил-3-[3-(диметиламино)пропил]карбодиимида гидрохлорид (61



мг, 0,32 ммоль) и 0,5 М раствор аммиака в диоксане (6,0 мл, 3,0 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 48 часов. В данную реакционную смесь снова добавляли 0,5 М раствор аммиака в диоксане (6,0 мл, 3,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение еще 48 часов. В данную реакционную смесь снова добавляли 0,5 М раствор аммиака в диоксане (6,0 мл, 3,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение еще 48 часов и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, 3:1 этилацетат/этанол в гептанах, от 20 до 40%) с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 28%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,21 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,51 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28 (dd,  $J=8,6, 2,4$  Гц, 1H), 7,13-7,00 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 6,26 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 4,96 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,00 (s, 6H), 1,42 (s, 6H). MS (ESI+) масса/заряд 446 (M+H) $^+$ .

15 Пример 118

*N*-трет-бутил-4-[2-(2-хлор-4-фтор-6-метилфенокси)-5-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 118а

1-(3-Бром-4-(2-хлор-4-фтор-6-метилфенокси)фенил)этан-1-он

20 [00523] Пример 118а получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 35b, путем замены 2-метил-4-фтор-6-хлорфенолом примера 35а и путем замены 1-(3-бром-4-фторфенил)этан-1-оном метил-3-бром-4-фторбензоата соответственно.

Пример 118b

25 2-(2-Бром-4-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)-1-хлор-5-фтор-3-метилбензол

[00524] Пример 118b получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 115b, путем замены примером 118а примера 115а.

Пример 118с

2-(5-Бром-6-(3-фтор-2,6-диметилфенокси)пиридин-3-ил)пропан-2-ол

30 [00525] Пример 118с получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 115с, путем замены примером 118b примера 115b.

Пример 118d

*N*-трет-бутил-4-[2-(2-хлор-4-фтор-6-метилфенокси)-5-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

35 [00526] Пример 118d получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 37, путем замены примером 118с примера 29b.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,67 (d,  $J=2,3$  Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,37 (dd,  $J=8,7, 2,3$  Гц, 1H), 7,18 (dd,  $J=8,0, 3,0$  Гц, 1H), 7,09-7,00 (m, 2H), 6,44 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,70-3,60 (m,  $J=5,9$  Гц, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,46 (s, 9H). MS (ESI+) масса/заряд 556,2 (M+H) $^+$ .

Пример 119

4-[2-(2-Хлор-4-фтор-6-метилфенокси)-5-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)фенил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

45 [00527] Пример 119 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1m, путем замены примером 118с примера 11.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,69 (d,  $J=2,3$  Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,38 (dd,  $J=8,7, 2,3$  Гц, 1H), 7,17 (dd,  $J=8,1, 3,0$  Гц, 1H), 7,06-6,99 (m, 2H), 6,45 (d,  $J=8,7$  Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,66 (q,  $J=5,6$  Гц, 2H), 3,42 (q,  $J=7,3$  Гц, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,23 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд

528,2 (M+N)<sup>+</sup>.

Пример 120

4-[2-(4-Фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-*N*,6-диметил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 120а

4-Бром-*N*,6-диметил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00528] Обработывали пример 32а (1,084 г, 4 ммоль) в дихлорметане (25 мл) оксалилдихлоридом (0,700 мл, 8,00 ммоль) и *N,N*-диметилформаимдом (0,062 мл, 0,800 ммоль). Образовывался газ и реакционная смесь превращалась из суспензии белого цвета в мелкодисперсную суспензию желтого цвета. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток обрабатывали тетрагидрофураном (20 мл) и *N,N*-диметилформаимдом (10 мл). В данную реакционную смесь добавляли 2,0 н. раствор метанамина в тетрагидрофуране (20,00 мл, 40,0 ммоль). Суспензию белого цвета перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Избыток тетрагидрофурана удаляли при пониженном давлении. Оставшуюся смесь выливали в воду (300 мл). Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (0,95 г, выход 84%) после высушивания в вакуумной печи в течение ночи.

Пример 120b

2-(4-(4-Фтор-2,6-диметилфенокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ол

[00529] Охлаждали раствор примера 35с (21 г, 59,5 ммоль) в тетрагидрофуране (396 мл) до -78°C и добавляли *n*-бутиллитий (71,3 мл, 178 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Добавляли чистый 2-изопропоксид-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (37,6 мл, 184 ммоль). Холодную баню удаляли через 10 минут и обеспечивали нагревание реакционной смеси до температуры окружающей среды в течение одного часа. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного водного раствора карбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии с применением колонки Grace с силикагелем с элюированием этилацетатом/гептанами, от 10 до 25%, с получением указанного в заголовке соединения (15 г, 63%) в виде белого твердого вещества.

Пример 120с

4-[2-(4-Фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-*N*,6-диметил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00530] Нагревали смесь примера 120а (0,057 г, 0,2 ммоль), примера 120b (0,096 г, 0,240 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (0,012 г, 10,00 мкмоль) и фторида цезия (0,091 г, 0,600 ммоль) в диметоксиэтане (1 мл) и метаноле (0,5 мл) при 120°C в течение 40 минут при условиях для микроволнового нагревания. Реакционную смесь загружали на картридж с 15 г силикагеля и высушивали. Затем полученное загружали на колонку с силикагелем 12 г с элюированием метанолом:этилацетатом 15:85 с получением неочищенного продукта, который затем очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (колонка C18, ацетонитрил/вода (0,1% трифторуксусная кислота)) с получением указанного в заголовке соединения (0,062 г, 0,130 ммоль, выход 64,9%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,26-12,09 (m, 1H), 8,31 (q, J=4,5 Гц, 1H), 7,50 (d,

$J=2,4$  Гц, 1H), 7,34-7,26 (m, 2H), 6,96 (d,  $J=9,0$  Гц, 2H), 6,80 (d,  $J=2,2$  Гц, 1H), 6,29 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,74 (d,  $J=4,5$  Гц, 3H), 1,99 (s, 6H), 1,42 (s, 6H). MS (ESI+) масса/заряд 478,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 121

*N*-циклопропил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 121a

4-Бром-*N*-циклопропил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00531] Обрабатывали раствор примера 32a (1 г, 3,69 ммоль) в диметилсульфоксиде (18,5 мл) 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфатом(V) (НАТУ, 1,543 г, 4,06 ммоль) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амином (2 мл, 11,45 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 минут и затем обрабатывали циклопропанмином (0,3 мл, 4,33 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду (80 мл), что вызывало осаждение светло-желтого твердого вещества. Твердое вещество собирали с помощью фильтрации, прополаскивали с помощью 300 мл воды и 50 мл гептанов и высушивали в вакуумной печи при 65°C с получением 0,966 г (84%) указанного в заголовке соединения.

Пример 121b

*N*-циклопропил-4-(2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00532] Объединяли пример 121a (0,12 г, 0,387 ммоль), пример 120b (0,155 г, 0,387 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,018 г, 0,019 ммоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадамтан (0,017 г, 0,058 ммоль) и карбонат натрия (0,176 г, 1,664 ммоль) и барботировали азотом в течение 30 минут. К данной смеси добавляли барботированные азотом тетрагидрофуран (2 мл) и воду (0,5 мл) с помощью шприца. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4,5 часа. Затем реакционную смесь разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, обрабатывали 3-меркаптопропил-функционализированным силикагелем в течение ночи, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали через слой диатомовой земли и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка Grace Reveleris с 24 г силикагеля с градиентом элюирования от 0 до 60% смеси 3:1 этилацетат/этанол в гептанах) с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси.

Материал очищали с помощью второй флэш-хроматографии (колонка Grace Reveleris с 24 г силикагеля, от 15 до 35% смеси 3:1 этилацетат/этанол в гептанах) с получением 0,147 г (75%) указанного в заголовке соединения. <sup>1</sup>H ЯМР (501 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,17

(s, 1H), 8,35 (d,  $J=4,2$  Гц, 1H), 7,51 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,32 (dd,  $J=9,0, 2,5$  Гц, 1H), 6,98 (d,  $J=9,1$  Гц, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,31 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,82 (tq,  $J=7,7, 4,0$  Гц, 1H), 2,01 (s, 6H), 1,44 (s, 6H), 0,70 (td,  $J=7,0, 4,9$  Гц, 2H), 0,52 (m, 2H). MS

(ESI+) масса/заряд 504,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 122

*N*-этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(1-гидроксициклобутил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 122a

2-(2-Бром-4-йодфенокси)-5-фтор-1,3-диметилбензол

[00533] Нагревали смесь 2-бром-1-фтор-4-йодбензола (3,01 г, 10 ммоль), примера 35а (1,472 г, 10,50 ммоль) и карбоната цезия (3,42 г, 10,50 ммоль) в диметилсульфоксиде (20 мл) при 110°C в течение ночи. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом. Водный слой дважды экстрагировали с помощью дополнительного количества этилацетата. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием гептанами с получением указанного в заголовке соединения (3,21 г, выход 76%) в виде белого твердого вещества.

10 Пример 122b

1-(3-Бром-4-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)фенил)циклобутан-1-ол

[00534] Охлаждали пример 122а (0,421 г, 1,0 ммоль) в гексане (10 мл) до -78°C. В данный раствор добавляли 1,7 М *трет*-бутиллитий (0,647 мл, 1,1 ммоль) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Затем добавляли толуол (3 мл) и раствор становился прозрачным. В данный раствор добавляли циклобутанон (0,105 г, 1,5 ммоль) в толуоле (1 мл). Обеспечивали медленное нагревание реакционной смеси до температуры окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl. Затем полученное разделяли между водой и этилацетатом. Водный слой дважды экстрагировали с помощью дополнительного количества этилацетата. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием 10% этилацетатом в гептанах с получением указанного в заголовке соединения (0,086 г, 0,235 ммоль, выход 24%).

25 Пример 122с

*N*-этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(1-гидроксициклобутил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00535] Пример 122с получали в соответствии с процедурой получения примера 28е, путем замены примером 122b примера 28d. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,21 (s, 1H), 8,32 (t, J=5,4 Гц, 1H), 7,50 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 6,97 (d, J=9,1 Гц, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,33 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,31-3,19 (m, 2H), 2,49-2,38 (m, 2H), 2,24 (ddd, J=11,6, 9,2, 7,2 Гц, 2H), 2,00 (s, 6H), 1,98-1,81 (m, 1H), 1,68-1,55 (m, 1H), 1,16-1,05 (m, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 504,1 (M+H)<sup>+</sup>.

35 Пример 123

*N*-этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(3-гидроксиоксетан-3-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 123а

3-(3-Бром-4-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)фенил)оксетан-3-ол

[00536] Пример 123а получали в соответствии с процедурой получения примера 122b, путем замены оксетан-3-оном циклобутанона.

Пример 123b

*N*-этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(3-гидроксиоксетан-3-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00537] Пример 123b получали в соответствии с процедурой получения примера 28е, путем замены примером 123а примера 28d. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,23 (s, 1H), 8,31 (t, J=5,3 Гц, 1H), 7,62 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,46 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,98 (d,

$J=9,1$  Гц, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,40 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,78-4,67 (m, 4H), 3,58 (s, 3H), 3,25 (qd,  $J=7,2, 5,3$  Гц, 2H), 2,01 (s, 6H), 1,10 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 506,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 124

*N*-этил-4-{5-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2,6-диметилфенокси]пиридин-3-ил}-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 124а

Метил-6-(4-ацетил-2,6-диметилфенокси)-5-бромникотинат

[00538] Объединяли метил-5-бром-6-хлорникотинат (751 мг, 3,00 ммоль), 1-(4-гидрокси-3,5-диметилфенил)этанон (493 мг, 3,00 ммоль) и карбонат цезия (1,47 г, 4,50 ммоль) в диметилсульфоксиде (3 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 часов, охлаждали до температуры окружающей среды и разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (980 мг, 86%).

Пример 124b

2-(4-((3-Бром-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)окси)-3,5-диметилфенил)пропан-2-ол

[00539] К раствору примера 124а (970 мг, 2,56 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли по каплям 3 М раствор хлорида метилмагния в тетрагидрофуране (5,13 мл, 15,4 ммоль) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов, осторожно обрабатывали 5% водным раствором хлорида аммония и разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, от 20 до 40% этилацетата в гептанах) с получением указанного в заголовке соединения (854 мг, 84%).

Пример 124с

*N*-этил-4-{5-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2,6-диметилфенокси]пиридин-3-ил}-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00540] Объединяли пример 1h (34,5 мг, 0,100 ммоль), пример 124b (39,4 мг, 0,100 ммоль), карбонат натрия (37,1 мг, 0,350 ммоль), трис(добензилиденацетон)дипалладий (0) (2,75 мг, 3,00 мкмоль) и 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадамтан (2,63 мг, 9,00 мкмоль) в пробирке для микроволнового реактора и продували азотом в течение 15 минут. Смесь тетрагидрофурана (2 мл) и воды (0,5 мл) продували азотом в течение 15 минут и переносили в реакционный сосуд. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 3 часов, охлаждали до температуры окружающей среды и разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали с помощью безводного сульфата натрия, обрабатывали 3-меркаптопропил-функционализированным силикагелем, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, 3:1 этилацетат/этанол в гептанах, от 20 до 60%) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 94%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12,33 (d,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,36 (t,  $J=5,4$  Гц, 1H), 8,10 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,95 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,89 (d,  $J=2,2$  Гц, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,31-3,25 (m, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,48

(s, 6H), 1,41 (s, 6H), 1,13 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H). (ESI+) масса/заряд 533 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 125

*N*-трет-бутил-4-{5-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2,6-  
5 диметилфенокси]пиридин-3-ил}-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-  
2-карбоксамид

[00541] Пример 125 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для  
получения примера 124с, путем замены примером 32с примера 1h. При очистке с  
10 помощью флэш-хроматографии (силикагель, 3:1 этилацетат/этанол в гептанах, от 20  
до 40%) получали указанное в заголовке соединение (49 мг, 87%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц,  
DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12,45 (s, 1H), 8,10 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,96 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,46  
(s, 1H), 7,15 (s, 2H), 6,90 (d,  $J=1,7$  Гц, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 1,99 (s, 6H),  
1,48 (s, 6H), 1,41 (s, 6H), 1,38 (s, 9H). (ESI+) масса/заряд 561 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 126

4-{5-(1,2-Дигидроксипропан-2-ил)-2-[2-метил-6-(трифторметил)фенокси]  
15 фенил}-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 126а

1-(3-Бром-4-(2-метил-6-(трифторметил)фенокси)фенил)этан-1-он

[00542] Перемешивали смесь 2-метил-6-(трифторметил)фенола (213 мг, 1,21 ммоль),  
20 карбоната цезия (751 мг, 2,30 ммоль) и 1-(3-бром-4-фторфенил)этанона (250 мг, 1,15  
ммоль) в диметилсульфоксиде (3 мл) при 60°C в закрытой пробирке в течение 2 дней и  
затем при 80°C в течение еще одного дня. Реакционную смесь охлаждали до температуры  
окружающей среды и разделяли между этилацетатом (50 мл) и водой (20 мл). Водный  
25 слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои  
промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над  
безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с  
помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, от 5% до 20% этилацетата в  
30 петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, выход  
39%). MS (ESI+) масса/заряд 373,0, 375,0 (M, M+2)<sup>+</sup>.

Пример 126b

2-(2-Бром-4-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)-1-метил-3-(трифторметил)бензол

[00543] К раствору бромид метилтрифенилфосфония (402 мг, 1,13 ммоль) в безводном  
тетрагидрофуране (10 мл) добавляли *n*-бутиллитий (0,703 мл, 1,6 М в тетрагидрофуране,  
35 1,13 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при данной температуре в  
течение 1 часа. Затем добавляли пример 126а (280 мг, 0,750 ммоль) в 2 мл  
тетрагидрофурана в реакционный раствор и обеспечивали нагревание реакционной  
смеси до 15°C в течение 16 часов. Смесь разделяли между водой (10 мл) и этилацетатом  
(30 мл). Органический слой отделяли и водный слой еще раз экстрагировали  
40 этилацетатом (20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным  
сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью  
флэш-хроматографии (силикагель, от 5% до 10% этилацетата в петролейном эфире) с  
получением указанного в заголовке соединения (230 мг, выход 83%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  
CDCl<sub>3</sub>) δ 7,73 (s, 1H), 7,58 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,46 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,29 (d,  $J=7,7$  Гц, 1H),  
45 7,21 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,29 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 5,30 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 2,09 (s, 6H).

Пример 126с

2-(3-Бром-4-(2-метил-6-(трифторметил)фенокси)фенил)пропан-1,2-диол

[00544] К раствору примера 126b (230 мг, 0,620 ммоль) и карбоната калия (257 мг,

1,86 ммоль) в воде (15 мл) и *трет*-бутаноле (15 мл) добавляли гексацианоферрат(III) калия (1020 мг, 3,10 ммоль) и дигидрат осмата калия (9,13 мг, 0,025 ммоль) при 15°C. Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 18 часов. Добавляли воду и продукт экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, от 50% до 100% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (230 мг, выход 92%). MS (ESI+) масса/заряд 387,0, 389,1 (M-18, M-16)<sup>+</sup>.

Пример 126d

4-{5-(1,2-Дигидроксипропан-2-ил)-2-[2-метил-6-(трифторметил)феноксифенил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид [00545]} Пример 126d получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1m, путем замены примером 126с примера 1l. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,25 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,69-7,59 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,37 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,33 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,73 (t, J=5,8 Гц, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,45-3,38 (m, 2H), 3,29-3,23 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 544,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 127

*N*-*трет*-бутил-4-{5-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)-2-[2-метил-6-(трифторметил)феноксифенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид [00546]} Пример 127 получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 32d, путем замены примером 126d примера 3d. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,35 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,67-7,59 (m, 2H), 7,57 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,37 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,33 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,73 (t, J=5,7 Гц, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,41 (d, J=5,8 Гц, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,38 (s, 9H). MS (ESI+) масса/заряд 572,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 128

4-[5-(2,5-Дигидроксипентан-2-ил)-2-(4-фтор-2,6-диметилфеноксифенил)-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 128a

2-(2-Бром-4-йодфеноксифенил)-5-фтор-1,3-диметилбензол

[00547] Нагревали смесь 2-бром-1-фтор-4-йодбензола (3,01 г, 10 ммоль), 4-фтор-2,6-диметилфенола (1,47 г, 10,5 ммоль) и карбоната цезия (3,42 г, 10,5 ммоль) в диметилсульфоксиде (20 мл) при 110°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом. Водный слой дважды экстрагировали с помощью дополнительного количества этилацетата. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, 2% этилацетат в гептанах) с получением указанного в заголовке соединения (3,21 г, выход 76%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,98 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,51 (dd, J=8,6, 2,1 Гц, 1H), 7,03 (dt, J=9,1, 0,7 Гц, 2H), 6,15 (d, J=8,6 Гц, 1H), 2,00 (t, J=0,6 Гц, 6H).

Пример 128b

1-(3-Бром-4-(4-фтор-2,6-диметилфеноксифенил)-4-гидроксипентан-1-он

[00548] Нагревали смесь примера 128a (0,421 г, 1,0 ммоль), трибутил(4,5-дигидрофуран-

2-ил)станнана (0,395 г, 1,100 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (0,058 г, 0,050 ммоль) в толуоле (5 мл) при 90°C в течение 2 часов. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, 20% этилацетат в гептанах) с получением указанного в заголовке соединения (0,29 г, выход 76%).

Пример 128с

4-(3-Бром-4-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)фенил)пентан-1,4-диол

[00549] Обрабатывали пример 128b (0,1 г, 0,262 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) бромидом метилмагния (0,350 мл, 3 М в тетрагидрофуране, 1,049 ммоль) при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь осторожно гасили метанолом и затем разделяли между водой и этилацетатом. Водный слой дважды экстрагировали с помощью дополнительного количества этилацетата. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, с элюированием 30% этилацетатом в гептанах) с получением указанного в заголовке соединения (0,079 г, выход 76%). <sup>1</sup>H ЯМР (501 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,70 (d, J=2,2 Гц, 2H), 7,22 (dd, J=8,6, 2,2 Гц, 2H), 7,09-7,02 (m, 4H), 6,30 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,33 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,29 (tdd, J=6,7, 5,2, 1,5 Гц, 4H), 2,05 (d, J=0,6 Гц, 1H), 1,70-1,56 (m, 4H), 1,38 (s, 6H), 1,23-1,10 (m, 3H). MS (DCI+) масса/заряд 398,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 128d

4-[5-(2,5-Дигидроксипентан-2-ил)-2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)фенил]-*N*-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00550] Пример 128d получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1m, путем замены примером 128с примера 1l. <sup>1</sup>H ЯМР (501 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,21 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,31 (t, J=5,4 Гц, 1H), 7,45 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,25 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 6,96 (d, J=9,1 Гц, 2H), 6,81 (d, J=2,2 Гц, 1H), 6,30 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,34-3,20 (m, 4H), 2,00 (s, 6H), 1,72-1,59 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,45-1,35 (m, 1H), 1,24 (ddd, J=12,3, 8,8, 5,8 Гц, 1H), 1,10 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 536,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 129

*N*-этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(4-гидроксиоксан-4-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

Пример 129а

4-(3-Бром-4-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)фенил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ол

[00551] Охлаждали пример 128а (0,842 г, 2 ммоль) в гексанах (20 мл) до -78°C. В данный раствор добавляли *трет*-бутиллитий (1,35 мл, 2,30 ммоль) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Затем обеспечивали нагревание реакционной смеси до температуры окружающей среды и ее перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь снова охлаждали обратно до -78°C. В данный раствор добавляли дигидро-2*H*-пиран-4-(3*H*)-он (0,200 г, 2 ммоль) в толуоле (1 мл). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до температуры окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом. Водный слой дважды экстрагировали с помощью дополнительного количества этилацетата. Объединенные органические слои промывали



насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 10% этилацетат в гептанах) с получением указанного в заголовке соединения (0,14 г, выход 18%).  $^1\text{H}$  ЯМР (501 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,76 (d,  $J=2,2$  Гц, 1H), 7,30 (dd,  $J=8,6, 2,3$  Гц, 1H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,31 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 5,08 (d,  $J=1,0$  Гц, 1H), 3,77-3,54 (m, 4H), 2,6 (s, 6H), 1,89 (td,  $J=12,7, 5,2$  Гц, 2H), 1,58 (td,  $J=12,6, 5,9$  Гц, 2H). MS (ESI-) масса/заряд 394,9 (M-H) $^-$ .

Пример 129b

*N*-этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(4-гидроксиоксан-4-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид

[00552] Пример 129b получали в соответствии с процедурой, которую применяли для получения примера 1m, путем замены примером 129a примера 1l.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,21-12,22 (m, 1H), 8,32 (t,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7,53 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,37-7,29 (m, 2H), 6,97 (d,  $J=9,1$  Гц, 2H), 6,83 (d,  $J=2,2$  Гц, 1H), 6,33 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 3,81-3,64 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 3,24 (td,  $J=7,3, 5,2$  Гц, 2H), 2,00 (s, 6H), 1,94 (dt,  $J=12,5, 6,7$  Гц, 2H), 1,55 (d,  $J=13,0$  Гц, 2H), 1,10 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 534,1 (M+H) $^+$ .

g. Биологические примеры

**Анализ связывания домена в отношении бромодомена**

[00553] Применяли анализ резонансного переноса энергии флюоресценции с временным разрешением (TR-FRET) для определения значений сродства соединений примеров, перечисленных в таблице 1, в отношении каждого бромодомена BRD4. Меченные с помощью His первый (BDI: аминокислоты K57-E168) и второй (BDII: аминокислоты E352-M457) бромодомены BRD4 экспрессировали и очищали. Меченный с помощью Alexa647 BET-ингибитор применяли в качестве флуоресцентного зонда в анализе.

**Синтез соединения, представляющего собой меченный с помощью Alexa647 ингибитор бромодомена**

2-((6*S,Z*)-4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6*H*-тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепин-6-ил)уксусная кислота

[00554] Суспендировали метил-2-((6*S,Z*)-4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6*H*-тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепин-6-ил)ацетат (см., например, WO 2006129623) (100,95 мг, 0,243 ммоль) в 1 мл метанола, к которому добавляли свежеполученный раствор моногидрата гидроксида лития (0,973 мл, 0,5 М, 0,487 ммоль) и встряхивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Выпаривали метанол и pH доводили водным раствором хлористоводородной кислоты (1 М, 0,5 мл, 0,5 ммоль) и четыре раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные этилацетатные слои высушивали над сульфатом магния и выпаривали с получением 2-((6*S,Z*)-4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6*H*-тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепин-6-ил)уксусной кислоты (85,3 мг, 87,0%); в соответствии с ESI-MS, масса/заряд=401,1 [(M+H) $^+$ ], которую применяли непосредственно в следующей реакции.

*N*-(2-(2-(2-Аминоэтокси)этокси)этил)-2-((6*S,Z*)-4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6*H*-тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепин-6-ил)ацетамид-бис(2,2,2-трифторацетат)

[00555] Объединяли 2-((6*S,Z*)-4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6*H*-тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепин-6-ил)уксусную кислоту (85,3 мг, 0,213 ммоль) с 2,2'-(этан-1,2-диилбис(окси))диэтанамином (Sigma-Aldrich, 0,315 мг, 2,13 ммоль) в 5 мл безводного диметилформамида. Добавляли (1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-илокси)трипирролидин-

1-илфосфония гексафторфосфат(V) (PyBOB, CSBio, Менло-Парк, Калифорния; 332 мг, 0,638 ммоль) и реакционную смесь встряхивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли до 6 мл смесью диметилсульфоксид: вода (9:1, об./об.) и очищали за два введения с серией промежутков времени на колонке Waters Deltapak C18 200×25 мм с градиентом элюирования 0,1% трифторуксусной кислоты (об./об.) в воде и ацетонитриле. Фракции, содержащие два очищенных продукта, лиофилизировали с получением *N*-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)-2-((6S,Z)-4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6H-тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепин-6-ил)ацетамид-бис(2,2,2-трифторацетат) (134,4 мг, 82,3%); в соответствии с ESI-MS, масса/заряд=531,1 [(M+H)<sup>+</sup>]; 529,1 [(M-H)<sup>-</sup>], и (S,Z)-*N,N'*-(2,2'-(этан-1,2-диилбис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(2-((6S,Z)-4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6H-тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепин-6-ил)ацетамид)-бис(2,2,2-трифторацетата) (3,0 мг, 1,5%); в соответствии с ESI-MS, масса/заряд=913,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; 911,0 [(M-H)<sup>-</sup>].

**15** *N*-(2-(2-(2-Амидо-(Alexa647)-этокси)этокси)этил)-2-((6S,Z)-4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6H-тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепин-6-ил)ацетамид-(2,2,2-трифторацетат) [00556] Объединяли *N*-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)-2-((6S,Z)-4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6H-тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепин-6-ил)ацетамид-бис(2,2,2-трифторацетат) (5,4 мг, 0,0071 ммоль) с сукцинимидиловым эфиром карбоновой кислоты Alexa Fluor® 647 (Life Technologies, Гранд-Айленд, штат Нью-Йорк; 3 мг, 0,0024 ммоль) в 1 мл безводного диметилсульфоксида, содержащего диизопропилэтиламин (1% об./об.), и встряхивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли до 3 мл смесью диметилсульфоксид:вода (9:1, об./об.) и очищали за одно введение с серией промежутков времени на колонке Waters Deltapak C18 200×25 мм с градиентом элюирования 0,1% трифторуксусная кислота (об./об.) в воде и ацетонитриле. Фракции, содержащие очищенный продукт, лиофилизировали с получением *N*-(2-(2-(2-амидо-(Alexa647)-этокси)этокси)этил)-2-((6S,Z)-4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6H-тиено[3,2-*f*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]дiazепин-6-ил)ацетамид-(2,2,2-трифторацетата) (1,8 мг); в соответствии с MALDI-MS, масса/заряд=1371,1, 1373,1 [(M+H)<sup>+</sup>], в виде темно-синего порошка.

#### Анализ

**35** [00557] Серии разведения соединения получали в DMSO путем примерно 3-кратного последовательного разведения. Разведенные соединения добавляли непосредственно в белые малообъемные аналитические планшеты (Perkin Elmer Proxiplate 384 Plus № 6008280) с применением Labcyte Echo в сочетании с Labcyte Access и автоматизированной системой Thermo Multidrop CombinL. Затем соединения суспендировали в восьми микролитрах (мкл) аналитического буфера (20 mM фосфат натрия, pH 6,0, 50 mM NaCl, 1 mM дигидрат динатриевой соли этилендиамина тетрауксусной кислоты, 0,01% Triton X-100, 1 mM DL-дитиотреитол), содержащего меченный His бромодомен, антитело к **40** His, конъюгированное с европием (Invitrogen PV5596), и зонд, конъюгированный с Alexa-647.

[00558] Аналитическая смесь с конечной концентрацией 1X содержала 2% DMSO, 12 нМ меченный с помощью His BRD4 (BDI\_K57-E168) и 100 нМ зонд или 4 нМ меченный с помощью His BRD4 (BDII\_E352-M457), а также 30 нМ зонд и 1 нМ антитело к метке **45** His, конъюгированное с европием, и концентрации соединения находились в диапазоне: от 49,02 мкМ до 0,61 нМ или от 0,98 мкМ до 0,15 нМ.

[00559] После установления равновесия в течение одного часа при комнатной температуре определяли показатели TR-FRET с применением устройства для считывания

планшетов с несколькими метками Emission (Ex 340, Em 495/520).

[00560] Данные TR-FRET нормализовали относительно средних значений 24 контролей, не содержащих соединения ("высоких"), и 8 контролей, содержащих 1 мкМ немеченый зонд ("низких"). Процент ингибирования наносили на график в зависимости от концентрации соединения и данные аппроксимировали в соответствии с логистическим уравнением с 4 параметрами с получением  $IC_{50}$ . Константы ингибирования ( $K_i$ ) рассчитывали исходя из  $IC_{50}$ ,  $K_d$  зонда и концентрации зонда.

[00561] Средние величины  $K_i$  приведены в таблице 1.

Таблица 1

№ примера	$K_i$ связывания в соответствии с TR-FRET: BRD4 (BDI_K57-E168) (мкМ)	$K_i$ связывания в соответствии с TR-FRET: BRD4 (BDI_E352-M457) (мкМ)
1	0,462	0,0023
2	0,220	0,0030
3	0,404	0,0011
4	0,215	0,0031
5	0,187	0,0016
6	0,273	0,0023
7	0,632	0,0041
8	0,359	0,0023
9	0,601	0,0038
10	0,715	0,0054
11	0,170	0,0026
12	0,097	0,0019
13	0,114	0,0020
14	0,965	0,0023
15	1,84	0,0265
16	0,333	0,0023
17	0,467	0,0030
18	0,449	0,0038
19	0,196	0,0040
20	0,363	0,0031
21	0,521	0,0015
22	2,50	0,0105
23	0,701	0,0032
24	0,079	0,0017
25	0,171	0,0030
26	0,015	0,0015
27	0,044	0,0018
28	1,18	0,0054
29	0,594	0,0013
30	0,279	0,0019
31	0,260	0,0033
32	0,599	0,0028
33	0,921	0,0064
34	0,729	0,0051
35	0,426	0,0014
36	0,579	0,0034
37	0,195	0,0037
38	0,241	0,0057
39	0,640	0,0113
40	0,773	0,0021
41	0,759	0,0048
42	0,704	0,0057
43	0,525	0,0050

RU 2 741 808 C2

	44	0,323	0,0073
	45	1,08	0,0125
	46	2,52	0,0195
	47	2,06	0,0244
5	48	1,60	0,0060
	49	0,284	0,0010
	50	0,318	0,0013
	51	0,263	0,0049
	52	0,325	0,0009
	53	0,432	0,0046
10	54	4,52	0,0060
	55	4,69	0,0069
	56	0,917	0,0047
	57	2,89	0,0175
	58	0,723	0,0081
	59	1,77	0,0074
15	60	3,51	0,0075
	61	1,58	0,0120
	62	1,11	0,0102
	63	0,406	0,0015
	64	0,181	0,0004
	65	0,222	0,0013
20	66	0,289	0,0014
	67	0,259	0,0011
	68	0,341	0,0022
	69	0,499	0,0023
	70	1,34	0,0037
	71	2,31	0,0075
25	72	0,794	0,0013
	73	0,417	0,0015
	74	0,551	0,0030
	75	0,743	0,0029
	76	0,927	0,0087
	77	0,606	0,0022
30	78	0,253	0,0022
	79	0,225	0,0025
	80	0,486	0,0052
	81	0,043	0,0011
	82	1,03	0,0014
	83	0,350	0,0011
35	84	0,610	0,0019
	85	0,433	0,0018
	86	0,416	0,0014
	87	0,501	0,0028
	88	0,389	0,0011
40	89	0,281	0,0017
	90	0,158	0,0020
	91	0,271	0,0016
	92	0,410	0,0121
	93	0,502	0,0109
	94	0,236	0,0037
45	95	0,333	0,0048
	96	0,801	0,0091
	97	0,657	0,0247
	98	0,682	0,0096
	99	0,431	0,0018
	100	0,115	0,0056

101	0,11	0,0025
102	0,309	0,0025
103	0,450	0,0033
104	0,375	0,0012
105	1,34	0,0025
106	6,69	0,0066
107	0,231	0,0008
108	0,175	0,0016
109	0,169	0,0011
110	0,224	0,0020
111	0,150	0,0014
112	0,332	0,0023
113	0,098	0,0015
114	0,096	0,0013
115	0,323	0,0014
116	0,756	0,0029
117	0,215	0,0015
118	1,39	0,0104
119	0,346	0,0022
120	0,161	0,0008
121	0,356	0,0006
122	0,308	0,0020
123	0,168	0,0010
124	0,269	0,0017
125	0,140	0,0035
126	1,51	0,0063
127	6,58	0,0205
128	0,469	0,0013
129	0,649	0,0023
Соединение X	0,00209	0,000952
Соединение Y	0,0216	0,00132
Соединение Z	0,0699	0,0155

Соединение X представляет собой N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)фенил]этансульфонамид;

соединение Y представляет собой 4-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метилсульфонил)фенил]-N-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамид;

и

соединение Z представляет собой 4-[5-(гидроксиметил)-2-феноксифенил]-6-метил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он.

[00562] Было обнаружено, что все тестируемые соединения характеризуются селективностью в отношении BRD4 BDII по сравнению с BRD4 BDI в анализе TR-FRET, описанном выше, и являются в по меньшей мере 10 раз более селективными в отношении BRD4 BDII по сравнению с BRD4 BDI. В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению являются в приблизительно 50-100 раз более селективными в отношении BRD4 BDII по сравнению с BRD4 BDI. В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению являются в приблизительно 100-200 раз более селективными в отношении BRD4 BDII по сравнению с BRD4 BDI. В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению являются в по меньшей мере приблизительно 200 раз более селективными в отношении BRD4 BDII по сравнению с BRD4 BDI.

#### Анализ подавления роста ксенотрансплантатных опухолей

[00563] Оценивали эффект соединения из примеров 32, 35 и соединения X в отношении подавления роста ксенотрансплантатных опухолей SKM-1\_FP1 и LNCaP-FGC.

Использовали самок мышей SCID Beige (Charles River) для модели SKM-1\_FP1 трансплантации в бок. Использовали самцов мышей NSG (JAX Labs) для исследования LNCaP-FGC. Клетки суспендировали в PBS, смешивали с Matrigel (без фенолового красного, Vecton Dickinson Biosciences Discovery Labware) в соотношении 1:4 (об./об.) и инокулировали подкожно в бок (пять миллионов клеток на участок) мыши. Инокулированных мышей рандомизировали в группы и обработку начинали, когда средний объем опухоли составлял 0,2-0,25 см<sup>3</sup>. Соединения вводили перорально в составе (% по объему): 1,5% DMSO, 30% PEG 400 и 68,5% Phosol 53 MCT. Рост опухоли в боку оценивали путем измерения размера опухоли с помощью штангенциркуля и вычисления объема с применением формулы ( $L \times W^2/2$ ). Исследуемые группы умерщвляли до того, как опухоль достигала в объеме 3 см<sup>3</sup>. Подавление роста опухоли оценивали в то время, когда умерщвляли группу, которую обрабатывали средой-носителем, путем расчета отношения среднего объема в группе тестируемого лекарственного средства к среднему объему в необработанной (контрольной) группе (T/C) и расчета процента подавления роста опухоли (%TGI).

$\%TGI = ((1 - T/C) \times 100)$ . Результаты приведены в таблице 2.

#### Эффективность и допустимые пределы воздействия ингибиторов ВЕТ, селективных в отношении ВДП

[00564] Эффективность при AML (остром миелолейкозе) и раке предстательной железы тестировали для двух соединений, которые представляют собой ингибиторы ВЕТ, селективные в отношении ВДП (пример 35 и пример 32), и общего ингибитора ВЕТ (соединение X) при трансплантации мыши SKM-1 (AML) и LNCaP (предстательная железа) (таблица 2).

[00565] Проводили четырнадцатидневные исследования токсичности с участием крыс для примера 35, примера 32 и соединения X, и значения максимального переносимого воздействия определяли на основе прижизненных наблюдений, включающих клинические симптомы, вес тела и потребление еды. Соединения вводили перорально раз в сутки крысам Sprague-Dawley. Допустимые пределы воздействия, рассчитанные как отношение значений переносимого воздействия у крыс к значениям эффективного воздействия в моделях трансплантации у мышей, приведены в таблице 2.

Таблица 2

Пример	Результаты эффективности у мышей, полученные в исследованиях трансплантации						Максимальное переносимое воздействие у крыс	Соотношение AUC (максимальное переносимое воздействие у крыс/эффективное воздействие у мышей)	
	AML (SKM-1)			Предстательная железа (LNCaP)				AML (SKM-1)	Предстательная железа (LNCaP)
	AUC (мкг* час/мл)	Доза (мг/кг)	%TGI	AUC (мкг* час/мл)	Доза (мг/кг)	%TGI	AUC (мкг* час/мл) (доза)		
Пр. 35	0,84	4,7	74	1,1	4,7	64	27,5 (30 мг/кг)	32x	25x
Пр. 32	5	9,4	76	12,6	30	60	69,2 (30 мг/кг)	14x	5,5x
Соединение X	1,2	1	76	1,2	1	64	0,725 (1 мг/кг)	0,6x	0,6x

[00566] Понятно, что вышеуказанное подробное описание и прилагаемые примеры являются только иллюстративными и не должны рассматриваться как ограничения объема настоящего изобретения, который определен исключительно прилагаемой формулой изобретения и эквивалентами пунктов формулы изобретения. Различные изменения и модификации раскрытых вариантов осуществления будут очевидны

специалистам в данной области техники. Такие изменения и модификации, в том числе без ограничения относящиеся к химическим структурам, заместителям, производным, промежуточным соединениям, способам синтеза, составам и/или способам применения настоящего изобретения можно осуществлять без отклонения от его сути и объема.

5 Все публикации, патенты и заявки на патент, упомянутые в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте и для всех целей.

(57) Формула изобретения

1. *N*-Этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-  
10 метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид или его  
фармацевтически приемлемая соль.

2. *N*-Этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-  
метил-7-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамид.

15

20

25

30

35

40

45