



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 115908

(13) C2

(51) МПК

C07D 401/14 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)  
C07D 413/04 (2006.01) C07D 407/14 (2006.01)  
A61K 31/454 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)  
A61K 31/497 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)  
A61K 31/5355 (2006.01) A61P 29/02 (2006.01)  
A61P 37/08 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<p>(21) Номер заявки: <b>а 2016 00407</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>24.07.2014</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>10.01.2018</b></p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>61/861,709</b></p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>02.08.2013</b></p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: <b>11.04.2016, Бюл.№ 7</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.01.2018, Бюл.№ 1</b></p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/IB2014/063383, 24.07.2014</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Блінн Джеймс Роберт (US), Флік Ендрю Крістофер (US), Віннерсталь Гьоран Маттіас (SE), Джонс Пітер (US), Кейла Нілу (US), Кіфер Джеймс Річард Дж. (US), Курумбейл Раві Г. (US), Менті Скот Річард (US), Меєрс Марвін Джей (US), Шнют Марк Едвард (US), Тораренсен Атлі (US), Сінг Лі (US), Замаратскі Едуард (SE), Запф Крістофф Вольфганг (US)</b></p>	<p>(73) Власник(и): ПФАЙЗЕР ІНК., 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, United States of America (US)</p> <p>(74) Представник: <b>Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30</b></p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: EP 0832650 A2 (LILLY CO ELI [US]), 01.04.1998 EP 0842934 (LILLY CO ELI [US]), 20.05.1998 US 2003/191124 A1 (MERCE-VIDAL RAMON [ES], et al.), 09.10.2003 US 5708008 A (AUDIA JAMES EDMUND [US], et al.), 13.01.1998 WO 2012/139775 A1 (PHENEX PHARMACEUTICALS AG [DE], et al.), 18.10.2012 WO 2013/171729 A2 (GLENMARK PHARMACEUTICALS SA [CH]), 21.11.2013 WO 2013/178362 A1 (PHENEX PHARMACEUTICALS AG [DE]), 05.12.2013 WO 2013/064231 A1 (PHENEX PHARMACEUTICALS AG [DE]), 10.05.2013 WO 2014/026328 A1 (MERCK SHARP &amp; DOHME [US], et al.), 20.02.2014 SANDRA A FILLA ET AL., "Novel Potent 5-HT1F Receptor Agonists: Structure-Activity Studies of a Series of Substituted N [3-(1-Methyl-4-piperidinyl)-1H pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-yl]amides", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 46, no. 14, 03.06.2003, pages 3060-3071 FORBES I T ET AL., "CCR2B receptor antagonists: conversion of a weak HTS hit to a potent lead compound", BIOORGANIC &amp; MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, 21.08.2000, vol. 10, no. 16, pages 1803-1806 ZHANG D ET AL., "Design, synthesis and evaluation of bicyclic benzamides as novel 5-HT1F receptor agonists", BIOORGANIC &amp; MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, 20.12.2004, vol. 14, no. 24, pages 6011-6016 JENNIE A. HUTTON ET AL., "Structure-Based Design of Potent and Selective Leishmania N-Myristoyltransferase Inhibitors", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 23.10.2014, vol. 57, no. 20, pages 8664-8670</p>
--	--	---

UA 115908 C2

**(54) ІНГІБІТОРИ ГЕТЕРОБІЦКЛОАРИЛ-RORC2 ТА СПОСОБИ ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ**

---

**(57) Реферат:**

Згідно з винаходом запропоновано сполуки, фармацевтичні композиції, способи інгібування активності ROR $\gamma$  та/або зменшення кількості IL-17 у суб'єкта та способи лікування різноманітних медичних розладів із застосуванням цих сполук та фармацевтичних композицій.

Відомо, що ретиноїд-споріднені орфан-рецептори (ROR) мають важливу роль у численних біологічних процесах. Наукові дослідження стосовно кожного з ретиноїд-споріднених орфан-рецепторів ROR $\alpha$ , ROR $\beta$ , та ROR $\gamma$  розкрито в літературі. Тривалі дослідження в цій галузі викликані перспективою розробки нових терапевтичних засобів для лікування медичних розладів, пов'язаних з активністю ретиноїд-спорідненого орфан-рецептору.

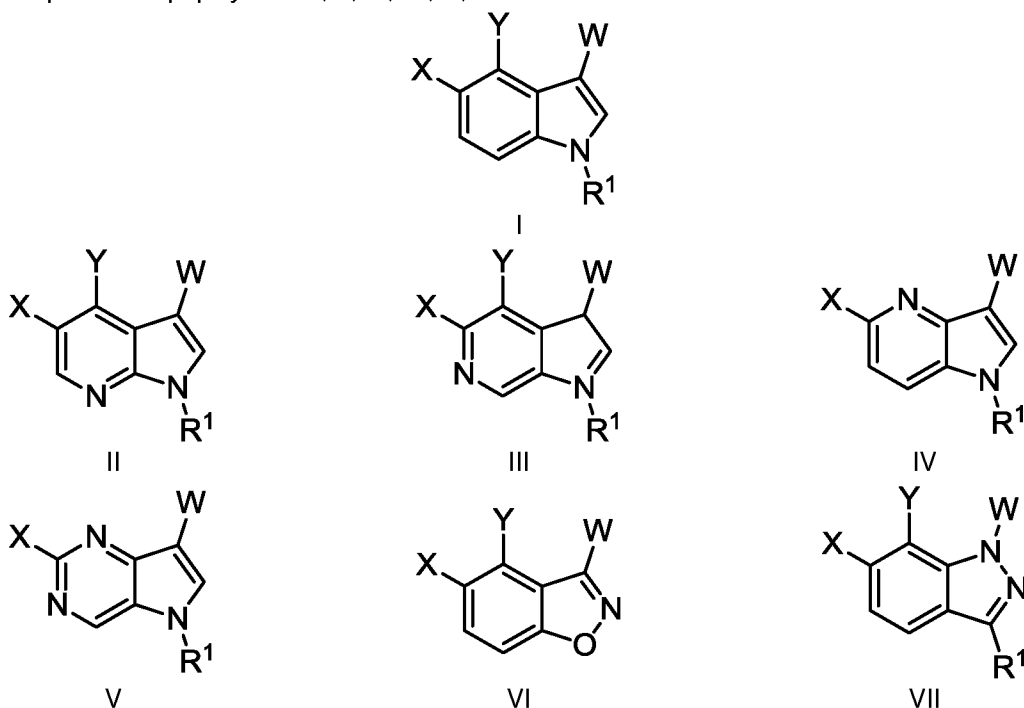
Відомо, що ROR $\gamma$  експресовано у високій концентрації у різноманітні тканини, як-то тимус, нирка, печінка, м'яз та певна жирова тканина. Ідентифіковано дві ізоформи ROR $\gamma$  та позначено як  $\gamma$ 1 та  $\gamma$ 2 (також позначено як ROR $\gamma$ t). Відомо, що експресію ізоформи  $\gamma$ 2 виявлено, наприклад, у двопозитивних тимоцитів. Як відомо, сполуки, здатні модулювати активність ROR $\gamma$ t, забезпечують терапевтичну дію в лікуванні множинних медичних розладів, охоплюючи імунні та запальні розлади.

Численні імунні та запальні розлади продовжують вражати мільйони пацієнтів у всьому світі. В лікуванні цих розладів досягнуто значні успіхи. Однак, сучасними лікуваннями не забезпечено задовільних результатів усім пацієнтам внаслідок, наприклад, шкідливих побічних ефектів або недостатньої ефективності. Лікування імунних та запальних розладів дуже залежить від окремого медичного розладу, та загалом полягає в застосуванні імунодепресивних ліків. У деяких випадках може бути застосовано хірургію (наприклад, спленектомію), плазмаферез або радіоопромінення.

Одним з прикладів імунного розладу, що потребує кращої терапії, є псоріаз. Псоріаз – це опосередкована Т-клітиною запальна хвороба, якою вражено приблизно 2 – 3 % дорослих та має суттєво шкідливий вплив на життя пацієнтів, які страждають від цього розладу. Бляшки, як наслідок псоріазу, можуть болісними викликати біль та є візуально непривабливими. Розробляються різні терапії зі спробою лікувати псоріаз. Однак, традиційні терапії щодо псоріазу часто мають токсично шкідливі наслідки.

Таким чином, існує потреба вдосконалення лікувань псоріазу, а також інших імунних та запальних розладів. Винахід стосується цієї потреби та інших пов'язаних із цим переваг.

Згідно з винаходом запропоновано сполуки, фармацевтичні композиції, способи інгібування активності ROR $\gamma$  та/або зменшення кількості IL-17 у суб'єкта та способи лікування різноманітних медичних розладів при застосуванні таких сполук. Зокрема, один аспект винаходу стосується сполук, зображених формулами I, II, III, IV, V, VI та VII:



та їх фармацевтично прийнятних солей, фармацевтично активних метаболітів, фармацевтично прийнятних проліків та фармацевтично прийнятних сольватів, в яких R, X, Y та W наведено в докладному описі.

Згідно з іншим аспектом винаходу запропоновано спосіб лікування суб'єкта, який страждає від медичного розладу. Спосіб полягає в застосуванні до суб'єкта терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, II, III, IV, V, VI або VII, або її фармацевтично прийнятної солі або

сольвату, як описано в докладному описі. Велику кількість розладів можна лікувати, застосовуючи описані сполуки. Наприклад, тут описані сполуки можна застосовувати для лікування імунного розладу або запального розладу, як-то ревматоїдний артрит, псоріаз, хронічна хвороба – реакція "трансплантат проти хазяїна", гостра хвороба – реакція "трансплантату проти хазяїна", хвороба Крона, запальна хвороба кишечника, розсіяний склероз, системний червоний вовчак, черевне спру, ідіопатична тромбоцитопенічна тромбоцитна пурпура, астеничний бульбарний параліч, синдром Шегрена, склеродермія, виразковий коліт, астма, епідермальна гіперплазія та інші описані медичні розлади.

Згідно з винаходом запропоновано сполуки, фармацевтичні композиції, способи інгібування активності ROR $\gamma$  та/або зменшення кількості IL-17 у суб'єкта та терапевтичні застосування названих сполук та фармацевтичних композицій. Практика застосування винаходу охоплює, якщо не вказано іншого, звичайні способи органічної хімії, фармакології, молекулярної біології (охоплюючи рекомбінантні способи), клітинної біології, біохімії та імунології. Такі способи пояснено в літературі, як-то в "Comprehensive Organic Synthesis" (B.M. Trost & I. Fleming, eds., 1991-1992); "Handbook of experimental immunology" (D.M. Weir & C.C. Blackwell, eds.); "Current protocols in molecular biology" (F.M. Ausubel et al., eds., 1987, and periodic updates); та "Current protocols in immunology" (J.E. Coligan et al., eds., 1991), кожне повністю охоплено посиланням.

Різноманітні аспекти винаходу викладено нижче в розділах; однак, описані в одному конкретному розділі аспекти винаходу не є обмежувальними щодо будь-якого конкретного розділу. Крім того, якщо зміна не супроводжується визначенням, зміну контролює попереднє визначення.

Зрозуміло, що попередній загальний опис та наступний детальний опис є тільки ілюстративним та пояснювальним та не є обмежувальним щодо будь-якого суб'єкта предмету заявки, застосування одиничного елементу охоплює множинні, якщо конкретно не встановлено інакше. Слід зазначити, що застосовані в опису винаходу та формулі винаходу сингулярні форми "a", "an" та "the" охоплюють численні посилання, якщо в контексті чітко не стверджено інакше. У цій заявці застосування "або" означає "та/або", якщо не визначено інакше. Крім того, застосування терміну "охоплюючи" а також іншої форм, як-то "охоплюють", "охоплює" та "охоплено" не є обмежувальним.

Зрозуміло, що описані способи та композиції не є обмежувальними щодо конкретних описаних тут методологій, протоколів, клітинних ліній, конструктивних елементів та реагентів, та як такі можуть змінюватися. Також зрозуміло, що термінологію застосовано з метою описувати тільки конкретні втілення, та не призначені для обмеження описаних способів та композицій, які слід обмежувати тільки наданою формулою винаходу.

Усі вказані публікації та патенти повністю охоплено посиланням із метою опису та розкриття, наприклад, конструкцій та методологій, які описано в публікаціях, які могли бути застосованими в зв'язку з описаними тут способами, композиціями та сполуками.

Хімічні назви, загальні назви та хімічні структури можна застосовувати по черзі для опису такої структури. Якщо хімічну сполуку названо, застосовуючи хімічну структуру та хімічну назву, та існує неясність між структурою та назвою, то переважає структура.

"ROR" означає рецептор ретиноєвої кислоти, споріднений з орфан-рецептором (Related Orphan Receptor). Існують три форми ROR: ROR- $\alpha$ , - $\beta$ , та - $\gamma$ , та кожна кодовано окремим геном (RORA, RORB та RORC, відповідно). Існують два підтипи RORC: 1 та 2. Підтип 2 також називають "t". Ген RORC людини також називають як TOR; RORG; RZRG; NRIF3; та RZR-GAMMA. RORC білка людини також названо як ядерний рецептор ROR-гамма; ядерний рецептор RZR-гамма; ретиноєва кислота-зв'язувальний рецептор-гама; ретиноїд-споріднений орфан-рецептор-гама; RAR-споріднений орфан-рецептор C, ізоформа; RAR-споріднений орфан-ядерний рецептор варіант 2; ядерний рецептор підродина 1, група F, член 3. Як тут застосовано, "ROR $\gamma$ " та "RORC2" застосовано по черзі стосовно білка з гену RORC підтипу 2.

Як застосовано, термін "модулятор" стосується сполуки, яка змінює активність молекули. Наприклад, модулятор може спричиняти збільшення або зменшення величини певної активності молекули в порівнянні з величиною активності у відсутність модулятора. У певних утіленнях модулятор є інгібітором, який зменшує величину одної або більше активностей молекули. У певних утіленнях інгібітор повністю запобігає одній або більш активностям молекули. У певних утіленнях модулятор є активатором, який збільшує величину, принаймні, одної активності молекули. У певних утіленнях присутність модулятора призводить до активності, яка не відбувається у відсутність модулятора.

Термін "гетероатом" стосується атому відмінного від карбону або гідрогену. Гетероатоми типово незалежно вибрано з кисню, сульфуру, нітрогену, силіцію та фосфору, але без обмеження щодо цих атомів. У втіленнях, де присутні два або більше гетероатомів, два або

більше гетероатомів та всі можуть бути як один інший, або який-небудь, або всі із двох, або більше гетероатомів кожен можуть бути відмінними від інших.

Термін "алкіл" стосується лінійного або розгалужено-ланцюгового насиченого гідрокарбілового замісника (тобто, замісника, отриманого з вуглеводню, заміщенням водню), який містить від одного до десяти атомів карбону. Приклади таких замісників охоплюють метил, етил, пропіл (охоплюючи н-пропіл та ізопропіл), бутил (охоплюючи н-бутил, ізобутил, сек-бутил та трет-бутил), пентил, ізоаміл, гексил та подібне. Терміни "галоалкіл" та "галоалкоксил" охоплюють алкіл та структури алкоксилу, у яких, відповідно, принаймні, один водень заміщено атомом галогену. У певних втіленнях, у яких два або більше атомів водню заміщено атомами галогенів, атоми галогенів – усі такі самі як один інший. В інших втіленнях, у яких два або більше атомів водню заміщено атомами галогенів, атоми галогенів не всі такі самі як один інший.

Термін "флуороалкіл", як застосовано, стосується групи алкілу, у якій, принаймні, один водень заміщено атомом флуору. Приклади груп флуороалкіл охоплюють, але без обмеження,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CF_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2CF_3$  та подібне.

Термін "циклоалкіл" стосується карбоциклічного замісника, отриманого видаленням водню з насиченої карбоциклічної молекули, та який має від трьох до десяти атомів карбону. Циклоалкіл може бути однокільцевим, який типово містить 3 – 6 кільцевих атомів. Приклади циклоалкілу охоплюють циклопропіл, циклобутил, циклопентил та циклогексил. Альтернативно, циклоалкіл може мати 2 або 3 кільця, конденсовані разом, як-то біцикло[4,2,0]октан та декалініл, та його називають як "біциклоалкіл".

Термін "арил" стосується ароматичного замісника, який містить одне кільце або два, або три конденсовані кільця. Замісник арил може мати шість – вісімнадцять атомів карбону. Як приклад, замісник арил може мати шість – чотирнадцять атомів карбону. Термін "арил" може стосуватися замісників, як-то феніл, нафтил та антраценіл. Термін "арил" також охоплює замісники, як-то феніл, нафтил та антраценіл, які конденсовано до  $(C_4-C_{10})$  карбоциклічного кільця, як-то  $C_5$  або  $C_6$  карбоциклічне кільце, або до 4- – 10-членного гетероциклічного кільця, де група, яка має таку конденсовану групу арилу, котру як замісник зв'язано до ароматичного карбону групи арилу. Коли таку конденсовану групу арилу заміщено замісниками більше одного, кожен один або більш замісників, якщо не вказано інакше, зв'язано до ароматичного карбону конденсованої групи арилу. Конденсоване  $(C_4-C_{10})$  карбоциклічне або 4- – 10-членне гетероциклічне кільце необов'язково може бути заміщеним галогеном,  $(C_1-C_6)$  алкілом,  $(C_3-C_{10})$  циклоалкілом або =O. Приклади груп арилу охоплюють відповідно феніл, нафталініл, тетрагідронафталініл (також відомий як "тетралініл"), інданіл, ізоінданіл, інданіл, антраценіл, фенантренил, бензонафтеніл (також відомий як "феналеніл") та флуореніл.

У деяких випадках число атомів у циклічному заміснику, який містить один або більше гетероатомів (тобто, гетероарил або гетероциклоалкіл), позначено префіксом "А-В-членний", де А – мінімальне та В – максимальне число атомів, які утворюють циклічну частку замісника. Отже, наприклад, 5- – 8-членний гетероциклоалкіл стосується гетероциклоалкілу, який містить у циклічній частці гетероциклоалкілу 5 – 8 атомів, охоплюючи один або більш гетероатомів.

Термін "гідрокси" або "гідроксил" стосується OH.

Термін "ціано" (також стосується "нітрилу") означає CN.

Термін "тіо" означає S.

Терміни "галоген" та "гало" стосуються флуору (який можна зображати як F), хлору (який можна зображати як Cl), бромю (який можна зображати як Br), або йоду (який можна зображати як I). В одному втіленні галоген – хлор. У ще одному втіленні галоген – флуор. У ще одному втіленні галоген – бром.

Терміни "гетероциклоалкіл" та "гетероцикліл" застосовано по черзі, та вони стосуються замісника, отриманого видаленням водню з насиченої або частково насиченої кільцевої структури, яка містить сумарні 4 – 14 кільцевих атомів, в яких, принаймні, один із кільцевих атомів – гетероатом (тобто, кисень, нітроген, або сульфур), з кільцевими атомами, які залишаються, незалежно вибраним з групи, яка складається з карбону, кисню, нітрогену та сульфуру. Наприклад, як застосовано, термін "4- – 10-членний гетероциклоалкіл" означає однокільцевий замісник з 4 – 10 загальним членами. Гетероциклоалкіл альтернативно може містити 2 або 3 конденсовані разом кільця, де, принаймні, одне таке кільце містить гетероатом як кільцевий атом (тобто, нітроген, кисень, або сульфур). У групі, яка має гетероциклоалкіловий замісник, кільцевий атом гетероциклоалкілового замісника, який зв'язано з групою, може бути одним з гетероатомів, або він може бути кільцевим атомом карбону, де кільцевий атом карбону може бути у тому самому кільці, як гетероатом, або де кільцевий атом карбону може бути в іншому кільці ніж гетероатом. Так само, якщо гетероциклоалкіловий

замісник по черзі заміщено групою або замісником, група або замісник може бути зв'язаною з гетероатомами, або вони можуть бути зв'язаними з кільцевим атомом карбону, де кільцевий атом карбону може бути в тому ж самому кільці, як, принаймні, один гетероатом, або де кільцевий атом карбону може бути в іншому ніж гетероатоми кільці.

5 Термін "гетероарил" стосується заміснику, отриманого видаленням гідрогену з ароматичного кільця структури, яка містить 5 – 14 кільцевих атомів, у якій, принаймні, один з кільцевих атомів – гетероатом (тобто, кисень, нітроген, або сульфур), із залишеними кільцевими атомами, незалежно вибраним з групи, яка складається з карбону, кисню, нітрогену та сульфуру. Гетероарил може бути однокільцевим або мати 2, або 3 конденсовані кільця. Приклад  
10 замісників гетероарилу охоплюють, але без обмеження, наступне: замісники 6-членного кільця, як-то пропіл, піразил, піримідиніл та піридазиніл; замісники 5-членного кільця, як-то триазоліл, імідазоліл, фураніл, тіофеніл, піразоліл, оксазоліл, ізооксазоліл, тiazоліл, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, або 1,3,4-оксадіазоліл та ізотіазоліл; замісники 6/5-членного конденсованого кільця, як-то бензотіофураніл, ізобензотіофураніл, бензізоксазоліл, бензоксазоліл, пуриеніл та антараніліл; та замісники 6/6-членного конденсованого кільця, як-то хінолініл, ізохінолініл, циннолініл, хіназолініл та 1,4-бензоксазиніл. У групі, яка має замісник гетероарилу, кільцевий атом замісника гетероарилу, зв'язаний із групою, може бути, принаймні, одним гетероатомом, або може бути кільцевим атомом карбону, де кільцевий атом карбону може бути в тому ж самому кільці, як, принаймні, один гетероатом, або де кільцевий атом карбону може бути у відмінному  
20 від, принаймні, одного гетероатому кільця. Подібно, якщо замісник гетероарилу по черзі заміщено групою або замісником, група або замісник може бути зв'язаним із гетероатомом, або може бути зв'язаним із кільцевим атомом карбону, де кільцевий атом карбону може бути в тому ж самому кільці як гетероатоми, або де кільцевий атом карбону може бути в кільці, відмінному від кільця гетероатомів. Термін "гетероарил" також охоплює пропіл N-оксиди та групи, які  
25 містять кільце піридин N-оксиду.

У цьому описі застосовано по черзі терміни "замісник", "радикал" та "група".

Якщо групу замісників разом описано як необов'язково заміщені одним або більше з переліку замісників, група може охоплювати наступне: (1) не заміщені замісники, (2) заміщені замісники, які не заміщені необов'язковими замісниками, та/або (3) заміщені замісниками, які  
30 заміщені одною або більше необов'язковими замісниками.

Якщо замісник описано як такий, що "може бути заміщеним" або як необов'язково заміщений упритул до конкретного числа негідрогенових замісників, такий замісник може бути (1) не заміщеним; або (2) заміщеним упритул до конкретного числа негідрогенових замісників або упритул до максимального числа заміщених позицій на заміснику, які є меншими. Отже,  
35 наприклад, якщо замісник описано як гетероарил, необов'язково заміщений упритул до 3 негідрогеновими замісниками, тоді будь-який гетероарил із заміщеними позиціями менше ніж 3, необов'язково буде заміщено упритул тільки до багатьох негідрогенових замісників, щодо яких гетероарил має заміщені позиції. Для ілюстрації, тетразоліл (який має тільки одну заміщену позицію) буде необов'язково заміщено негідрогеновим замісником упритул до одного. Для  
40 ілюстрації, крім того, якщо амінітроген описано як необов'язково заміщений негідрогеновими замісниками упритул до 2, тоді нітрогену слід бути необов'язково заміщеним негідрогеновими замісниками упритул до 2, якщо амінітроген – первинний нітроген, тоді амінітрогену слід бути необов'язково заміщеним негідрогеновим замісником тільки упритул до 1, якщо амінітроген є вторинним нітрогеном.

Префікс, приєднаний до замісника мульти-частки застосовують тільки до першої частки. Для ілюстрації, термін "алкілциклоалкіл" містить дві частки –: алкіл та циклоалкіл. Отже, префікс (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) на (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)циклоалкілі означає, що частка алкілу алкілциклоалкілу містить 1 – 6 атомів карбону; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-префікс не описує частку циклоалкілу. Для ілюстрації, крім того, префікс "гало" на галоалкоксиалкілі позначає, що тільки частку алкоксилу заміснику алкоксиалкілу  
50 заміщено одним або більш галогеновим замісниками. Якщо заміщення галогену відбувається тільки на алкіловій частці, замісник слід описувати як "алкоксигалоалкіл". Якщо заміщення галогену відбувається на алкілових частках та алкоксилівих частках, замісник слід описувати як "галоалкоксигалоалкіл."

Як застосовано, на сполуки формул I, II, III, IV, V, VI та VII можна посилатися як на "сполуки винаходу". Такий терміни також призначений охоплювати всі форми формул I, II, III, IV, V, VI та VII, охоплюючи гідрати, сольвати, ізомери, кристалічні та некристалічні форми, ізоморфи, поліморфи та їх метаболіти. Наприклад, сполуки формул I, II, III, IV, V, VI та VII та їх фармацевтично прийнятні солі можуть існувати в несольватованих та сольватованих формах. Коли розчинник або вода є міцно зв'язаними, комплексу слід мати добре визначену незалежну  
60 від вологості стехіометрію. Однак, коли розчинник або вода є слабо зв'язаними, як у каналних

сольватів та гігроскопічних сполук, умісту води/розчиннику слід залежати від вологості та умов висушування. У таких випадках нестехіометрії слід бути нормою.

5 Розкритий "метаболіт" сполуки є похідним сполуки, який утворено, коли сполуку метаболізовано. Термін "активний метаболіт" стосується біологічно активного похідного  
10 сполуки, яку утворено, коли сполука є метаболізованою. Термін "метаболізовано", як застосовано, стосується сукупності процесів (охоплюючи, але без обмеження, реакції гідролізу та реакції, каталізовані ферментами, як-то, реакції окиснення), згідно з якими конкретну речовину змінено організмом. Отже, ферменти можуть продукувати конкретні структурні зміни сполуки. Наприклад, цитохром P450 каталізує різноманітні окислювальні та відновлювальні  
15 реакції, тоді як уридин дифосфат глюкуроніл трансферази каталізують переміщення активованої молекули глюкуронової кислоти до ароматичних спиртів, аліфатичних спиртів, карбонових кислот, амінів та вільних груп сульфгідрилу. Подальшу інформацію щодо метаболізму можна отримувати з *Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th Edition, McGraw-Hill (1996). Розкриті метаболіти сполуки можна ідентифікувати застосуванням сполук до організму "хазяїна" та аналізом зразків тканини з організму "хазяїна", або інкубацією сполук із печінковими клітинами *in vitro* та аналізом наслідків. Обидва способи добре відомі в рівні техніки. У деяких  
20 втіленнях метаболіти сполуки утворено процесами окиснення та відповідають відповідній сполуці, яка містить гідроксил. У деяких втіленнях сполуку метаболізовано до фармакологічно активних метаболітів.

20 У деяких втіленнях описані сполуки можна отримувати як проліки. Термін "проліки" стосується засобу, яким їх перетворено до вихідних ліків *in vivo*. Проліки часто є корисними оскільки в деяких випадках їх можна легше застосовувати ніж вихідні ліки. Вони можуть бути, наприклад, біодоступними пероральним застосуванням, тоді як вихідні не є доступними. Проліки також можуть мати поліпшену розчинність у фармацевтичних композиціях у порівнянні  
25 з вихідними ліками. Наприклад, але без обмеження, проліки – описана сполука, яку застосовано як естер ("проліки") для полегшення передачі через клітинну мембрану, де розчинність у воді є шкідливою для мобільності, але коли її метаболічно гідролізовано до карбонової кислоти, активного об'єкту всередині клітини, де розчинність у воді є благотворною. Наступним прикладом проліків може бути короткий пептид (поліамінокислота), приєднаний до кислотної  
30 групи, де пептид метаболізовано для виявлення активної частки. У певних втіленнях на застосування *in vivo* проліки хімічно перетворено до біологічно, фармацевтично або терапевтично активної форми сполуки. У певних втіленнях проліки ферментативно метаболізовано одним або більше етапами або способами до біологічно, фармацевтично або терапевтично активної форми сполуки. Для отримання проліків фармацевтично активну сполуку модифіковано, щоб активну сполуку регенерувати до застосування *in vivo*. Проліки можна  
35 призначати для зміни метаболічної стабільності або транспортних характеристик ліків, для нівелювання побічних дій або токсичності, для покращення смакової якості ліків або зміни інших характеристик, або властивостей ліків. Проліки сполуки можна розробляти на підставі знання фармакодинамічних процесів та метаболізму ліків *in vivo*, що відомо в рівні техніки спеціалісту  
40 щодо фармацевтично активної сполуки. (дивись, наприклад, Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, pages 388-392; Silverman (1992), *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Academic Press, Inc., San Diego, pages 352-401, Saulnier et al., (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985).

45 Форми проліків описаних сполук, де проліки метаболізовано *in vivo* для отримання похідного, як викладено, охоплено в межах формули винаходу. У деяких випадках деякі з описаних сполук можуть бути проліками з іншого похідного або активної сполуки.

Проліки часто є корисними тому, що в деяких ситуаціях їх легше застосовувати ніж вихідні ліки. Наприклад, вони можуть бути біодоступними при пероральному застосуванні, тоді як вихідні – ні. Проліки також можуть мати поліпшену розчинність у фармацевтичних композиціях у порівнянні з вихідними ліками. Проліки можна призначати як оборотні лікові деривати для їх  
50 застосування як модифікаторів, щоб посилювати транспорт ліків до конкретного місця тканин. У деяких втіленнях конструкція проліків збільшує ефективність розчинності у воді. Дивись, наприклад, Fedorak et al., *Am. J. Physiol.*, 269:G210-218 (1995); McLoed et al., *Gastroenterol.*, 106:405-413 (1994); Hochhaus et al., *Biomed. Chrom.*, 6:283-286 (1992); J. Larsen and H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87 (1987); J. Larsen et al., *Int. J. Pharmaceutics*, 47, 103 (1988); Sinkula et al., *J. Pharm. Sci.*, 64:181-210 (1975); T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; and Edward B. Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, усе  
55 охоплено повністю.

Сполуки винаходу можуть мати асиметричні атоми карбону. Зв'язки карбон-карбон сполук винаходу можна зображати тут, застосовуючи суцільну лінію, суцільний клин або пунктирний клин. Застосування суцільної лінії зв'язків рацематів з асиметричними атомами карбону призначено показати, що всі можливі стереоізомери (наприклад, конкретні енантіомери, рацемічні суміші, т.д.) охоплено при цьому атомі карбону. Застосування суцільного або пунктирного клину для позначення зв'язків з асиметричними атомами карбону призначено позначати, що охоплено тільки вказаний стереоізомер. Є вірогідним, що сполуки винаходу можуть містити більше одного асиметричного атому карбону. У таких сполуках застосування суцільної лінії для позначення зв'язків до асиметричних атомів карбону призначено позначати, що охоплено всі можливі стереоізомери. Наприклад, якщо не встановлено інакше, мають на увазі, що сполуки винаходу можуть існувати як енантіомери та діастеромери або як рацемати та їх суміші. Застосування суцільної лінії для позначення зв'язків з одним або більше асиметричними атомами карбону в сполучі винаходу, та застосування суцільного або пунктирного клину для позначення зв'язків з іншими асиметричними атомами карбону в тій самій сполучі призначено позначати присутність суміші діастеромерів.

Сtereoізомери сполук винаходу охоплюють цис та транс ізомери, оптичні ізомери, як-то R та S енантіомери, діастеромери, геометричні ізомери, обертальні ізомери, конформаційні ізомери та таутомери сполук винаходу, охоплюючи сполуки, які мають більше одного типу ізомерії; та їх суміші (як-то рацемати та діастеромерні пари). Також охоплено кислотно-адитивні або основно-адитивні солі, де протийон є оптично активним, наприклад, D-лактат або L-лізин, або рацемічні, наприклад, DL-тарtrat або DL-аргінін.

Коли кристалізується будь-який рацемат, можливо створення кристалів двох різних типів. Перш тип – вказана вище рацемічна сполука (дійсний рацемат), коли отримано одну гомогенну форму кристалу, яка містить енантіомери в еквімолярних кількостях. Другий тип – рацемічна суміш або конгломерат, де дві форми кристалу отримано в еквімолярних кількостях, коли кожна містить єдиний енантіомер.

Винахід також охоплює мічені ізотопом сполуки, як є ідентичними наведеним у формулах I, II, III, IV, V, VI та VII тут, але фактично один або більш атомів заміщено атомом, який має атомну масу або масове число відмінні від атомної маси або масового числа, звичайно знайденого в природі. Приклади ізоотопів, які можна вводити в сполуки винаходу охоплюють ізоотопи гідрогену, карбону, нітрогену, оксигену, фосфору, флуору та хлору, як-то, але без обмеження,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  та  $^{36}\text{Cl}$ . Певні мічені ізотопом сполук формули (I) та формули (II), наприклад, у які уведено радіоактивні ізоотопи, як-то  $^3\text{H}$  та  $^{14}\text{O}$ , є корисними для аналізів ліків та/або розподілення субстрату тканини. Мічені тритієм, тобто, ізоотопи  $^3\text{H}$ , та карбон-14, тобто,  $^{14}\text{C}$ , є особливо переважним внаслідок легкого виготовлення та виявлення. Крім того, заміщення важкими ізотопами, як-то дейтерій, тобто,  $^2\text{H}$ , можуть надавати певні терапевтичні переваги внаслідок більшої метаболічної стабільності, наприклад, збільшеного напівперіоду розпаду *in vivo* або зменшених потреб дозування та, отже, можуть бути переважними в деяких обставинах. Мічені ізотопом сполуки винаходу можна звичайно виготовити виконанням способів у розкритих нижче схемах та/або в прикладах, та способах отримання заміщенням міченого ізотопом реагенту на немічений ізотопом реагент.

Сполуки цього винаходу можна застосовувати у вигляді солей похідних із неорганічних або органічних кислот. Залежно від конкретної сполуки сіль сполуки може бути сприятливою завдяки одній або більше фізичних властивостей солей, як-то покращена фармацевтична стабільність при різних температурах та вологостях, або бажана розчинність у воді або олії. У деяких випадках сіль сполуки також можна застосовувати як допомогу у виділенні, очищенні, та/або розчиненні сполуки.

Якщо сіль призначено для застосування до пацієнта (на відміну, наприклад, від застосування в контексті *in vitro*), сіль краще є фармацевтично прийнятною. Термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується солі, отриманої комбінацією сполуки формули (I) та формули (II) з кислотою, чий аніон, або основою, чий катіон звичайно вважається придатним для споживання людиною. Фармацевтично прийнятні солі конкретно є корисними як продукти способів винаходу, внаслідок більшої водної розчинності стосовно вихідної сполуки. Для застосування у медицині солі сполук цього винаходу є нетоксичними "фармацевтично прийнятними солями." Соли, охоплені терміном "фармацевтично прийнятні солі" стосуються нетоксичних солей сполук цього винаходу, які звичайно отримано реакцією вільної основи з придатною органічною або неорганічною кислотою.

Придатні фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі сполук винаходу, коли можливо, охоплюють ці похідні неорганічних кислот, як-то хлоридна, бромідна, флуоридна, борна, флуороборна, фосфатна, метафосфатна, нітратна, карбонатна, сульфоронова, та сульфатна



кислоти, та органічні кислоти як-то оцтова, бензолсульфонова, бензойна, лимонна, етансульфонова, фумарова, глюконова, гліколева, ізотіонова, молочна, лактобіонова, малеїнова, яблучна, метансульфонова, трифлуорометансульфонова, бурштинова, толуолсульфонова, винна, та трифлуорооцтова кислоти. Придатні органічні кислоти звичайно охоплюють, але без обмеження, класи органічних кислот, як-то аліфатична, циклоаліфатична, ароматична, аліфатична, гетероциклічна, карбонова та сульфонова.

Конкретні приклади придатних органічних кислот охоплюють, але без обмеження, ацетат, трифлуороацетат, форміат, пропіонат, сукцинат, гліколят, глюконат, диглюконат, лактат, малат, винна кислота, цитрат, аскорбат, глюкуронат, малеат, фумарат, піруват, аспартат, глутамат, бензоат, антранілова кислота, стеарат, саліцилат, п-гідроксibenзоат, фенілацетат, манделат, ембонат (памоат), метансульфонат, етансульфонат, бензолсульфонат, пантотенат, толуолсульфонат, 2-гідроксietансульфонат, сульфонілат, циклогексиламіносulьфонат, альгенова кислота,  $\beta$ -гідроксимасляна кислота, галактарат, галактуронат, адипат, альгінат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропіонат, додецилсульфат, глікогептаноат, глицерофосфат, гептаноат, гексаноат, нікотинат, 2-нафтальсульфонат, оксалат, пальмоат, пектинат, 3-фенілпропіонат, пікрат, півалат, тіоціанат та ундеканоат.

Крім того, там де сполуки винаходу несуть кислотну частку, їх придатні фармацевтично прийнятні солі можуть охоплювати солі лужного металу, тобто, солі натрію або калію; солі лужно-земельного металу, наприклад, солі кальцію або магнію; та солі, створені із придатними органічними лігандами, наприклад, четвертинними амонійними солями. У ще одному втіленні лужні солі створено з основ, які утворюють нетоксичні солі, охоплюючи алюміній, аргінін, бензатин, холін, діетиламін, діоламін, гліцин, лізин, меглумін, оламін, трометамін та солі цинку.

Органічні солі можна створювати із солей вторинного, третинного або четвертинного аміну, як-то трометамін, діетиламін, N, N'-бензилетилендіамін, хлорпрокаїн, холін, діетаноламін, етилендіамін, меглумін (N-метилглюкамін) та прокаїн. Лужні групи, які містять нітроген, можна кватернізувати засобами, як-то нижчий алкіл ( $C_{1-6}$ ) галогеніди (наприклад, метил, етил, пропіл та бутіл хлориди, броміди, та йодиди), діалкіл-сульфати (тобто, диметил, диетил, дибутил та діамін-сульфати), довголанцюгові галогеніди (тобто, децил, лаурил, міристил та стеарин хлориди, броміди та йодиди), арилалкіл галогеніди (тобто, бензил та фенетил броміди) та інші.

В одному втіленні гемісолі кислот та основ також можна формувати, наприклад, як гемісульфат та солі гемікальцію.

У наступному описі сполук, придатних для застосування в описаних способах, визначення стосовно звичайних хімічних термінів можна знаходити у посиланнях на роботи (якщо не визначено інакше), охоплюючи Carey and Sundberg "Advanced Organic Chemistry 4th Ed." Vols. A (2001) and B (2001), Plenum Press, New York. Якщо не вказано інакше, стандартні способи мас-спектроскопії, ЯМР, ВЕРХ, хімії білка, біохімії, стандартні техніки ДНК та фармакології застосовуються звичайними спеціалістами в рівні техніки. Якщо не передбачено конкретні визначення, застосована номенклатура та лабораторні процедури й технічні способи описаних аналітичної хімії, синтетичної органічної хімії та лікарської й фармацевтичної хімії є відомими в рівні техніки. Стандартні способи можна застосовувати для хімічних синтезів, хімічних аналізів, виготовлення фармацевтичних препаратів, композицій, та забезпечення й лікування пацієнтів.

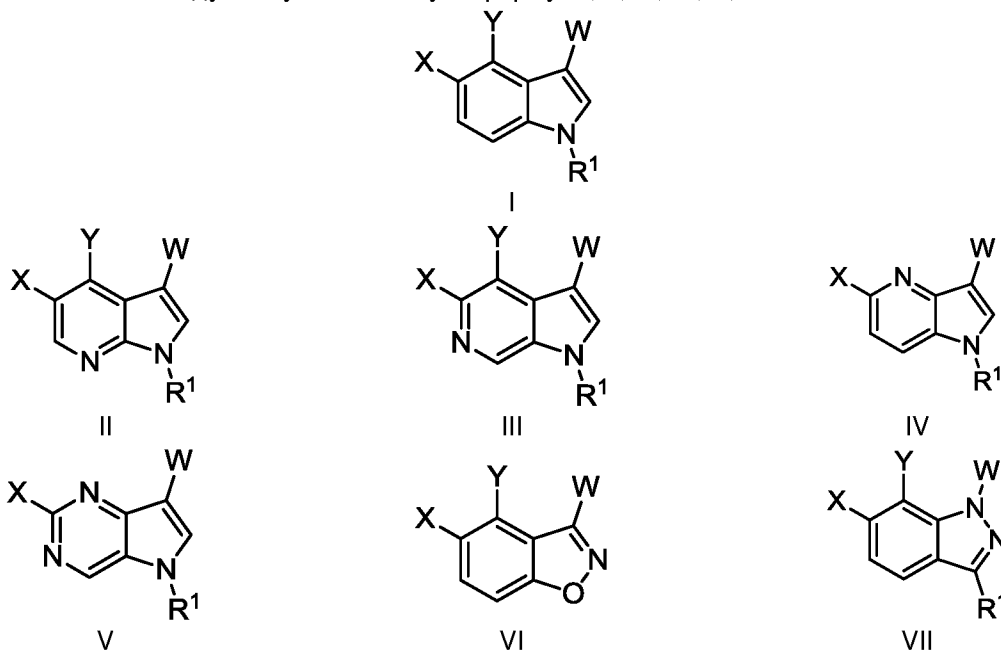
У певних втіленнях описані сполуки винаходу вибрано для ROR $\gamma$  через ROR $\alpha$  та/або ROR $\beta$ .

Звичайно, сполуку інгібітору ROR $\gamma$ , застосовану в описаних способах, ідентифіковано або охарактеризовано аналізом *in vitro*, наприклад, безклітинним біохімічним аналізом або клітинним функціональним аналізом. Такий аналіз є корисним для визначення *in vitro* KI<sub>50</sub> для згаданих вище сполук. У деяких втіленнях сполука інгібітору ROR $\gamma$ , застосована для описаних способів, інгібує активність ROR $\gamma$  з KI<sub>50</sub> *in vitro* – менше 25 мкМ (наприклад, менше 20 мкМ, менше 10 мкМ, менше 1 мкМ, менше 0,5 мкМ, менше 0,4 мкМ, менше 0,3 мкМ, менше 0,1, менше 0,08 мкМ, менше 0,06 мкМ, менше 0,05 мкМ, менше 0,04 мкМ, менше 0,03 мкМ, менше 0,02 мкМ, менше 0,01, менше 0,008 мкМ, менше 0,006 мкМ, менше 0,005 мкМ, менше 0,004 мкМ, менше 0,003 мкМ, менше 0,002 мкМ, менше 0,001, менше 0,00099 мкМ, менше 0,00098 мкМ, менше 0,00097 мкМ, менше 0,00096 мкМ, менше 0,00095 мкМ, менше 0,00094 мкМ, менше 0,00093 мкМ, менше 0,00092 або менше 0,00090 мкМ). У деяких втіленнях сполука інгібітору ROR $\gamma$  – сполука, описана в поясненні прикладом.

Описано сполуки формул I, II, III, IV, V, VI та VII. Також описано фармацевтично прийнятні солі, фармацевтично прийнятні сольвати, фармацевтично активні метаболіти та фармацевтично прийнятні проліки таких сполук. Запропоновано фармацевтичні композиції, які охоплюють, принаймні, одну таку сполуку або фармацевтично прийнятну сіль фармацевтично прийнятний сольват, фармацевтично активний метаболіт або фармацевтично прийнятні проліки

такої сполуки, У деяких втіленнях, коли розкриті сполуки містять здатний до окиснення атом нітрогену, атом нітрогену можна перетворювати до N-оксиду способами, які добре відомі в рівні техніки. У певних утіленнях також запропоновано ізомери та хімічно захищені форми сполук, які мають структуру, зображену формулами I, II, III, IV, V, VI та VII.

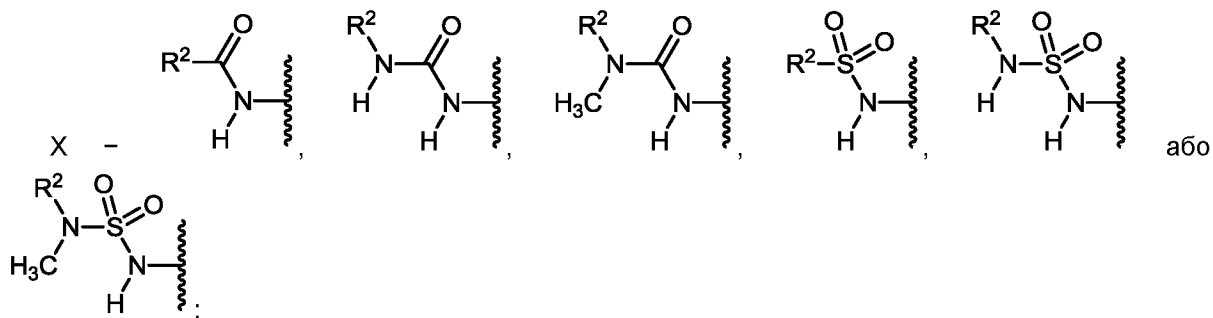
5 Один аспект винаходу стосується сполуки формул I, II, III, IV, V, VI або VII:



або її фармацевтично прийнятної солі, фармацевтично активного метаболіту, фармацевтично прийнятних проліків або фармацевтично прийнятного сольвату, де,

10 Y – гідроген, галоген, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) гідроксиалкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкєніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)галогеналкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) гідрогенксигалоалкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкоксил або (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)галоалкоксил;

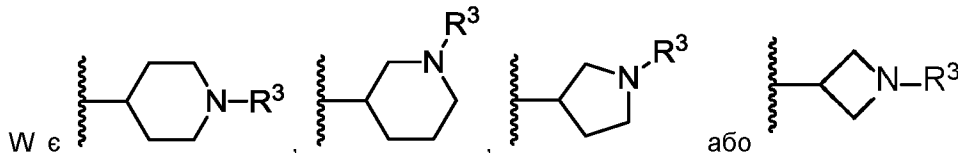
R<sup>1</sup> – гідроген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гідроксиалкіл або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галоалкіл;



15 R<sup>2</sup> – (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, необов'язково заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними для кожного випадку з групи, яка складається з галогену, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)ціаноалкілу, гідроксилу, OR, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гідроксиалкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гідроксиалкоксилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гідроксиалкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксилу, алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкоксилу, -NR<sub>2</sub>, (R<sub>2</sub>N)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілтію, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкілтію, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -N(R)C(=O)R, -CH<sub>2</sub>C(=O)R, -CH<sub>2</sub>C(=O)OR, -CH<sub>2</sub>C(=O)R, -CH<sub>2</sub>C(=O)NR<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(R)C(=O)R, -S(=O)<sub>2</sub>R, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, -N(R)S(=O)<sub>2</sub>R, -A та -CH<sub>2</sub>A;

20 R незалежно вибрано в кожному випадку із групи, яка складається з гідрогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)ціаноалкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гідроксиалкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкілу або (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)гетероциклоалкілу; або в разі заміщення нітрогену двома групами R може бути разом з атомом нітрогену, до якого їх приєднано, для утворення 4-, 5-, 6- або 7-членного насиченого (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)гетероциклоалкілу, який, коли його так утворено, необов'язково може бути заміщено одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, галогену, гідроксилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гідроксиалкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)ціаноалкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкілу та =O;

А незалежно вибрано в кожному випадку із групи, яка складається з (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)гетероциклоалкілу, арилу та гетероарилу, необов'язково заміщені одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними в кожному випадку з групи, яка складається з галогену, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)ціаноалкілу, гідроксилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гідроксиалкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкоксилу, -NR<sub>2</sub>, (R<sub>2</sub>N)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілтіо, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкілтіо, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -N(R)C(=O)R, -CH<sub>2</sub>C(=O)R, -CH<sub>2</sub>C(=O)OR, -CH<sub>2</sub>c(=O)R, -CH<sub>2</sub>C(=O)NR<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(R)C(=O)R, -S(=O)<sub>2</sub>R, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub> та -N(R)S(=O)<sub>2</sub>R;



W є , , або , необов'язково заміщено одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними в кожному випадку з групи, яка складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гідроксиалкілу та (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галоалкілу;

R<sup>3</sup> - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, -C(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)OR<sup>4</sup>, -C(=O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub> або -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, необов'язково заміщено одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними в кожному випадку з групи, яка складається з галогену, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)ціаноалкілу, гідроксилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гідроксиалкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкоксилу, -NR<sub>2</sub>, (R<sub>2</sub>N)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілтіо, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкілтіо, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -N(R)C(=O)R, -CH<sub>2</sub>C(=O)R, -CH<sub>2</sub>C(=O)OR, -CH<sub>2</sub>c(=O)R, -CH<sub>2</sub>C(=O)NR<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(R)C(=O)R, -S(=O)<sub>2</sub>R, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, -N(R)S(=O)<sub>2</sub>R, -A та -CH<sub>2</sub>A;

R<sup>4</sup> - гідроген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)гетероциклоалкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)гетероциклоалкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, арил або гетероарил, необов'язково заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними в кожному випадку з групи, яка складається з галогену, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)ціаноалкілу, гідроксилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гідроксиалкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галоалкоксилу, -NR<sub>2</sub>, (R<sub>2</sub>N)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілтіо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галоалкілтіо, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -N(R)C(=O)R, -CH<sub>2</sub>C(=O)R, -CH<sub>2</sub>C(=O)OR, -CH<sub>2</sub>c(=O)R, -CH<sub>2</sub>C(=O)NR<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(R)C(=O)R, -S(=O)<sub>2</sub>R, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, -N(R)S(=O)<sub>2</sub>R, -A та -CH<sub>2</sub>A; та

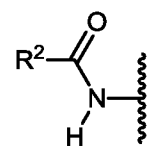
R<sup>5</sup> - незалежно вибрано у кожному випадку з групи, яка складається з гідрогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)гетероциклоалкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)гетероциклоалкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, арилу та гетероарилу, необов'язково заміщені одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними в кожному випадку з групи, яка складається з галогену, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)ціаноалкілу, гідроксилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гідроксиалкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкоксилу, -NR<sub>2</sub>, (R<sub>2</sub>N)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілтіо, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкілтіо, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -N(R)C(=O)R, -CH<sub>2</sub>C(=O)R, -CH<sub>2</sub>C(=O)OR, -CH<sub>2</sub>c(=O)R, -CH<sub>2</sub>C(=O)NR<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(R)C(=O)R, -S(=O)<sub>2</sub>R, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, -N(R)S(=O)<sub>2</sub>R, -A та -CH<sub>2</sub>A; або де нітроген, заміщений двома групами R<sup>5</sup> може бути разом з атомом нітрогену, до якого їх приєднано, для утворення 4-, 5-, 6- або 7-членного насиченого C<sub>3-8</sub>гетероциклоалкілу, який, коли його так утворено, необов'язково може бути заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, галогену, гідроксилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гідроксиалкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкілу та =O.

У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих вище сполук, де сполуку зображено формулою I, або їх фармацевтично прийнятної солі, фармацевтично активного метаболіту, фармацевтично прийнятних проліків або фармацевтично прийнятного сольвату. У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих вище сполук, де сполуку зображено формулою II, абр їх фармацевтично прийнятної солі, фармацевтично активного метаболіту, фармацевтично прийнятних проліків або фармацевтично прийнятного сольвату. У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих вище сполук, де сполуку зображено формулою III, або їх фармацевтично прийнятної солі, фармацевтично активного метаболіту, фармацевтично прийнятних проліків або фармацевтично прийнятного сольвату. У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих вище сполук, де сполуку зображено формулою IV, або їх фармацевтично прийнятної солі, фармацевтично активного метаболіту, фармацевтично прийнятних проліків або фармацевтично прийнятного сольвату. У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих вище сполук, де сполуку зображено

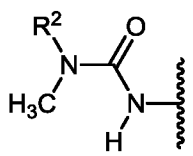
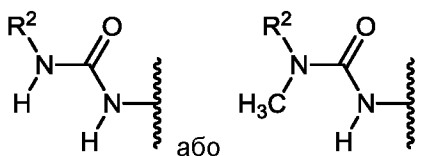
формулою V, або їх фармацевтично прийнятної солі, фармацевтично активного метаболіту, фармацевтично прийнятних проліків або фармацевтично прийнятного сольвату. У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих вище сполук, де сполуку зображено формулою VI, або їх фармацевтично прийнятної солі, фармацевтично активного метаболіту, фармацевтично прийнятних проліків або фармацевтично прийнятного сольвату. У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих вище сполук, де сполуку зображено формулою VII, або їх фармацевтично прийнятної солі, фармацевтично активного метаболіту, фармацевтично прийнятних проліків або фармацевтично прийнятного сольвату.

У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих вище сполук, де R<sup>1</sup> – гідроген. У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих вище сполук, де R<sup>1</sup> – (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл. У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих вище сполук, де R<sup>1</sup> – метил.

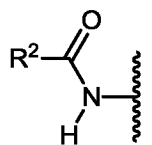
У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих вище сполук, де Y – гідроген. У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих вище сполук, де Y – (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл. У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих вище сполук, де Y – метил.



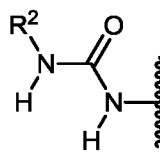
15 У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих вище сполук, де X є



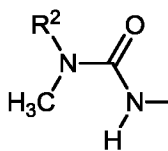
або . У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих



вище сполук, де X є . У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих

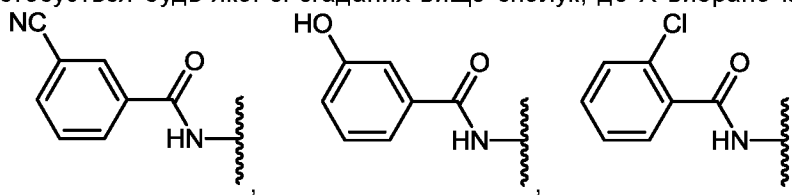


вище сполук, де X є . У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих

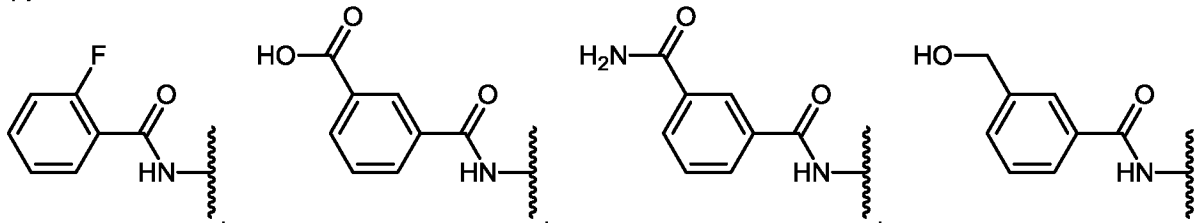


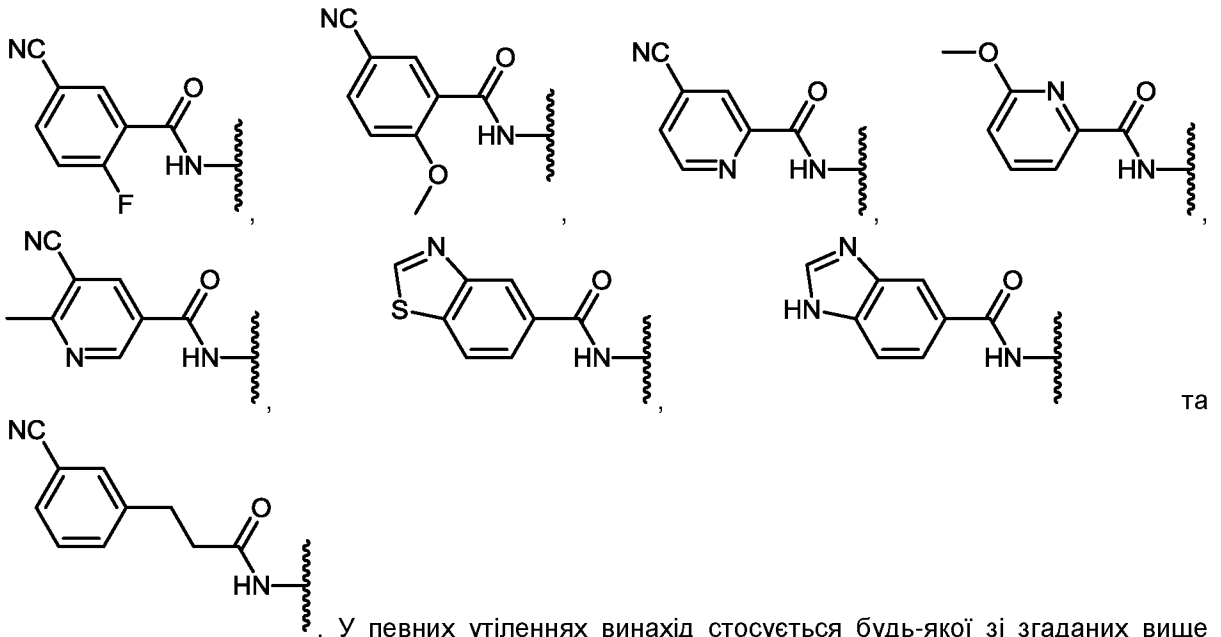
вище сполук, де X є . У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих вище сполук, де X вибрано із

20



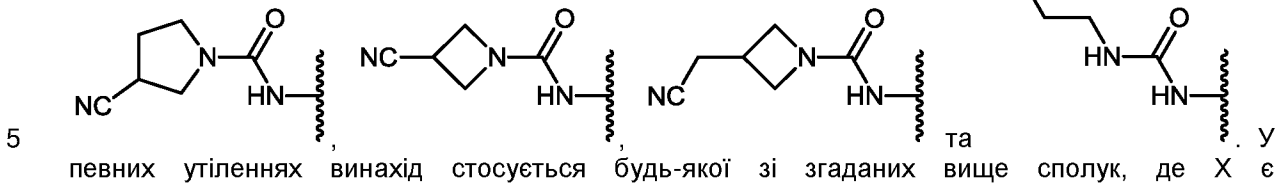
групи, яка складається з



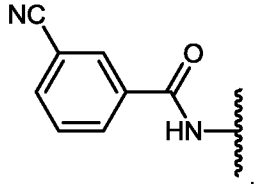


У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих вище

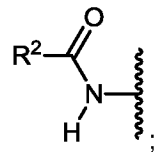
сполук, де X вибрано із групи, яка складається з



У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих вище сполук, де X є

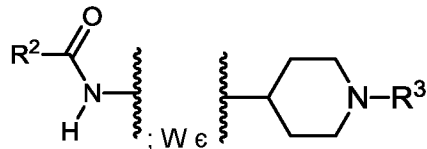


У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих вище сполук, де X є

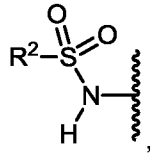


та W є . У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих вище

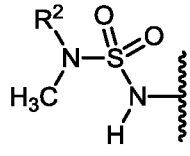
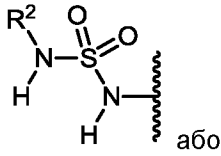
10 сполук, де X є



; W є ; та R<sup>3</sup> є -C(=O)R<sup>4</sup>.



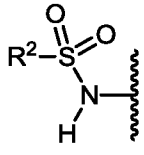
У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих вище сполук, де X є



або

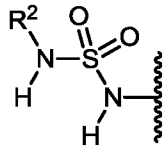
. У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих

вище сполук, де X є



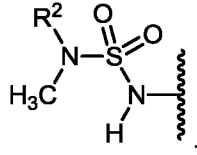
. У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих

вище сполук, де X є



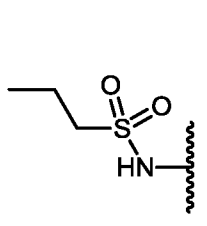
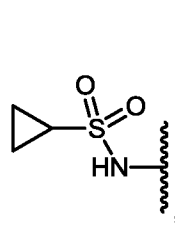
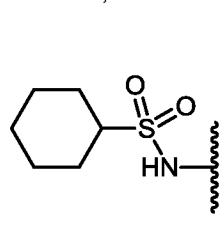
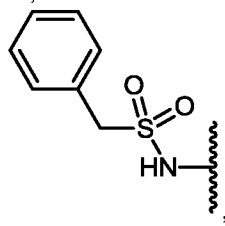
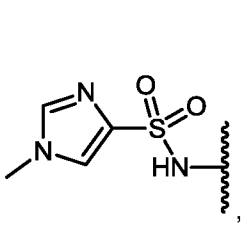
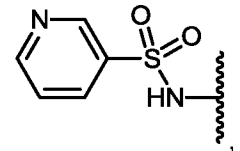
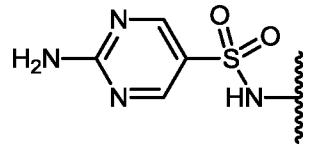
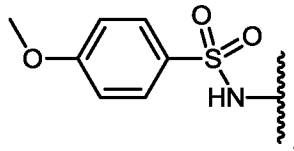
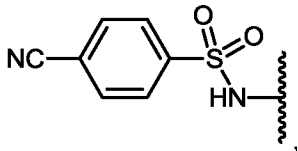
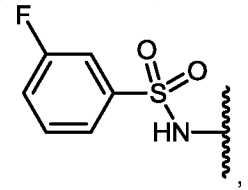
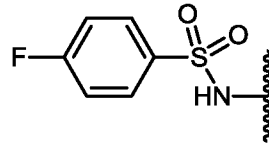
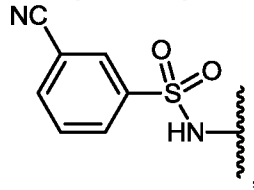
. У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих

5 вище сполук, де X є

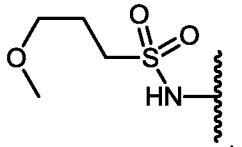


У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих вище сполук, де X вибрано із

групи, яка складається з



та



10

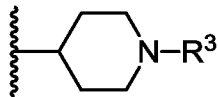


C<sub>4</sub>)галоалкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)ціаноалкілу, гідроксилу, OR, гідроксил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гідроксиалкоксилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гідроксиалокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкоксилу, -NR<sub>2</sub>, (R<sub>2</sub>N)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілтію, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкілтію, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -N(R)C(=O)R, -CH<sub>2</sub>C(=O)R, -CH<sub>2</sub>C(=O)OR, -CH<sub>2</sub>c(=O)R, -CH<sub>2</sub>C(=O)NR<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(R)C(=O)R, -S(=O)<sub>2</sub>R, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub> та -N(R)S(=O)<sub>2</sub>R, -A та -CH<sub>2</sub>A.

У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих вище сполук, де R<sub>2</sub> – гетероарил, необов'язково заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними в кожному випадку з групи, яка складається з галогену, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)ціаноалкілу, гідроксилу, OR, гідроксил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гідроксиалкоксилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гідроксиалокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкоксилу, -NR<sub>2</sub>, (R<sub>2</sub>N)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілтію, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкілтію, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -N(R)C(=O)R, -CH<sub>2</sub>C(=O)R, -CH<sub>2</sub>C(=O)OR, -CH<sub>2</sub>c(=O)R, -CH<sub>2</sub>C(=O)NR<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(R)C(=O)R, -S(=O)<sub>2</sub>R, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, N(R)S(=O)<sub>2</sub>R, -A та -CH<sub>2</sub>A.

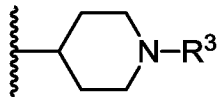
У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих вище сполук, де R<sub>2</sub> – пропіл, необов'язково заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними в кожному випадку з групи, яка складається з галогену, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)ціаноалкілу, гідроксилу, OR, гідроксил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гідроксиалкоксилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гідроксиалокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкоксилу, -NR<sub>2</sub>, (R<sub>2</sub>N)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілтію, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкілтію, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -N(R)C(=O)R, -CH<sub>2</sub>C(=O)R, -CH<sub>2</sub>C(=O)OR, -CH<sub>2</sub>c(=O)R, -CH<sub>2</sub>C(=O)NR<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(R)C(=O)R, -S(=O)<sub>2</sub>R, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, N(R)S(=O)<sub>2</sub>R, -A та -CH<sub>2</sub>A.

У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих вище сполук, де W є

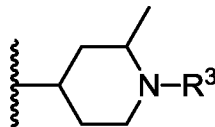


, необов'язково заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними в кожному випадку з групи, яка складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гідроксиалкілу та (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галоалкілу.

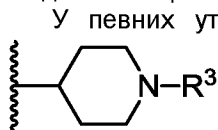
У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих вище сполук, де W є



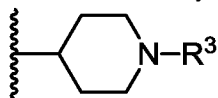
30 , заміщений метилом. У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі



згаданих вище сполук, де W є

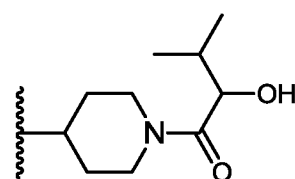
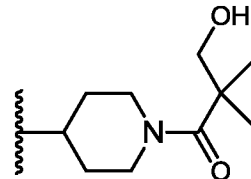
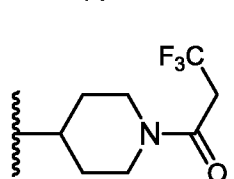
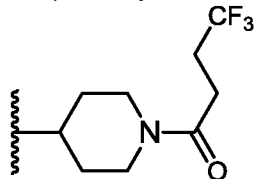


У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих вище сполук, де W є



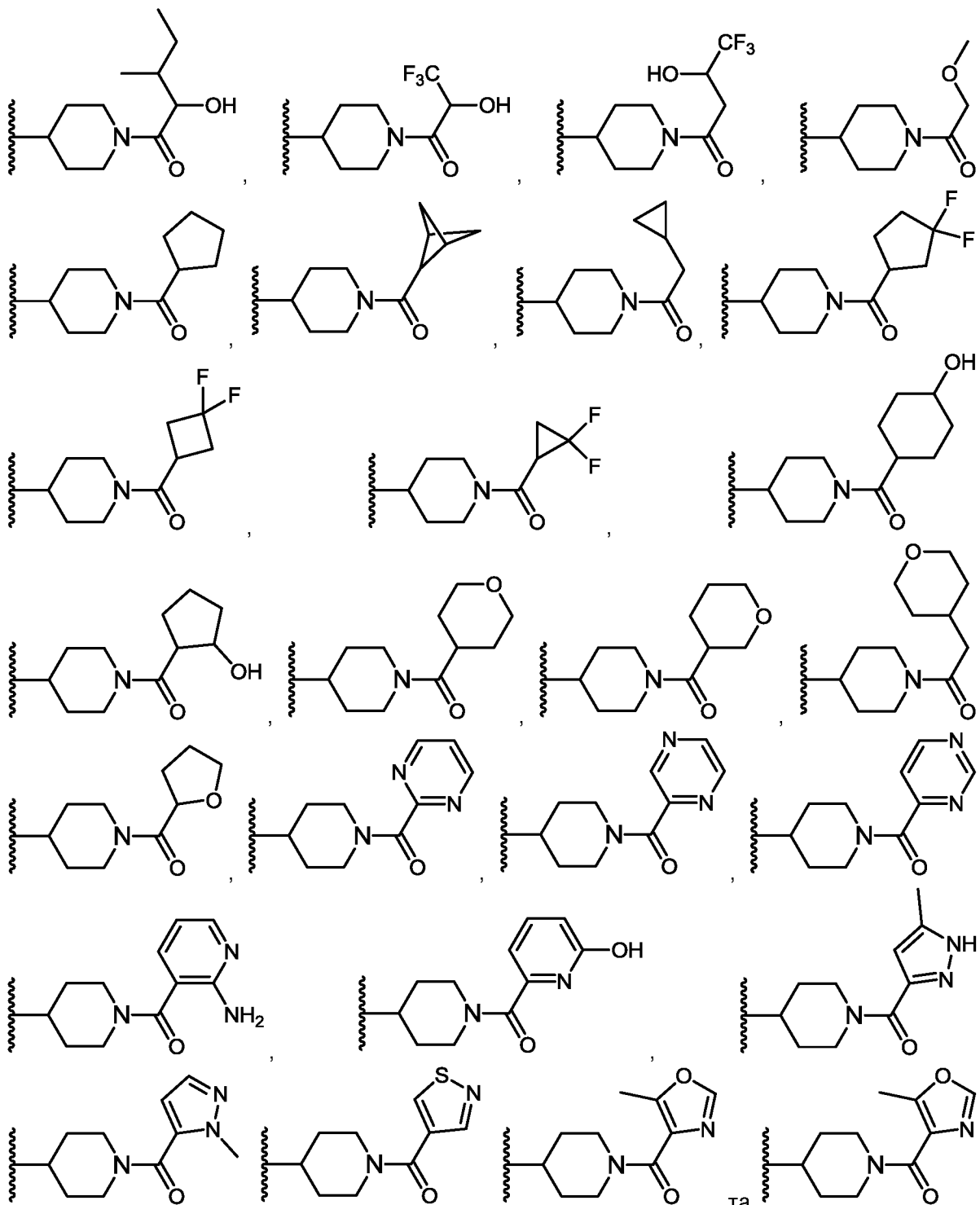
; та R<sup>3</sup> є -C(=O)R<sup>4</sup>. У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих

вище сполук, де W вибрано із групи, яка складається з



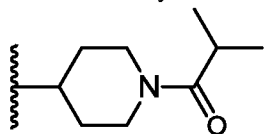
35



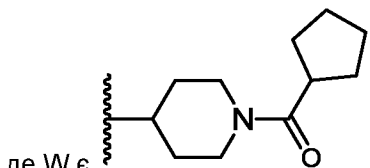


5

У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих вище сполук, де W є



У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих вище сполук,



10

де W є





(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкоксилу, -NR<sub>2</sub>, (R<sub>2</sub>N)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілтію, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкілтію, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -N(R)C(=O)R, -CH<sub>2</sub>C(=O)R, -CH<sub>2</sub>C(=O)OR, -CH<sub>2</sub>c(=O)R, -CH<sub>2</sub>C(=O)NR<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(R)C(=O)R, -S(=O)<sub>2</sub>R, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub> та -N(R)S(=O)<sub>2</sub>R. У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих вище сполук, де R<sup>4</sup> – феніл, заміщений ціано, та

5 необов'язково, крім того, заміщений додатковими одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними в кожному випадку з групи, яка складається з галогену, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкілу, гідроксилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гідроксиалкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкоксилу, -NR<sub>2</sub>, (R<sub>2</sub>N)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілтію, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкілтію, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -N(R)C(=O)R, -CH<sub>2</sub>C(=O)R,

10 -CH<sub>2</sub>C(=O)OR, -CH<sub>2</sub>c(=O)R, -CH<sub>2</sub>C(=O)NR<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(R)C(=O)R, -S(=O)<sub>2</sub>R, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub> та -N(R)S(=O)<sub>2</sub>R.

У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих вище сполук, де R<sup>4</sup> – піридил, необов'язково заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними в кожному випадку з групи, яка складається з наступного: галоген, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкіл, гідроксил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гідроксиалкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкоксил, -NR<sub>2</sub>, (R<sub>2</sub>N)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілтію, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкілтію, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -N(R)C(=O)R, -CH<sub>2</sub>C(=O)R, -CH<sub>2</sub>C(=O)OR, -CH<sub>2</sub>c(=O)R, -CH<sub>2</sub>C(=O)NR<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(R)C(=O)R, -S(=O)<sub>2</sub>R, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub> та -N(R)S(=O)<sub>2</sub>R. У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих вище сполук, де R<sup>4</sup> – піридил, заміщений

15 фенілом, та, крім того, необов'язково заміщений додатковим одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними в кожному випадку з групи, яка складається з наступного: галоген, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкіл, гідроксил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гідроксиалкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкоксил, -NR<sub>2</sub>, (R<sub>2</sub>N)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілтію, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкілтію, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -N(R)C(=O)R, -CH<sub>2</sub>C(=O)R, -CH<sub>2</sub>C(=O)OR, -CH<sub>2</sub>c(=O)R, -CH<sub>2</sub>C(=O)NR<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(R)C(=O)R, -S(=O)<sub>2</sub>R, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub> та -N(R)S(=O)<sub>2</sub>R. У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих вище сполук, де R<sup>4</sup> – піридил, заміщений

20 фенілом, та, крім того, необов'язково заміщений додатковим одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними в кожному випадку з групи, яка складається з наступного: галоген, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкіл, гідроксил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гідроксиалкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкоксил, -NR<sub>2</sub>, (R<sub>2</sub>N)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілтію, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкілтію, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -N(R)C(=O)R, -CH<sub>2</sub>C(=O)R, -CH<sub>2</sub>C(=O)OR, -CH<sub>2</sub>c(=O)R, -CH<sub>2</sub>C(=O)NR<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(R)C(=O)R, -S(=O)<sub>2</sub>R, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub> та -N(R)S(=O)<sub>2</sub>R.

25

У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих вище сполук, де R незалежно вибрано в кожному випадку із групи, яка складається з гідрогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)ціаноалкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гідроксиалкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкілу та (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)гетероциклоалкілу. У певних утіленнях винахід стосується будь-якої зі згаданих вище сполук, де R незалежно вибрано в кожному випадку із групи, яка складається з гідроген та (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл.

Інше втілення винаходу – сполука, вибрана з групи, яка складається зі сполук прикладів 1-95 та їх фармацевтично прийнятних солей.

35 Передбачають, що сполуки формул I, II, III, IV, V, VI та VII забезпечують терапевтичну допомогу суб'єктам, які потерпають від імунного розладу або запального розладу. Відповідно, згідно з одним аспектом винаходу запропоновано спосіб лікування розладу, вибраного із групи, яка складається з імунного розладу або запального розладу. Спосіб полягає в застосуванні терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, II, III, IV, V, VI та VII до суб'єкта, який

40 цього потребує, для поліпшення симптому розладу, де формули I, II, III, IV, V, VI та VII описано вище. У певних утіленнях конкретна сполука формул I, II, III, IV, V, VI та VII – сполука, визначена одним із описаних вище втілень.

У певних утіленнях розлад – імунний розлад. У певних інших втіленнях розлад – запальний розлад. У певних інших втіленнях розлад – аутоімунний розлад. У певних інших втіленнях розлад – ревматоїдний артрит, псоріаз, хронічна хвороба – реакція "трансплантату проти хазяїна", гостра хвороба – реакція "трансплантату проти хазяїна", хвороба Крона, запальна хвороба кишечника, розсіяний склероз, системний червоний вовчак, черевне спру, ідіопатична тромбоцитопенічна тромбоцитна пурпура, астеничний бульбарний параліч, синдром Шегрена, склеродермія, виразковий коліт, астма, або епідермальна гіперплазія.

50 У певних інших втіленнях розлад – запалення хрящу, деградація кістки, артрит, ювенільний артрит, ювенільний ревматоїдний артрит, олігосуглобовий ювенільний ревматоїдний артрит, багатосуглобовий ювенільний ревматоїдний артрит, ювенільний ревматоїдний артрит з системним початком, ювенільний анкілозувальний спондилоартрит, ювенільний ентеропатичний артрит, ювенільний реактивний артрит, ювенільний синдром Ретера, морський синдром, ювенільний дерматоміозит, ювенільний псоріазний артрит, ювенільна склеродермія, ювенільний системний червоний вовчак, ювенільний васкуліт, олігосуглобовий ревматоїдний артрит, багатосуглобовий ревматоїдний артрит, ревматоїдний артрит з системним початком, ревматоїдний артрит з системним початком, анкілозувальний спондилоартрит, ентеропатичний артрит, реактивний артрит, синдром Ретера, дерматоміозит, псоріазний артрит,

55 васкуліт, міоліт, поліміоліт, дерматоміоліт, остеоартрит, нодозний полиартеріїт, гранулематоз

60

Вегенера, артеріїт, ревматична поліміалгія, саркоїдоз, склероз, первинний біліарний склероз, склерозувальний холангіт, дерматит, atopічний дерматит, атеросклероз, хвороба Стілла, хронічне обструктивне захворювання легенів, хвороба Гийена-Барре, цукровий діабет першого типу, хвороба Грейвса, Адісонова хвороба, вібраційна хвороба, аутоімунний гепатит, псоріазна епідермальна гіперплазія, бляшковий псоріаз, краплевидний псоріаз, псоріаз зморшок, пустульозний псоріаз, еритродермічний псоріаз або імунний розлад, пов'язаний з або, який виникає від активності патогенного лімфоциту. У певних утіленнях псоріаз – бляшковий псоріаз, краплевидний псоріаз, псоріаз зморшок, пустульозний псоріаз або еритродермічний псоріаз.

У певних інших втіленнях розлад є неінфекційний увеїт, хвороба Бехчета або синдром Фогта–Коянагі–Харада.

Згідно з іншим аспектом винаходу запропоновано застосування сполуки формули I, II, III, IV, V, VI та VII у виготовленні медикаменту. У певних утіленнях медикамент є для лікування описаного розладу.

Згідно з іншим аспектом винаходу запропоновано застосування сполуки формули I, II, III, IV, V, VI та VII є для лікування описаного медичного розладу.

Крім того, припускаємо, що сполуки формул I, II, III, IV, V, VI та VII, можуть інгібувати активність ROR $\gamma$ . Відповідно, згідно з іншим аспектом винаходу запропоновано спосіб інгібування активності ROR $\gamma$ . Спосіб полягає в піддаванні ROR $\gamma$  ефективній кількості сполуки формули I, II, III, IV, V, VI та VII, для інгібування названого ROR $\gamma$ , де формули I, II, III, IV, V, VI та VII описано вище. У певних утіленнях конкретні сполуки формул I, II, III, IV, V, VI та VII визначено одним з описаних утілень.

Крім того, припускаємо, що сполуки формул I, II, III, IV, V, VI та VII, можуть зменшувати кількість інтелейкіну-17 (IL-17) у суб'єкта. IL-17 – цитокін, який вражає численні біологічні функції, охоплюючи індукування та опосередкування прозапальних реакцій. Відповідно, згідно з іншим аспектом винаходу запропоновано спосіб зменшення кількості IL-17 у суб'єкта. Спосіб полягає в застосуванні до суб'єкта ефективної кількості сполуки I для зменшення кількості IL-17 у суб'єкта, де формули I, II, III, IV, V, VI та VII описано вище. У певних утіленнях конкретні сполуки формул I, II, III, IV, V, VI та VII – сполука, визначена одним з описаних утілень.

У певних утіленнях суб'єкт – людина. У певних утіленнях застосування сполуки зменшує в суб'єкта кількість IL-17, генерованого клітинами Th-17. Зміну кількості IL-17, генерованого, наприклад, клітинами Th-17, можна визначати, застосовуючи процедуру, описану в літературі, як-то аналізом ELISA (спосіб твердофазового імуноферментного аналізу) або аналізом внутрішньоклітинного забарвлення.

Крім того, припускаємо, що сполуки формул I, II, III, IV, V, VI та VII, можуть інгібувати синтез IL-17 у суб'єкта. Відповідно, згідно з іншим аспектом винаходу запропоновано спосіб інгібування синтезу IL-17 у суб'єкта. Спосіб полягає в застосуванні до суб'єкта ефективної кількості сполуки формули I, II, III, IV, V, VI та VII, для інгібування синтезу IL-17 у суб'єкта, де формули I, II, III, IV, V, VI та VII описано вище. У певних утіленнях конкретні сполуки формул I, II, III, IV, V, VI та VII – сполука, визначена одним з описаних утілень.

Вище наведений опис зображає численні втілення, забезпечуючи визначення для застосованих варіантів. Застосування конкретно розглядає всі комбінації таких варіантів.

Згідно з іншим аспектом винаходу запропоновано комбіноване лікування. Наприклад, сполуки формул I, II, III, IV, V, VI та VII або їх фармацевтично прийнятні солі можна застосовувати в комбінації з додатковими терапевтичними засобами для лікування медичних розладів, як-то медичні розлади, пов'язані з невідповідною активністю IL-17. Типові додаткові терапевтичні засоби охоплюють, наприклад, (1) інгібітор TNF- $\alpha$ ; (2) неселективний інгібітор COX-1/COX-2; (3) селективний інгібітор COX-2, як-то целекоксиб та рофекоксиб; (4) інші засоби для лікування запальної хвороби та аутоімунної хвороби, охоплюючи, наприклад, метотрексат, лефлуномід, салазосульфапіридин, імуран, пеніциламін, буциламін, актаніт, мізорибін, лобензарит, гідроксихлорохін, d-пеніциламін, аураціомалат, ауранофіл, парентеральне золото, пероральне золото, циклофосфамід, лімфостат-В, інгібітор BAFF/ APRIL, CTLA-4-Ig або міметичний CTLA-4-Ig; (5) інгібітор біосинтезу лейкотрієну, як-то інгібітор 5-ліпоксигенази (5-LO), або антагоніст активувального білка 5-ліпоксигенази (FLAP); (6) антагоніст рецептору LTD4; (7) інгібітор фосфодієстерази типу IV (PDE-IV), як-то ціломіласт (арифло) або рофлуміласт; (8) антагоніст рецептору антигістаміну H1; (9) агоніст  $\alpha$ - та  $\alpha$ 2-адреноцептру; (10) антихолінергічний засіб; (11) агоніст  $\beta$ -адреноцептру; (12) міметичний подібний інсуліну фактор росту типу I (IGF-1); (13) глюкокортикостероїд; (14) інгібітор кінази, як-то інгібітор кінази Janus (наприклад, JAK 1 та/або JAK2 та/або JAK 3 та/або TYK2), p38 MAPK, Syk або IKK2; (15) В-клітинна біологічна мішень, як-то ритуксимаб; (16) модулятор селективного співстимулювання, як-то абатацепт; (17) інгібітор інтерлейкіну або інгібітор рецептору інтерлейкіну, як-то інгібітор

IL-1 анакінра, інгібітор IL-6 тоцилізумаб, та інгібітор IL12/IL-23 устекімумаб; (18) антитіло anti-IL17, антитіло anti-IL21, або антитіло anti-IL22 (19) агоніст S1P1, як-то фінголімод; (20) інтерферон, як-то інтерферон бета 1; (21) інгібітор інтегрину, як-то наталізумаб; (22) інгібітор mTOR, як-то рапаміцин, циклоспорин та такролімус; (23) нестероїдальний протизапальний засіб (NSAID), як-то похідні пропіонової кислоти (алмінпрофен, беноксапрофен, буклоксова кислота, карпрофен, фенбуфен, фенопрофен, флупрофен, флубіпрофен, ібупрофен, індопрофен, кетопрофен, міропрофен, напроксен, оксапрозин, пірпрофен, пранопрофен, супрофен, тіапрофенова кислоти та тіоксапрофен), похідні оцтової кислоти (індометацин, ацетметацин, алклофенак, кліданак, диклофенак, фенклофенак, фенклозова кислота, фентіазак, фуурофенак, ібуфенак, ізоксепак, окспінак, суліндак, тіопінак, толметин, зидометацин та зомепірак), похідні фенамінової кислоти (флуфенамова кислота, меклофенамова кислота, мефенамова кислота, ніфлуманова кислота та толфенамова кислота), похідні біфенілкарбонової кислоти (дифлунісал та флуфенісал), оксиками (ізоксикам, піроксикам, судоксикам та теноксикам), саліцилати (ацетисаліцилова кислота, сульфазалазин) та піразолони (апазон, безпіперилон, фепразон, мофебутазон, оксифенбутазон, фенілбутазон); (24) активатор шляху NRF2, як-то похідне фумарової кислоти, BG-12; та (25) хемокін або інгібітор рецептору хемокіну, як-то антагоніст CCR9.

У певних утіленнях додатковий терапевтичний засіб вибрано із групи, яка складається з кортикостероїдів, вітамінів D3, антраліну та ретиноїдів. У певних утіленнях додатковий терапевтичний засіб – кортикостероїд. У певних утіленнях додатковий терапевтичний засіб – вітамін D3. У певних утіленнях додатковий терапевтичний засіб – антралін. У певних утіленнях додатковий терапевтичний засіб – ретиноїди.

Кількість сполук формули I, II, III, IV, V, VI та VII та додатковий терапевтичний засіб, та відносний час застосування можна вибирати для досягнення бажаної комбінованої терапевтичної дії. Наприклад, коли застосовано комбіновану терапію до пацієнта, який потребує такого застосування, терапевтичні засоби в комбінації або фармацевтична композиція, або композиції, які містять терапевтичні засоби, можна застосовувати в будь-якій спосіб, як-то, наприклад, послідовно, спільно, разом, одночасно та подібне. Крім того, наприклад, сполуку будь-якої одної формули I, II, III, IV, V, VI та VII можна застосовувати протягом часу, коли додатковий терапевтичний засіб здійснює профілактичну або терапевтичну дію, або навпаки.

Дози та режим дозування активних складових, застосованих у комбінованій терапії, може визначати лікар-клініцист. У певних утіленнях сполука будь-якої одної формули I, II, III, IV, V, VI та VII та додаткові терапевтичні засоби застосовано в звичайно вживаних дозах, коли такі засоби застосовано для лікування розладу як монотерапію. В інших утіленнях сполуку будь-якої одної формули I, II, III, IV, V, VI та VII та додаткові терапевтичні засоби застосовують у дозах, нижчих звичайно застосованих доз, коли такі засоби застосовано як монотерапію для лікування розладу. У певних утіленнях сполука будь-якої одної формули I, II, III, IV, V, VI та VII та додаткові терапевтичні засоби є присутніми в тій самій композиції, яка є придатною для перорального застосування.

У певних утіленнях сполука будь-якої одної формули I, II, III, IV, V, VI та VII та додаткові терапевтичні засоби можуть діяти адитивно або синергічно. Синергічна комбінація може дозволяти застосування нижчих дозувань одного або більше засобів та/або меншої частоти застосування одного або більше засобів комбінованої терапії. Нижчі дозування або менша частота застосування одного або більше засобів можуть знижувати токсичність лікування без зменшення ефективності лікування.

Ще один аспект цього винаходу – комплект, який містить терапевтично ефективну кількість сполуки будь-якої одної формули I, II, III, IV, V, VI та VII, фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розріджувач, та необов'язково, принаймні, один додатковий терапевтичний вказаний вище засіб.

Типово, сполуку винаходу застосовано в кількості, ефективній для лікування стану, який описано тут. Сполуки винаходу застосовано будь-яким придатним шляхом у вигляді фармацевтичної композиції, адаптованої до такого шляху, та в дозі, ефективній для призначеного лікування. Терапевтично ефективні дози сполук, потрібні для лікування, удосконалення медичного стану легко встановлює звичайний спеціаліст у рівні техніки, застосовуючи доклінічні та клінічні підходи, добре відомі в лікарській техніці. Термін "терапевтично ефективна кількість", як застосовано, стосується кількості застосованої сполуки, якій слід полегшувати до деякої міри один або більше симптомів розладу, який лікують.

Термін "лікування", як застосовано, якщо не вказано інакше, означає реверсування, полегшення, затримання розвитку або попередження розладу або стану, до якого такий термін стосується, або одного або більше симптомів такого розладу або стану. Термін "лікування", як

застосовано, якщо не вказано інакше, стосується акту лікування, як "лікування", що визначено безпосередньо вище. Термін "лікування" також охоплює ад'ювантне та неоад'ювантне лікування суб'єкта.

5 Як вказано вище, згідно з винаходом запропоновано фармацевтичні композиції, які містять терапевтично ефективну кількість одної або більше з описаних вище сполук, складеної разом з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями (адитивами) та/або розріджувачами. Фармацевтичні композиції можна спеціально складати для застосування у твердому або рідинному вигляді, охоплюючи адаптовані для наступного застосування: (1) пероральне застосування, наприклад, мікстури (водні або неводні розчини або суспензії), таблетки, 10 наприклад, призначені для букального застосування, застосування під язик та системної абсорбції, болюси, порошки, гранули, пасти для застосування до язика; (2) парентеральне застосування, наприклад, підшкірною, внутрішньом'язовою, внутрішньовенною або епідуральною ін'єкцією, наприклад, стерильним розчином або суспензією, або склад з уповільненим вивільненням; (3) місцеве застосування, наприклад, як крем, мазь, або бляшка з контрольованим вивільненням або аерозоль, вживаний до шкіри; (4) інтравагінально або інтра ректально, наприклад, як песарій, крем або піна; (5) сублінгвально; (6) до ока; (7) трансдермально; або (8) назально.

20 Вислів "фармацевтично прийнятний" застосовано для позначення сполук, матеріалів, композицій та/або лікарських форм, які є в межах проголошеного медичного судження, придатних для застосування в контакт з тканинами людей та тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічного відгуку або іншої проблеми, або ускладнення, співрозмірного зі співвідношенням поміркованої користі/ризиків.

25 Засоби зволоження, емульгатори та змащувачі, як-то натрій даурилсульфат і магній стеарат, а також барвникові засоби, засоби вивільнення, засоби покриття, засоби підсолоджування, смаку та ароматизатори, консерванти та антиоксиданти також можуть бути присутніми в композиціях.

30 Приклад фармацевтично-прийнятних антиоксидантів охоплюють: (1) розчинні у воді антиоксиданти, як-то аскорбінова кислота, цистеїнгідрохлорид, натрій гідрогенсульфат, натрій метабігдрогенсульфіт, натрій сульфат та подібне; (2) розчинні в олії антиоксиданти, як-то аскорбілпальмітат, бутиліруваний гідроксианізол (ВНА), бутиліруваний гідрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропілгалат, альфа-токоферол, та подібне; та (3) метал-хелатувальні засоби, як-то лимонна кислота, етилендіамін тетраоцтова кислота (ЕДТА), сорбіт, винна кислота, фосфатна кислота, та подібне.

35 Композиції винаходу охоплюють наступне: придатні для перорального, назального, місцевого (охоплюючи букальне та під язик), ректального, вагінального та/або парентерального застосування. Композиції можна придатно надавати в одиничній лікарській формі та можна приготувати будь-якими способами, які добре відомі в рівні техніки фармації. Кількість активного інгредієнту, який можна комбінувати з матеріалом носія для отримання одиничної лікарської форми слід змінювати залежно від організму хазяїна, якого лікують, конкретного способу застосування. Кількості активного інгредієнту, який можна комбінувати з матеріалом носія для отримання одиничної лікарської форми, слід звичайно відповідати кількості сполуки, яка продукує терапевтичну дію. Звичайно, поза одної тисячної відсотку, ця кількість складає приблизно 0,1 – 99 % активного інгредієнту, краще приблизно 5 – 70 %в, найкраще приблизно 10 – 30 %.

45 У певних утіленнях композиція винаходу містить наповнювач, вибраний із групи, яка складається з наступного: циклодекстрини, целюлози, ліпосоми, засоби, які створюють міцели, наприклад, жовчні кислоти, та полімерні носії, наприклад, поліестери та поліангідриди; та сполука винаходу. У певних утіленнях згадана вище композиція постачає перорально біодоступну сполуку винаходу.

50 Способи отримання таких складів або композицій охоплюють етап уведення сполуку винаходу в поєднанні з носієм та, необов'язково, одною або більше допоміжними складовими. Взагалі композиції отримано однорідним та тісним уведенням в асоціацію сполуки винаходу з рідинними носіями, або дрібно подрібненими твердими носіями, або обома, та тоді– утворенням продукту, якщо потрібно.

55 Композиції винаходу, придатні для перорального застосування, можуть бути в наступному вигляді: желатинові капсули, крохмальні капсули, пілюлі, таблетки, коржі (застосовуючи смакову основу, звичайно цукрозу та гуміарабік або трагакант), порошки, гранули, або як розчин, або суспензію у водній або неводній рідині, або як рідинну емульсію олії у воді або води в олії, або як еліксир або сироп, або як пастилки (застосовуючи інертну основу, як-то желатин та гліцерин, або цукрозу та акацію), та/або як полоскання порожнини рота та подібне, кожне з яких містить

60

задалегідь визначену кількість сполуки винаходу як активного інгредієнту. Сполуку винаходу також можна застосовувати як болюс, електуарій або пасту.

У твердих лікарських формах винаходу для перорального застосування (капсули, таблетки, пілюлі, драже, порошки, гранули, коржі та подібне), активний інгредієнт змішано з одним або більше фармацевтично-прийнятними носіями, як-то натрій цитрат або дикальцій фосфат, та/або будь-яким із наступного: (1) наповнювачі або добавки, як-то крохмалі, лактоза, цукроза, глюкоза, манітол, та/або силікатна кислота; (2) зв'язувачі, як-то, наприклад, кабоксиметилцелюлоза, альгірати, желатин, полівінілпіролідон, цукроза та/або гуміарабік; (3) зволожувачі, як-то гліцерин; (4) гранулювальні засоби, як-то агар-агар, кальцій карбонат, картопляний або тапіоковий крохмаль, альгінова кислота, певні силікати та натрій карбонат; (5) розчин сповільнювальних засобів, як-то парафін; (6) прискорювачі абсорбції, як-то четвертинні амонійні сполуки та поверхнево-активні речовини, як-то полоксамер та натрій лаурилсульфат; (7) засоби зволоження, як-то, наприклад, цетиловий спирт, гліцерин моностеарат, та нейонні поверхнево-активні речовини; (8) абсорбенти, як-то каолін та бентонітова глина; (9) змащувачі, як-то тальк, кальцій стеарат, магній стеарат, тверді поліетиленгліколі, натрій лаурилсульфат, цинк стеарат, натрій стеарат, стеаринова кислота, та їх суміші; (10) барвникові засоби; та (11) засоби контрольованого вивільнення, як-то кросповідон або етилцелюлоза. У випадку капсул, таблеток та пілюль фармацевтичні композиції також можуть містити буферувальні засоби. Тверді композиції подібного типу також можна застосовувати як наповнювачі в м'яких капсулах та желатинових капсулах із твердою оболонкою, застосовуючи такі наповнювачі, як лактоза або молочні цукри, а також поліетиленгліколі високої молекулярної маси та подібне.

Таблетки можна робити стисканням або пресуванням, необов'язково одною або більше допоміжними складовими. Стиснуті таблетки можна отримувати, застосовуючи зв'язувач (наприклад, желатин або гідроксипропілметилцелюлозу), змащувач, інертний розріджувач, консервант, дезінтегрант (наприклад, натрій крохмаль гліколят або поперечно зв'язану натрій кабоксиметилцелюлозу), поверхнево-активний або диспергувальний засіб. Пресовані таблетки можна робити пресуванням у придатному пристрої суміші порошкової сполуки, зволоженої інертним рідинним розріджувачем.

Таблетки та інші тверді лікарські форми фармацевтичних композицій винаходу, як-то драже, капсули, пілюлі та гранули, необов'язково можуть бути шорсткуватими або отриманими з покриттями та оболонками, як-то розчинні в кишках покриття та інші покриття, добре відомі в рівні техніки в розробці фармацевтичної рецептури. Їх можна формувати для повільного або контрольованого вивільнення з них активного інгредієнту, застосовуючи, наприклад, гідроксипропілметилцелюлозу в змінних пропорціях для отримання бажаного профілю вивільнення, та інші полімерні матрикси, ліпосоми та/або мікросфери. Їх можна складати для швидкого вивільнення, наприклад, як ліофілізовані. Їх можна стерилізувати, наприклад, фільтруванням через бактеріальний фільтр, або введенням засобів стерилізації у вигляді стерильних твердих композицій, які можуть розчинятися в стерильній воді, або в будь-якому стерильному середовищі для ін'єкцій безпосередньо перед застосуванням. Ці композиції також необов'язково можуть містити контрастні засоби, та можуть бути композицією з вивільненням активних інгредієнтів тільки, або переважно, у певній частині шлунково-кишкового тракту, необов'язково, уповільненим способом. Приклади вкладення в композиції, які можна застосовувати, охоплюють полімерні речовини та воски. Активний інгредієнт також може бути, якщо вона придатна, у мікроінкапсульованій формі з одним або більше з описаних вище наповнювачів.

Рідинні лікарські форми для перорального застосування сполук винаходу охоплюють фармацевтично прийнятні емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи та еліксири. На додаток до активного інгредієнту рідинної лікарської форми можуть містити інертні розріджувачі, звичайно застосовані в рівні техніки, як-то, наприклад, вода або інші розчинники, засоби підвищення розчинності та емульгатори, як-то етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, олії (зокрема, бавовняна, арахісова, кукурудзяна, додатково проросткова, оливкова, касторова та кунжутна олії), гліцерин, тетрагідрофуриловий спирт, поліетиленгліколі та естери жирної кислоти сорбіту та їх суміші.

Крім інертних розріджувачів пероральні композиції також можуть охоплювати ад'юванти як-то засоби зволоження, засоби емульсування суспендування, засоби підсолонкування, засоби смаку, барвники, ароматизатори та консерванти.

Додатково до активних сполук суспензії можуть містити засоби суспендування, наприклад, етоксировані ізостеарилові спирти, поліоксидетиленовий сорбіт та естери сорбіту,



мікрокристалічну целюлозу, алюміній метагідроксид, бентоніт, агар-агар та трагакант, та їх суміші.

Склади фармацевтичних композицій винаходу для ректального або вагінального застосування можна надавати як супозиторій, їх можна отримувати змішуванням одної або  
5 більше сполук винаходу з одним або більше придатними не подразнювальними наповнювачами або носіями, які містять, наприклад, масло какао, поліетиленгліколь, віск супозиторію або саліцилат, та які є твердими при кімнатній температурі, але рідинним при температурі тіла та, отже, розчиняються в прямій кишці або піхвовій порожнині та вивільнюють активну сполуку.

Композиції винаходу, які придатні для вагінального застосування, також охоплюють песарії, тампони, креми, гелі, пасти, піни або композиції аерозолі, які містять такі носії, які придатні та  
10 відомі в рівні техніки.

Лікарські форми для місцевого або трансдермального застосування сполуки цього винаходу охоплюють порошки, аерозолі, мазі, пасти, креми, лосьйони, гелі, розчини, бляшки та засоби для інгаляції. Активну сполуку можна змішувати в стерильних умовах із фармацевтично-  
15 прийнятним носієм, та з будь-якими консервантами, буферами або газами-витискувачами, які можуть бути потрібними.

Мазі, пасти, креми та гелі можуть містити, на додаток до активної сполуки цього винаходу, наповнювачі, як-то тваринні та рослинні жири, олії, воски, парафіни, крохмаль, трагакант, похідні целюлози, поліетиленгліколи, силікони, бентоніти, силікатну кислоту, тальк та цинк оксид  
20 або їх суміші.

Порошки та аерозолі можуть містити, на додаток до сполуки цього винаходу, наповнювачі, як-то лактоза, тальк, силікатна кислота, алюміній гідроксид, кальцій силікати та порошок поліаміду або суміші цих речовин. Аерозолі можуть додатково містити звичайні газі-  
25 витискувачі, як-то хлорофлуоро-вуглеводні та летючі незаміщені вуглеводні, як-то бутан та пропан.

Трансдермальні бляшки мають додаткову перевагу контрольованого постачання сполуки винаходу до організму. Такі лікарські форми можна робити розчиненням або диспергуванням сполуки в придатному середовищі. Також можна застосовувати підсилювач абсорбції для збільшення потоку сполуки через шкіру. Швидкість такого потоку можна контролювати, забезпечуючи швидкість контролювання мембрани або диспергування сполуки в полімерному  
30 матриксі або гелі.

Композиції для очей, мазі для очей, порошки, розчини та подібне, також розглядаються в межах цього винаходу. Композиції, придатні для місцевого застосування до очей охоплюють, наприклад, краплі для очей, де сполуку цього винаходу розчинено або суспендовано в  
35 придатному носієві. Типова композиція, придатна для очного або вушного застосування може бути у вигляді крапель мікронізованої суспензії або розчину в ізотонічному, рН-відрегульованому, стерильному фізіологічному розчині. Інші композиції, придатні для застосування до очей та вух, охоплюють мазі, які розсмоктують (тобто, гелеві губки, які розсмоктують, колаген) та, які не розсмоктуються (тобто, силікон) імплантати, вафлі, кришталіки та часточкові або везикулярні системи, як-то ніосомі або ліпосомі. Полімер, як-то перехресно-зв'язана поліакрилова кислота, полівініловий спирт, гіалуронова кислота, целюлозний полімер, наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза або метилцелюлоза, або полімер гетерополісахариду, наприклад, камедь гелану, можна вводити разом із консервантом, як-то бензалконіум хлорид. Такі композиції також можна постачати  
45 іонтофорезом.

Для інтраназального застосування або застосування інгаляцією, активні сполуки винаходу легко постачати у вигляді розчину або суспензії з резервуару з насосом для розпилювання, який натискає або розпилює пацієнт, або з якого постачання аерозолі з герметичного контейнеру або розпилювача, наданого із застосуванням придатного газу-витискувача. Композиції, придатні  
50 для інтраназального застосування, типово застосовано у вигляді сухого порошку (як такого, або як сухої суміші, наприклад, з лактозою; або як суміші часточок компоненту, наприклад, суміші з фосфоліпідами, як-то фосфатидилхолін) з інгалятору із сухим порошком, або як аерозоль із герметичного контейнеру, насосу, розпилювачу, пульверизатору (переважно з пульверизатору, застосовуючи електрогідродинаміки для продукування аерозолі), або аерозолевого апарату з  
55 або без застосування придатного газу-витискувачу, як-то 1,1,1,2-тетрафлуороетан або 1,1,1,2,3,3,3-гептафлуоропропан. Для інтраназального застосування порошок може містити біоадгезивний засіб, наприклад, хітозан або циклодекстрин.

Фармацевтичні композиції цього винаходу, придатні для парентерального застосування, містять одну або більше сполук винаходу в комбінації з одним або більше фармацевтично-  
60 прийнятними стерильними ізотонічними водними або неводними розчинами, дисперсіями,

суспензіями або емульсіями, або стерильними порошками, які можна вводити в стерильні розчини для ін'єкції або дисперсії точно перед застосуванням, які можуть містити цукри, спирти, антиоксиданти, буфери, бактеріостати, розчинені речовини, які створюють ізотонічну композицію із кров'ю реципієнта, або засоби суспендування або загущення.

5 Приклади придатних водних та неводних носіїв, які можна застосовувати у фармацевтичних композиціях винаходу, охоплюють наступне: вода, етанол, поліюлі, (як-то гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколь та подібне), та їх придатні суміші, рослинні олії, як-то оливкова олія, та придатні для ін'єкції органічні естери, як-то етилолеат. Притаманну плинність можна підтримувати, наприклад, застосуванням матеріалів покриття, як-то лецитин, утриманням потрібного розміру часток у дисперсіях та застосуванням поверхнево-активних речовин.

10 Ці композиції також можуть містити ад'юванти, як-то консерванти, засоби зволоження, засоби емульсування та засоби диспергування. Запобігання дії мікроорганізмів на залежні сполуки можна забезпечувати включенням різноманітних протибактеріальних та протигрибкових засобів, наприклад, парабен, хлоробутанол, фенолсорбінова кислота, та подібне. Також бажано охоплювати в композиціях ізотонічні засоби, як-то цукри, натрій хлорид, та подібне. Крім того, подовжену абсорбцію прийнятної уведеної фармацевтичної форми можна бути здійснювати включенням засобів, які затримують абсорбцію, як-то алюміній моностеарат та желатин.

20 У деяких випадках для подовження дії ліків бажано вповільнювати абсорбцію ліків із підшкірної або внутрішньом'язової ін'єкції. Цього можна досягати застосуванням рідинної суспензії кристалічного або аморфного матеріалу, який має малу розчинність у воді. Тоді швидкість абсорбції ліків залежить від швидкості їх розчинення, яка, у свою чергу, може залежати від величини кристалу та кристалічної форми. Альтернативно, уповільненої абсорбції парентерально застосованої форми ліків досягнуто розчиненням або суспендуванням ліків у олійному наповнювачі.

25 Ін'єкційні форми зроблено створенням мікроенкапсульованої матриці об'єкту сполук у полімерах, які біологічно розкладаються, як-то полідактид-полігліколід. Залежно від співвідношення ліки – полімер та природи конкретного застосованого полімеру, можна контролювати швидкість вивільнення ліків. Приклади інших полімерів, які біологічно розкладаються, охоплюють полі(ортоестери) та полі(ангідриди). Ін'єкційні композиції також отримують введенням ліків у ліпосоми або мікроемульсії, які є сумісними із тканиною організму.

30 Коли сполуки винаходу застосовано як фармацевтичні препарати до людей та тварин, їх можна надавати як такі або як фармацевтичну композицію, яка містить, наприклад, 0,1 – 99 % (краще, 10 – 30 %) активного інгредієнту в комбінації з фармацевтично прийнятним носієм.

35 Препарати винаходу можна застосовувати перорально, парентерально, місцево, або ректально. Звичайно їх застосовують у формах, придатних для будь-якого застосування. Наприклад, їх застосовують у вигляді таблеток або капсул, ін'єкції, інгаляції, очної примочки, як мазь, як супозиторій, т.д., застосуванням ін'єкцією, інфузією або інгаляцією; місцево – лосьйоном або маззю; та ректально – супозиторіями. Пероральні застосування є кращими.

40 Фрази "парентеральне застосування" та "застосовано парентерально", як застосовано, означають способи застосування, відмінні від ентерального та місцевого застосування, звичайно ін'єкцією, та охоплюють, без обмеження, наступне: внутрішньовенна, внутрішньом'язова, інтраартеріальна, інтратекальна, інтракапсулярна, інтраорбітальна, інтракардіальна, інтрадермальна, інтраперитонеальна, чрезвертельна, підшкірна, субкутикулярна, внутрішньосуглобова, субкапсулярна, субарахноїдальна, інтраспинальна та інтрастернальна ін'єкція та інфузія.

45 Фрази "системне застосування", "застосовано системно", "периферійне застосування" та "застосовано периферійно", як застосовано, означають застосування сполуки, ліків або іншого матеріалу, відмінного від застосування безпосередньо до центральної нервової системи, за умови, щоб коли це поступає до системи пацієнта та, отже, яка є суб'єктом для метаболізму та інших подібних процесів, наприклад, підшкірного застосування.

50 Ці сполуки можна застосовувати до людей та інших тварин для лікування будь-яким придатним застосуванням, охоплюючи пероральне, назальне, наприклад, аерозолем, ректальне, інтравагінальне парентеральне, інтрацистернальне та місцево, як порошками, мазями або краплями, охоплюючи букальне та сублінгвальне.

55 Незалежно від вибраного застосування сполуки винаходу, які можна застосовувати в придатній гідратній формі, та/або фармацевтичні композиції винаходу утворено у фармацевтично-прийнятні лікарські форми звичайними способами, відомими спеціалісту в рівні техніки.

60

Фактичні рівні дозування активних складових у фармацевтичних композиціях цього винаходу можна змінювати для отримання кількості активного інгредієнту, яка є ефективною для досягнення бажаного терапевтичного відгуку конкретного пацієнта, композиції та способу застосування, без токсичної дії щодо пацієнта.

5 Вибраному рівню дозування слід залежати від ряду факторів, охоплюючи наступне: активність конкретної сполуки винаходу або її естеру, солі або аміду, шлях застосування, час застосування, швидкість екскреції або метаболізму конкретної сполуки, яку застосовано, швидкість та ступінь абсорбції, тривалість лікування, інші ліки, сполуки та/або матеріали, застосовані в комбінації з конкретною застосованою сполукою, вік, стать, маса, стан, загальне здоров'я та попередній анамнез пацієнта, якого лікують, та подібні фактори, добре відомі у рівні медичної техніки.

10 Лікар або ветеринар, звичайний спеціаліст у рівні техніки, можуть легко визначити та призначити ефективну кількість потрібної фармацевтичної композиції. Наприклад, лікар або ветеринар могли б визначити вихідні дози сполук винаходу, застосованих у фармацевтичній композиції на рівнях, нижчих ніж потрібні для досягнення бажаної терапевтичної дії, та поступово збільшувати дозування до досягнення бажаної дії.

15 Взагалі, придатній добовій дозі сполуки винаходу слід мати найменшу кількість сполуки, але яка є ефективною для отримання терапевтичної дії. Такій ефективній дозі звичайно слід залежати від описаних вище факторів. Переважно, сполуки застосовано приблизно при 0,01 – 200 мг/кг, краще приблизно при 0,1 – 100 мг/кг, ще краще приблизно при 0,5 – 50 мг/кг.

20 Коли описані сполуки співзастосовано із ще одним засобом (наприклад, засобами сенсibiliзації), ефективна кількість може бути меншою, коли засіб застосовано як одиничний.

25 Якщо бажано, ефективну добову дозу активної сполуки можна застосовувати як дві, три, чотири, п'ять, шість або більше субдоз, застосованих роздільно при придатних інтервалах протягом доби, необов'язково, в одиничних лікарських формах. Переважне дозування – одне застосування за добу.

У подальшому згідно з винаходом запропоновано одиничну лікарську форму (як-то таблетка або капсула), яка містить сполуку будь-якої одної формули I, II, III, IV, V, VI та VII або конкретну описану сполуку, або її фармацевтично прийнятні солі, у терапевтично ефективній кількості для лікування імунного або запального розладу, як-то один із конкретних описаних імунних розладів або запальних розладів.

30 Сполуки формул I, II, III, IV, V, VI та VII можна отримувати способами, описаними нижче, разом зі способами синтезу, відомими в рівні техніки органічної хімії, або модифікацій та перетворень, які відомі звичайному спеціалісту в рівні техніки. Вихідні матеріали, застосовані тут, є в продажу або їх можна отримувати звичайними способами, відомими в рівні техніки (як-то способи, розкриті в посиланні на звичайні друковані видання, як-то COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, Vol. I-VI (опубліковано Wiley-Interscience)). Переважні способи охоплюють, але без обмеження, описані нижче.

35 Протягом будь-якої наступних синтетичних послідовностей може бути необхідним та/або бажаним захищати чутливі або реактивні групи на будь-яких відповідних молекулах. Цього можна досягати способами застосування відповідних захисних груп, які описано в T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1981; T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991, and T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999, які охоплено посиланням.

40 Сполуки формул I, II, III, IV, V, VI та VII або їх фармацевтично прийнятні солі можна отримувати згідно зі схемами реакцій, розглянутих нижче. Якщо не вказано інакше, замісники в схемах визначено як вказано вище. Виділення та очищення продуктів завершено згідно зі стандартними процедурами, які відомі хіміку в рівні техніки.

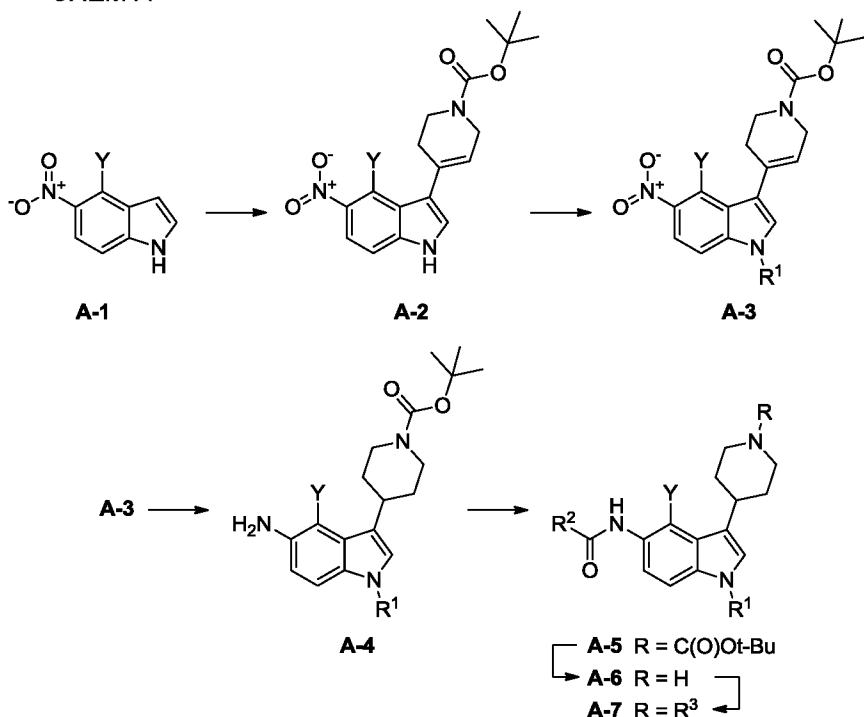
45 Спеціаліст у рівні техніки розуміє, що різноманітні символи, верхні індекси та нижні індекси, застосовані в схемах, способах та прикладах, застосовано для зручності зображення та/або відображення послідовності їх уведення в схеми, та не призначені обов'язково відповідати символам, верхнім індексам та нижнім індексам у наданій формулі винаходу. Схеми представляють типові способи, корисні для синтезу сполук винаходу. Вони не обмежують будь-яким способом об'єм винаходу.

50 Сполуки формул I, II, III, IV, V, VI та VII можна отримувати як одиничний енантіомер або як суміш індивідуальних енантіомерів, яка охоплює рацемічні суміші. Способи отримання переважно одиничного енантіомера із суміші індивідуальних енантіомерів або рацемічної суміші добре відомі звичайному спеціалісту в рівні техніки органічної хімії. Такі способи полягають, але без обмеження, у вибірковій кристалізації діастеромерних солей (наприклад, тартрату або камфор-сульфонату), ковалентній дериватизації хіральним, нерацемічним реагентом, потім –

відокремлення отриманих діастереомерів звичайними способами (наприклад, кристалізацією, хроматографічним розділенням або перегонкою) та хімічна реверсія до типових (скалемічних) сполук, технологія Simulated Moving Bed technology або рідинна хроматографія високого тиску або надкритична рідинна хроматографія, яка застосовує хоральну стаціонарну фазу. Ці способи можна застосовувати на кінцевих сполуках винаходу або на будь-яких інтермедіатах до сполук винаходу, які несуть стереогенічний центр. Також, щоб полегшувати відокремлення будь-якими описаними вище способами, сполуки винаходу або будь-які інтермедіати до сполук винаходу, які несуть стереогенічний центр, можуть короткочасно реагувати з ахіральним реагентом, бути відокремленими, і тоді бути повернутими до типових сполук звичайними способами синтезу.

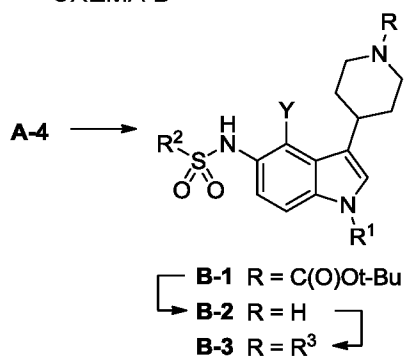
Сполуки формули (I) можна отримувати як описано в схемі А. Конденсація 5-нітро-1H-індолу (A-1, Y=H) з трет-бутил 4-оксопiperидин-1-кабоксилатом надає A-2. Тоді нітроген індолу алкілюють галоїдалкілами формули R<sup>1</sup>I або R<sup>1</sup>Br у присутності основи для постачання A-3. Гідрогенізація A-3 постачає сполуки формули A-4. Отриманий амін A-4 можна перетворювати до амідів реакцією із хлоридами кислоти в присутності основи або карбонових кислот із еквівалентом фосгену, а потім з аміном. Наступне – зняття захисної групи захисту нітрогену, інтермедіат A-6 можна перетворити до сполук формули A-7 (формула I) через загальні перетворення аміну, охоплюючи утворення амиду, утворення сульфонамиду, утворення сечовини та відновлювальне амінування. Подібно, починаючи з 4-метил-5-нітро-1H-індолу (A-1, Y=Me), та наступні подібні етапи постачають сполуки формули A-7 (Y=Me).

СХЕМА А



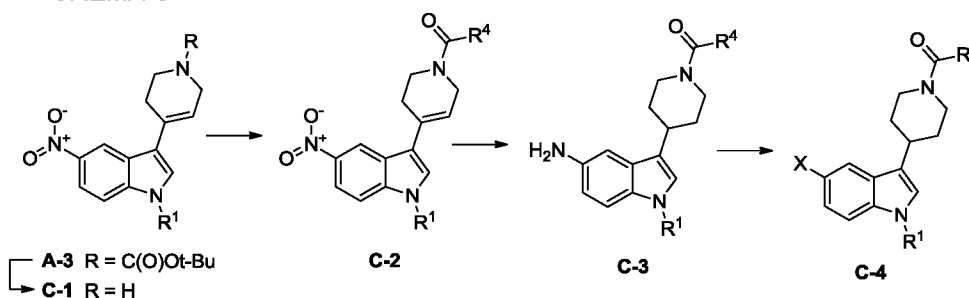
Альтернативно, сполуки формули (I) можна отримувати як описано в схемі В. Інтермедіат A-4 можна перетворювати до сульфонамідів формули B-1 реакцією із сульфонілхлоридами в присутності основи. Наступне – зняття захисної групи захисту нітрогену, інтермедіат B-2 можна перетворювати на сполуки формули B-3 (формула I) через загальні перетворення аміну, охоплюючи утворення амиду, утворення сульфонамиду, утворення сечовини та відновлювальне амінування.

## СХЕМА В



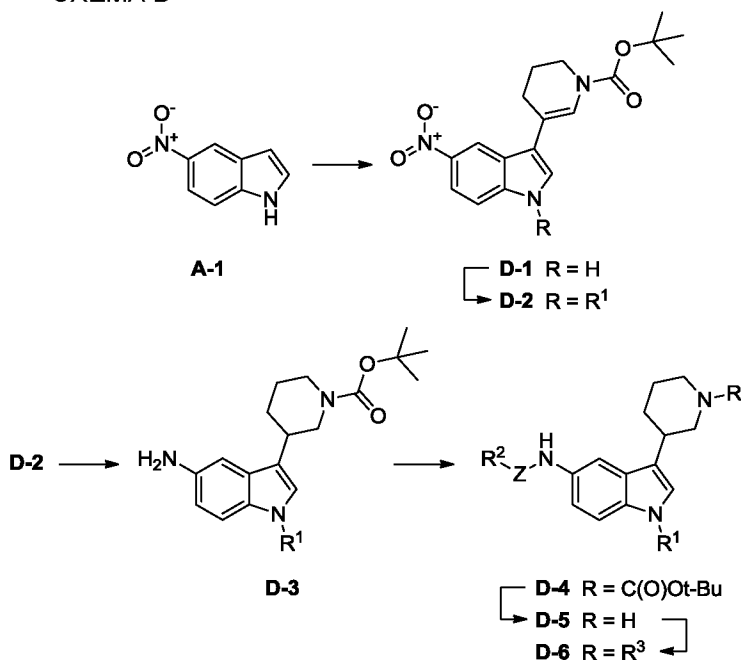
Альтернативно, сполуки формули (I) можна отримувати як описано в схемі С. Зняття захисної групи захисту нітрогену на А-3 надає амін С-1, який тоді перетворено до амідів реакцією із хлоридами кислоти в присутності основи або карбонових кислот із придатними сполучувальними засобами для отримання сполук формули С-2. Гідрогенізація інтермедіату С-2 надає сполуки формули С-3. Отриманий амін С-3 можна перетворювати до сполуки формули (I) через загальні процедури для утворення сульфонамиду, аміду або сечовини.

## СХЕМА С



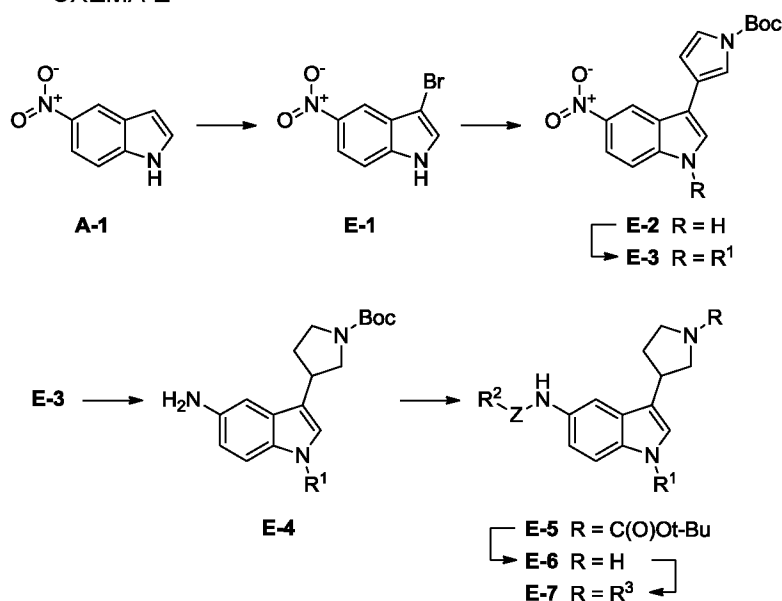
Альтернативно, сполуки формули (I) можна отримувати як описано в схемі D. Конденсація 5-нітро-1H-індолу (A-1) з трет-бутил 3-оксопiperидин-1-кабоксилатом надає D-1. Нітроген індолу тоді алкіловано галоїдалкілами формули R<sup>1</sup>I або R<sup>1</sup>Br у присутності основи для отримання D-2. Гідрогенізація D-2 постачає сполуки формули D-3. Отриманий амін D-3 можна перетворювати до амідів (Z=CO) реакцією із хлоридами кислоти в присутності основи або карбонових кислот із придатними сполучувальними засобами, або D-3 можна перетворювати до сечовин (Z=CO) реакцією з еквівалентом фосгену, а потім – з аміном, або D-3 можна перетворювати до сульфонамідів (Z=SO<sub>2</sub>) реакцією з сульфонілхлоридами у присутності основи. Наступне – зняття захисної групи захисту нітрогену, інтермедіат D-5 можна перетворювати на сполуки формули D-6 (формула I) через загальні перетворення аміну, охоплюючи утворення аміду, сульфонамиду, сечовини та відновлювальне амінування.

СХЕМА D



Альтернативно, сполуки формули (I) можна отримувати як описано в схемі E. Галогенізовано 5-нітро-1H-індол (A-1), що дало бромід E-1. Опосередковане паладієм сполучення E-1 із трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-пірол-1-кабоксилатом надає E-2. Тоді нітроген індолу алкіловано галоїдалкілами формули R<sup>1</sup> або R<sup>1</sup>Br у присутності основи для отримання сполук формули E-3. Гідрогенізація E-3 постачає сполуки формули E-4. Отриманий амін E-4 можна перетворювати до амідів (Z=CO) реакцією із хлоридами кислоти в присутності основи або карбонових кислот із придатними сполучувальними засобами, або E-4 можна перетворювати до сечовин (Z=CO) реакцією з еквівалентом фосгену, а потім – з аміном, або E-4 можна перетворювати до сульфонамідів (Z=SO<sub>2</sub>) реакцією з сульфонілхлоридами у присутності основи. Наступне – зняття захисної групи захисту нітрогену, інтермедіат E-6 можна перетворювати на сполуки формули E-7 (формула I) через загальні перетворення аміну, охоплюючи утворення амиду, сульфонамиду, сечовини та відновлювальне амінування.

СХЕМА E

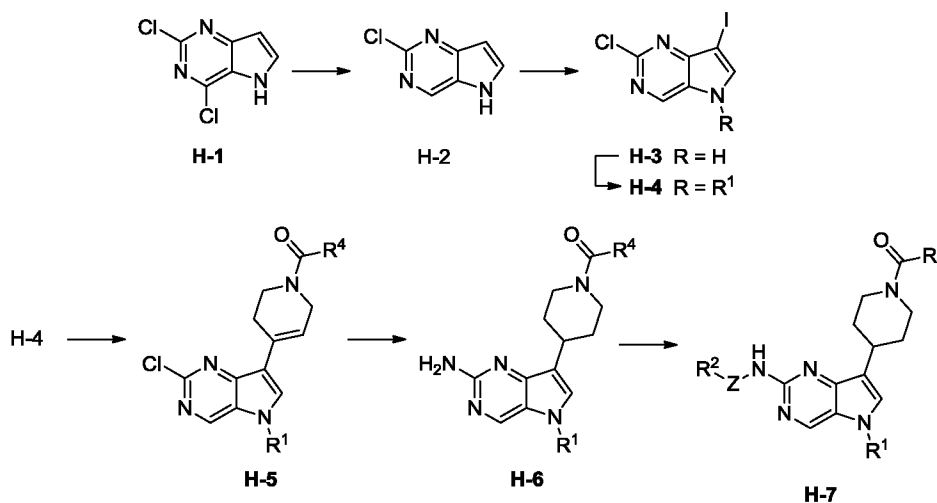


Сполуки формули (II) можна отримувати як описано в схемі F. Йодування 5-нітро-1H-піроло[2,3-b]піридину (F-1), а потім – алкілування нітрогену галоїдалкілами формули R<sup>1</sup> або R<sup>1</sup>Br у присутності основи постачає сполуки формули F-2. Опосередковане паладієм сполучення F-2 із трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-5,6-дигідропіридин-



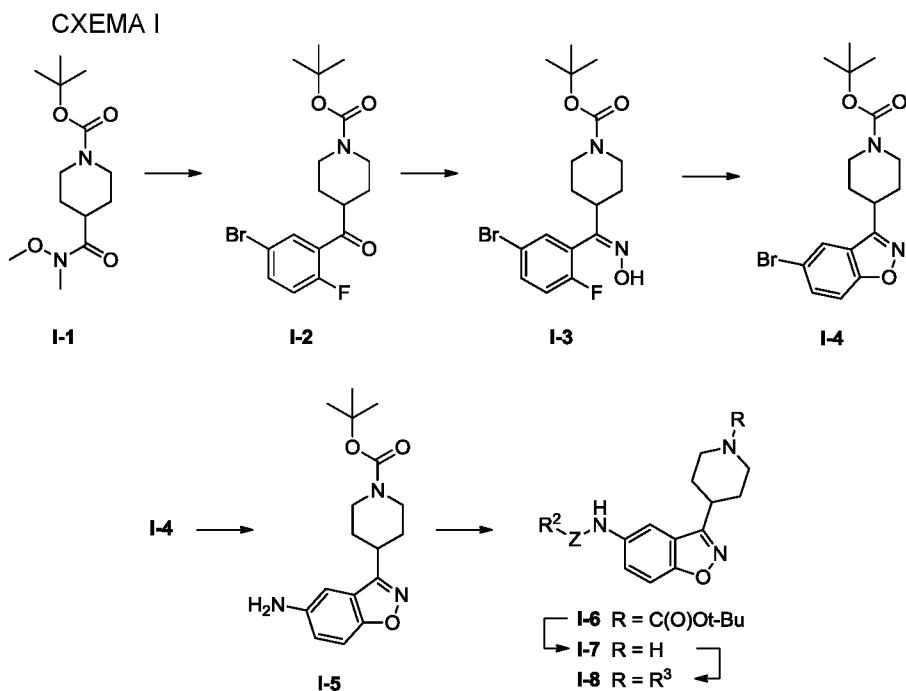
Сполуки формули (V) можна отримувати як описано в схемі Н. Відновлювальна дегалогенізація 2,4-дихлоро-5Н-піроло[3,2-d]піримідину (Н-1) постачає Н-2, який тоді йодують, що дає сполуку Н-3. Алкілування нітрогену галоїдалкілами формули R<sup>1</sup>I або R<sup>1</sup>Br у присутності основи постачає сполуки формули Н-4. Опосередковане паладієм сполучення Н-4 з 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2Н)-кабоксилат амідями постачають сполуки формули Н-5. Гідрогенізація Н-5 постачає сполуки формули Н-6. Отриманий амін Н-6 можна перетворювати до амідів (Z=CO) реакцією із хлоридами кислоти в присутності основи або карбонових кислот із придатними сполучувальними засобами, або Н-6 можна перетворювати до сечовин (Z=CO) реакцією з еквівалентом фосгену, а потім – з аміном, або Н-6 можна перетворювати до сульфонамідів (Z=SO<sub>2</sub>) реакцією з сульфонілхлоридами у присутності основи для отримання сполук формули Н-7.

## СХЕМА Н



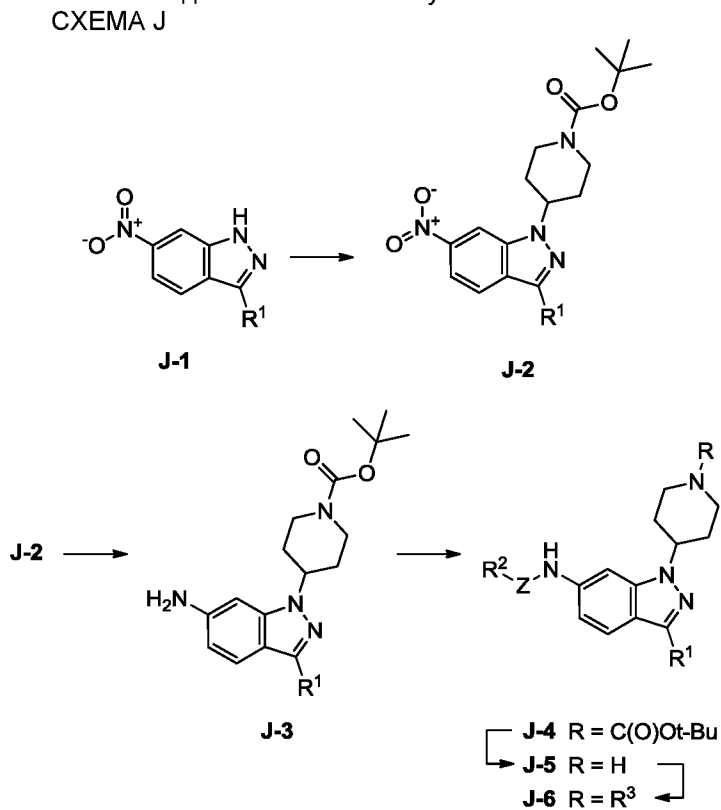
Сполуки формули (VI) можна отримувати як описано в схемі І. Додавання обробленого оксидом літію 1-бромо-4-флуоробензолу до інтермедіату І-1 постачає кетон І-2. Конденсація І-2 із гідроксиламіном постачає гідроксилімін І-3, який піддають циклізації в присутності основи для отримання ізоксазолу І-4. Опосередковане паладієм амінування І-4 замісником аміну, а потім – зняття захисту захисної групи нітрогену надає інтермедіат І-5. Отриманий амін І-5 можна перетворювати до амідів (Z=CO) реакцією із хлоридами кислоти в присутності основи або карбонових кислот із придатними сполучувальними засобами, або І-5 можна перетворювати до сечовин (Z=CO) реакцією з еквівалентом фосгену, а потім – з аміном, або І-5 можна перетворювати до сульфонамідів (Z=SO<sub>2</sub>) реакцією з сульфонілхлоридами у присутності основи. Наступне – зняття захисної групи захисту нітрогену, інтермедіат І-7 можна перетворювати на сполуки формули І-8 через загальні перетворення аміну, охоплюючи утворення амідів, сульфонамідів, сечовини та відновлювальне амінування.





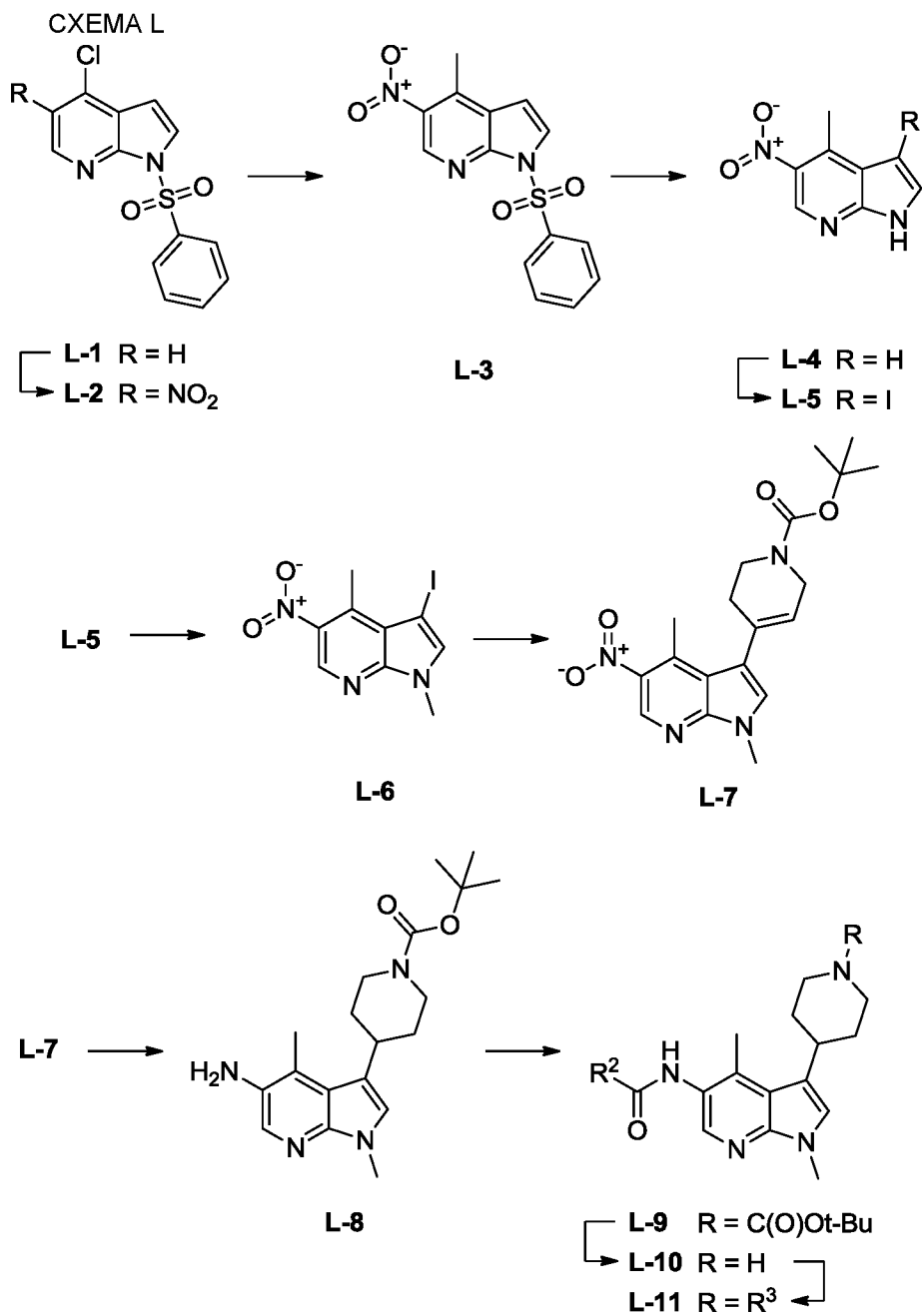
5      10

Сполуки формули (VII) можна отримувати як описано в схемі J. Сполуки, як-то 6-нітро-1H-індазол (J-1 де R<sup>1</sup> – H), можна алкілувати трет-бутил 4-((метилсульфоніл)окси)піперидин-1-кабоксилатом у присутності неорганічної основи для отримання сполук формули J-2. Гідрогенізація J-2 постачає сполуки формули J-3. Отриманий амін J-3 можна перетворювати до амідів (Z=CO) реакцією із хлоридами кислоти в присутності основи або карбонових кислот із придатними сполучувальними засобами, або J-3 можна перетворювати до сечовин (Z=CO) реакцією з еквівалентом фосгену, а потім – з аміном, або J-3 можна перетворювати до сульфонамідів (Z=SO<sub>2</sub>) реакцією з сульфонілхлоридами у присутності основи. Наступне – зняття захисної групи захисту нітрогену, інтермедіат J-5 можна перетворювати на сполуки формули J-6 через загальні перетворення аміну, охоплюючи утворення амідів, сульфонамідів, сечовини та відновлювальне амінування.

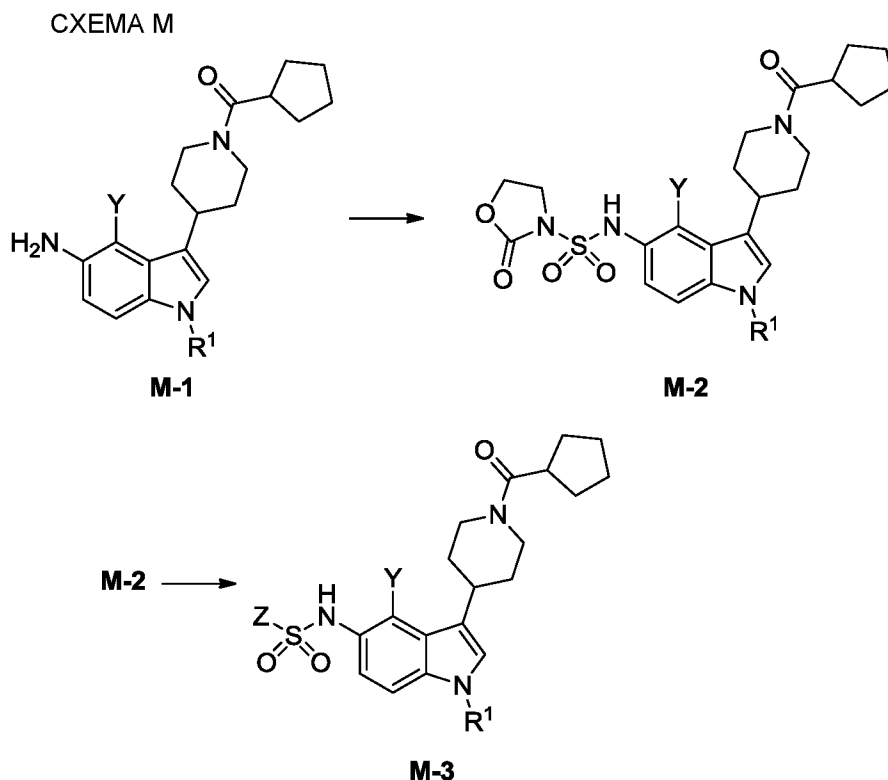


15





5      Сполуки формули (I) можна отримувати як описано в схемі М. Конденсація 2-оксооксазолідин-3-сульфоніл хлориду зі сполуками формули М-1 у присутності піридину постачає сполуки формули М-2. Реакція М-2 із первинними або вторинними амінами постачає сполуки формули М-3.



Винахід звичайно тепер описано так, щоб було легко зрозуміти посилання щодо наступних прикладів, які розміщено тільки для ілюстрації певних аспектів та втілень винаходу, та вони не 5 призначені обмежувати винахід. Наступні приклади ілюструють синтез різноманітних сполук винаходу. Додаткові сполуки в межах цього винаходу можна отримувати, застосовуючи способи, ілюстровані в цих прикладах як такі або в комбінації зі способами, які відомі в рівні техніки.

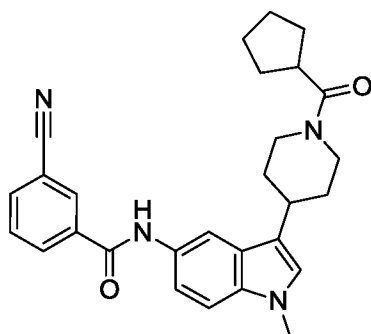
Експерименти звичайно робили під інертною атмосферою (під азотом або аргонем), 10 конкретно там, де застосовували чутливі до кисню або вологості реагенти, або інтермедіат. Розчинники та реагенти, які є в продажу, звичайно застосовували без подальшого очищення, охоплюючи безводні розчинники, де вони є придатними. Дані мас-спектрометрії відомо з наступних засобів вимірювання: рідинна хроматографія-мас-спектрометрія (РАМС), хімічна іонізація атмосферного тиску (ХІРТ) або газова хроматографія-мас-спектрометрія (ГХМС). 15 Хімічні зсуви для даних ядерного магнітного резонансу (ЯМР) зображено в мільйонних долях (млн<sup>-1</sup>, δ) стосовно залишкових максимумів від застосованих дейтерованих розчинників. Константи зв'язку (величини J) відомо в герцах.

Для відповідних процедур синтезу в інших прикладах або способах можна змінювати умови реакції (тривалість реакції та температуру). Взагалі, реакції досліджували тонкошаровою 20 хроматографією або мас-спектрометрією, та піддавали обробці, коли прийнятно. Між експериментами можна змінювати очистку: взагалі, розчинники та співвідношення розчинників, застосованих для елютів/градієнтів вибирали для отримання придатних R<sub>f</sub> або часів збереження (RetT).

Застосовано наступні скорочення: ДХМ: дихлорметан; ДМФ: диметилформамід; NMP N-метилпіролідон; 25 ВІНАР: 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил; MeOH: метанол; TEA: триетиламін; та ТГФ: тетрагідрофуран.

Приклад 1

Отримання 3-ціано-N-(3-(1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл)-1-метил-1H-індол-5-іл)бензаміду



Етап 1: трет-Бутил 4-(5-нітро-1Н-індол-3-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2Н)-кабоксилат (Int-1). До свіжого отриманого натрій метилоксиду (5,0 г, 92,59 ммол) у MeOH (100 мл) додавали 5-нітроіндол (5,0 г, 30,87 ммол) та трет-бутил 4-оксопіперидин-1-кабоксилат (18,56 г, 19,52 ммол). Реакційну суміш нагрівали для дефлегмації протягом 24 год. Протікання реакції контролювали ТШХ (40 % етилацетат у гексані). Після витрачання найбільшої кількості вихідного матеріалу (за ТШХ) реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували під вакуумом. Отриманий залишок розбавляли водою (100 мл), екстрагували, застосовуючи етилацетат (3 × 100 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували до отримання сирого матеріалу. Сиру сполук очищували, застосовуючи хроматографію на колонці (силікагель, 100-200 меш), що дало бажану сполуку (9,0 г, 87 %) як жовту тверду речовину. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,93 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,02 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,56 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 1,45 (s, 9H); РХМС: m/e 243,95 [M-100]<sup>+</sup> Вос(т-бутоси-карбоніл) – знятий захист

Етап 2: трет-Бутил 4-(1-метил-5-нітро-1Н-індол-3-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2Н)-кабоксилат (Int-2). До розчину трет-бутил 4-(5-нітро-1Н-індол-3-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2Н)-кабоксилату (Int-1; 4,5 г, 13,12 ммол) у 80 мл ТГФ додавали NaH (2,1 г, 52,48 ммол, 60 % масова частка в мінеральній олії) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. та тоді додавали краплями MeI (3,3 мл, 52,48 ммол) при 0 °С. Тоді реакційній суміші дозволяли перемішуватися при кімнатній температурі протягом ночі. Протікання реакції контролювали ТШХ (40 % етил ацетат у гексані). Після завершення реакційну суміш гасили додаванням льоду-води й тоді екстрагували, застосовуючи етилацетат (2 × 100 мл). Комбіновані органічні фази сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували, що дало бажану сполуку (4,6 г, 98 %) як жовту тверду речовину. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,72 (s, 1H), 8,07 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,08 (brs, 2H), 3,86-3,84 (m, 3H), 3,58-3,57 (m, 2H), 2,54 (m, 2H, поєднано), 1,44 (s, 9H); РХМС: m/e 258,95 [M-100]<sup>+</sup> Вос-знятий захист

Етап 3. трет-Бутил 4-(5-аміно-1-метил-1Н-індол-3-іл) піперидин-1-кабоксилат. До розчину трет-бутил 4-(1-метил-5-нітро-1Н-індол-3-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2Н)-кабоксилату (4,5 г, 12,61 ммол) у 50 мл метанолу додавали Pd/C (0,1 г), та реакційну суміш нагрівали при 40 °С під атмосферою H<sub>2</sub> (балон під тиском) протягом 7 год. Протікання реакції контролювали ТШХ (50 % етилацетат у гексані). Після завершення реакційну суміш фільтрували через целіт, промивали метанолом, та комбіновані фільтрати концентрували у вакуумі, що дало бажану сполуку (3,4 г, 82 %) як світлу коричневу тверду речовину. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,04 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,51 (dd, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,06-4,03 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,09-2,75 (m, 5H), 1,87 (d, J=12,4 Гц, 2H), 1,41 (s, 9H). РХМС: m/e 352,10 [M+Na]<sup>+</sup>

Етап 4: 3-Ціанобензоїл хлорид. До розчину 3-ціанобензойної кислоти (7 г, 47,61 ммол) у толуолі (100 мл) додавали SOCl<sub>2</sub> (17,38 мл, 238,09 ммол) та ДМФ (2-3 краплі, каталітичний). Реакційній суміші дозволяли нагріватися при 95 °С протягом 4 год. Протікання реакції контролювали ТШХ (30 % етилацетат у гексані, реакційну масу гасили сухим метанолом для ТШХ). Після завершення реакційну суміш концентрували у вакуумі, що дало а сирій 3-ціанобензоїл хлорид (7,84 г, 99 %), як застосовано в наступній реакції без подальшого очищення.

Етап 5: трет-Бутил 4-(5-(3-ціанобензамідо)-1-метил-1Н-індол-3-іл)піперидин-1-кабоксилат. До розчину трет-бутил 4-(5-аміно-1-метил-1Н-індол-3-іл)піперидин-1-кабоксилату (Int-2; 5 г, 15,19 ммол) у ДХМ (70 мл) додавали TEA (6,4 мл, 45,59 ммол), а потім – додавання 3-ціанобензоїлхлориду (3 г, 18,23 ммол) у ДХМ (10 мл) при 0 °С. Протікання реакції контролювали ТШХ (50 % етилацетат у гексані). Після завершення реакційну суміш гасили водою та екстрагували, застосовуючи ДХМ. Комбіновані екстракти сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували у вакуумі, що дало сиру сполуку, яку піддавали хроматографії на колонці

(силікагель, 100-200 меш), що дало бажану сполуку (4,32 г, 62 %) як світлу коричневу тверду речовину.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,21 (s, 1H), 8,14 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 8,00-7,93 (m, 2H), 7,81 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,63 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,33 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,28 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,20-4,13 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,98-2,84 (m, 3H), 2,04-1,99 (m, 2H), 1,67-1,56 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

5 РХМС:  $m/e$  358,95  $[\text{M}-100]^+$  (сполуку De-Вос спостерігали як базовий пік).

Етап 6: 3-Ціано-N-(1-метил-3-(піперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл)бензамід. До розчину трет-бутил 4-(5-(4-ціанопіридин-2-карбоксамідо)-1-метил-1H-індол-3-іл)піперидин-1-кабоксилату (3 г, 9,43

10 ммол) у 20 мл метанолу додавали 4М HCl у діоксані (30 мл) при 0 °C. Реакційну суміш дозволяли нагріватися впритул до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Протікання реакції контролювали ТШХ (10 % метанол у ДХМ). Після завершення реакційну суміш концентрували у вакуумі, що дало сиру сполуку, яку нейтралізували насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  та тоді екстрагували 10 % метанолом у ДХМ. Комбіновані екстракти сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та концентрували у вакуумі, що дало бажану сполуку (1,5 г, 44,64 %), як коричневу

15 тверду речовину.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,21 (s, 1H), 8,15 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 8,04-7,99 (m, 2H), 7,81 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,63 (t,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,36 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,28 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,19-2,76 (m, 6H), 2,04-1,65 (m, 4H). РХМС:  $m/e$  358,95  $[\text{M}+1]^+$  +

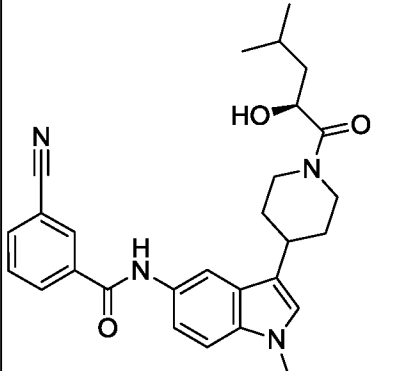
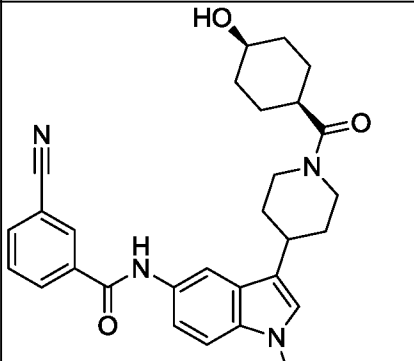
Етап 7: 3-Ціано-N-(3-(1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл)-1-метил-1H-індол-5-іл)бензамід. Циклопентанкарбовову кислоту (128 мг, 1,114 ммол) та ТВТУ (430 мг, 1,337 ммол)

20 розчиняли в ДМФ (15 мл) та додавали DIPEA (720 мг, 5,57 ммол). Після перемішування при 40 °C протягом 1 год. додавали 3-ціано-N-(1-метил-3-(піперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл)бензамід (400 мг, 1,114 ммол), та суміш перемішували при 40 °C протягом ночі. Сирий продукт очищували препаративною ТШХ, що дало бажану сполуку (21 мг, 4,1 %) як жовту тверду речовину.  $^1\text{H}$  ЯМР

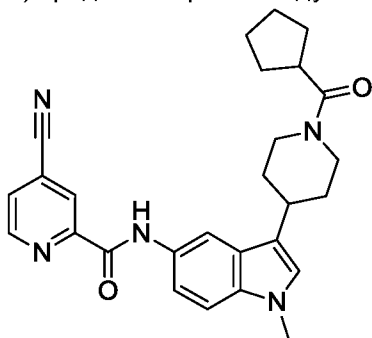
25 (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,21 (br.s, 1H), 8,17 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 8,01 (br.s, 1H), 7,92 (br.s, 1H), 7,84 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,66 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,29-7,33 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,78 (d,  $J=13,2$  Гц, 1H), 4,10 (d,  $J=13,2$  Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,05-3,23 (m, 2H), 2,91-2,98 (m, 1H), 2,69-2,76 (m, 1H), 2,04-2,16 (m, 2H), 1,69-1,48 (m, 6H), 1,55-1,66 (m, 4H). РХМС:  $m/e$  455,10  $[\text{M}+1]^+$ .

Наступне виконували аналогічно прикладу 1

Приклад	Структура	Назва	МС (M+H)
2		3-ціано-N-(1-метил-3-(1-(3-метилбутаноіл)піперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл)бензамід	442,2
3		3-ціано-N-(3-(1-((2S, 3S)-2-гідрокси-3-метилпентаноіл)піперидин-4-іл)-1-метил-1H-індол-5-іл)бензамід (PF-06656011)	472,2

Приклад	Структура	Назва	МС (М+Н)
4		3-ціано-N-(3-(1-((2S)-2-гідрокси-4-метилпентаноїл)піперидин-4-іл)-1-метил-1H-індол-5-іл)бензамід	472,2
5		3-ціано-N-(3-{1-[(цис-4-гідроксициклогексил)карбоніл]піперидин-4-іл}-1-метил-1H-індол-5-іл)бензамід	484,2

Приклад 6  
Отримання 4-ціано-N-(3-(1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл)-1-метил-1H-індол-5-іл)піридин-2-карбоксаміду



5

Етап 1: трет-Бутил 4-(5-(4-ціанопіридин-2-карбоксамідо)-1-метил-1H-індол-3-іл)піперидин-1-кабоксилат (Int-2). До розчину трет-бутил 4-(5-(4-ціанопіколінамід)-1-метил-1H-індол-3-іл)піперидин-1-кабоксилату (отримано в прикладі 1, 3,3 г, 10,03 ммол) у ДХМ (20 мл) додавали TEA (4,2 мл, 30,09 ммол), а потім – додавання 4-ціанопіколіноїл хлориду (2,1 г, 12,53 ммол) у ДХМ (10 мл) при 0 °С. Протікання реакції контролювали ТШХ (50 % етилацетат у гексані). Після завершення реакційну суміш гасили водою та екстрагували, застосовуючи ДХМ. Комбіновані екстракти сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували у вакуумі, що дало сирю сполуку, яку піддавали хроматографії на колонці (силікагель, 100-200 меш), що дало бажану сполуку (3,7 г, 80 %) як світлу коричневу тверду речовину. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,88 (s, 1H), 8,82 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,71 (dd, J=1,2, 4,8 Гц, 1H), 7,47 (dd, J=2,0, 8,8 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,23-4,18 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,15-2,88 (m, 3H), 2,03 (d, J=12,8 Гц, 2H), 1,65-1,54 (m, 2H), 1,49 (s, 9H); РХМС: m/e 359,90 [M-100]<sup>+</sup> Вос-знятий захист.

15

10

20

Етап 2: 4-Ціано-N-(1-метил-3-(піперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл) піколінамід. До розчину трет-бутил 4-(5-(4-ціанопіридин-2-карбоксамідо)-1-метил-1H-індол-3-іл)піперидин-1-кабоксилату (Int-2; 3,7 г, 8,04 ммол) у 15 мл метанолу додавали 4М HCl у діоксані (30 мл) при 0 °С. Реакційній суміші дозволяли нагріватися упритул до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Розвиток реакції контролювали ТШХ (10 % метанол у ДХМ). Після завершення реакційну суміш концентрували у вакуумі, що дало сирю сполуку, яку нейтралізували насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> і тоді екстрагували 10 % метанолом у ДХМ. Комбіновані екстракти сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),

фільтрували та концентрували у вакуумі, що дало бажану сполуку (2,2 г, 78 %), як коричневу тверду речовину.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,03 (s, 1H), 8,79-8,77 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,03 (d,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,44 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,28 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,78 (brs, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,22-2,79 (m, 5H), 2,03 (d,  $J=10,4$  Гц, 2H), 1,78-1,68 (m, 2H). РХМС:  $m/e$  377. 90  $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$

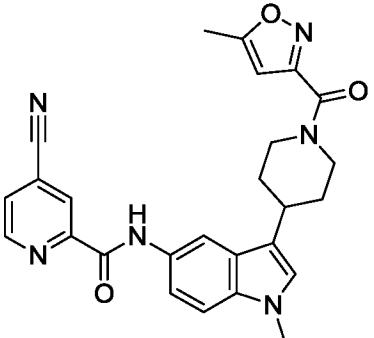
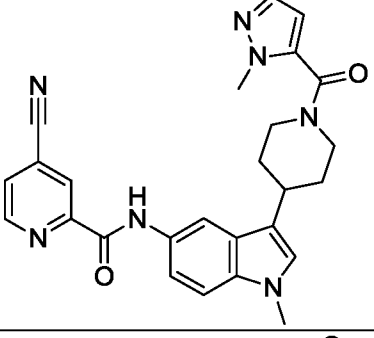
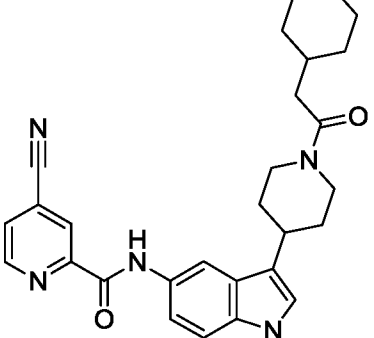
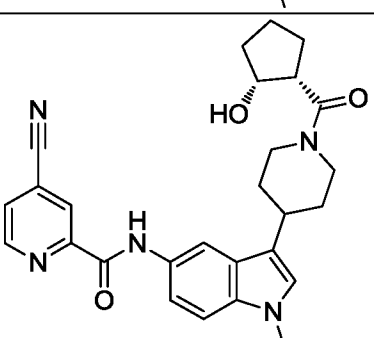
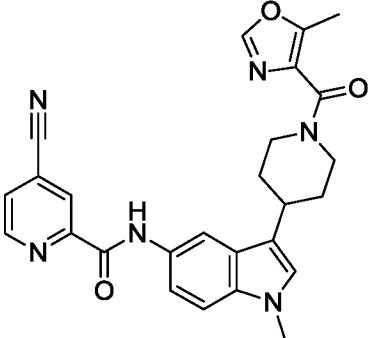
5       Етап 3: 4-Ціано-N-(3-(1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл)-1-метил-1H-індол-5-іл)піридин-2-карбоксамід. Розчин циклопентилкарбонової кислоти (105 мг, 0,92 ммол), DIPEA (0,75 мл, 4,2 ммол) та EDCI.HCl (531 мг, 2,77 ммол) та НОВТ (340 мг, 2,52 ммол) у ДМФ (1 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. КВ 4-Ціано-N-(1-метил-3-(піперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл) піколінамід (300 мг, 0,84 ммол) додавали до вказаної вище суміші та перемішували при  
10 кімнатній температурі. Протікання реакції контролювали ТШХ (5 % метанол у ДХМ) та РХМС. Після завершення реакції (протягом ночі), реакцію розбавляли водою та екстрагували ДХМ. Комбіновані органічні шари сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували, концентрували, та сирий матеріал очищували хроматографією на колонці (силікагель, 230-400 меш), що дало бажану сполуку (280  
15 мг, 74 %) як жовту тверду речовину.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,88 (s, 1H), 8,82 (d,  $J=4,8$  Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,71 (dd,  $J=1,2, 4,8$ , Гц, 1H), 7,44 (dd,  $J=1,6, 8,8$  Гц, 1H), 7,29 (d,  $J=8,8$ , Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,78 (d,  $J=12,8$  Гц, 1H), 4,15-4,08 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,23 (t,  $J=12,8$  Гц, 1H), 3,14-2,94 (m, 2H), 2,75 (t,  $J=12,8$  Гц, 1H), 2,18-2,10 (m, 2H), 1,87-1,59 (m, 10H). РХМС:  $m/e$  456,00  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Наступне виконувало аналогічно прикладу 6.

20

Приклад	Структура	Назва	МС (M+H)
7		4-ціано-N-(3-[1-(циклогексилкарбоніл)піперидин-4-іл]-1-метил-1H-індол-5-іл)піридин-2-карбоксамід	470,2
8		4-ціано-N-(3-[1-((3,3-дифлуороциклопентил)карбоніл)піперидин-4-іл]-1-метил-1H-індол-5-іл)піридин-2-карбоксамід	490,1
9		4-ціано-N-(3-[1-((3,3-дифлуороциклобутил)карбоніл)піперидин-4-іл]-1-метил-1H-індол-5-іл)піридин-2-карбоксамід	477,2



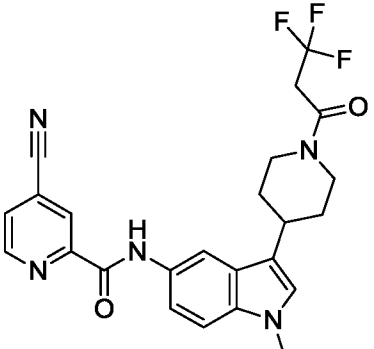
Приклад	Структура	Назва	МС (М+Н)
10		4-ціано-N-(1-метил-3-{1-[(5-метилізоксазол-3-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-1H-індол-5-іл)піридин-2-карбоксамід	469,15
11		4-ціано-N-(1-метил-3-{1-[(1-метил-1H-піразол-5-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-1H-індол-5-іл)піридин-2-карбоксамід	468,15
12		4-ціано-N-{1-метил-3-[1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілацетил)піперидин-4-іл]-1H-індол-5-іл}піридин-2-карбоксамід	486,20
13		4-ціано-N-[3-(1-[[1S*,2R*]-2-гідроксициклопентил]карбоніл]піперидин-4-іл)-1-метил-1H-індол-5-іл]піридин-2-карбоксамід	472,20
14		4-ціано-N-(1-метил-3-{1-[(4-метил-1,3-оксазол-5-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-1H-індол-5-іл)піридин-2-карбоксамід	469,10

Приклад	Структура	Назва	МС (M+H)
15		4-ціано-N-[1-метил-3-[1-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)карбоніл]піперидин-4-іл]-1H-індол-5-іл]піридин-2-карбоксамід	472,20
16		4-ціано-N-[1-метил-3-(1-[[2-(метиламіно)піридин-3-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл]піридин-2-карбоксамід	494,15
17		4-ціано-N-(1-метил-3-[1-((5-метил-1,3-оксазол-4-іл)карбоніл]піперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл)піридин-2-карбоксамід	469,15
18		4-ціано-N-[1-метил-3-[1-(1,3-тіазол-4-іл)карбоніл]піперидин-4-іл]-1H-індол-5-іл]піридин-2-карбоксамід	471,00
19		4-ціано-N-[1-метил-3-[1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)карбоніл]піперидин-4-іл]-1H-індол-5-іл]піридин-2-карбоксамід	472,20

Приклад	Структура	Назва	МС (М+Н)
20		4-ціано-N-{1-метил-3-[1-(піримідин-4-іл)карбоніл]піперидин-4-іл]-1H-індол-5-іл}піридин-2-карбоксамід	466,15
21		4-ціано-N-(3-{1-[(6-гідроксипіридин-2-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-1-метил-1H-індол-5-іл)піридин-2-карбоксамід	481,15
22		4-ціано-N-(3-[1-(3-гідрокси-2,2-диметилпропаноіл)піперидин-4-іл]-1-метил-1H-індол-5-іл}піридин-2-карбоксамід	460,15
23		4-ціано-N-(1-метил-3-[1-(3,3,3-трифлуоро-2-гідроксипропаноіл)піперидин-4-іл]-1H-індол-5-іл}піридин-2-карбоксамід	486,20
24		4-ціано-N-(1-метил-3-[1-(піримідин-2-іл)карбоніл]піперидин-4-іл]-1H-індол-5-іл}піридин-2-карбоксамід	466,15

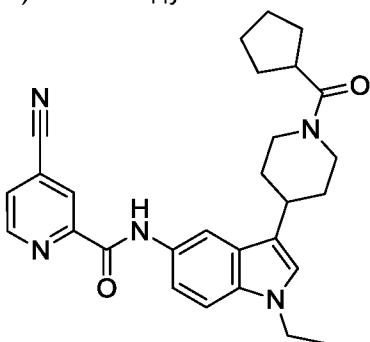
Приклад	Структура	Назва	МС (М+Н)
25		4-ціано-N-{1-метил-3-[1-(тетрагідрофуран-2-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-1H-індол-5-іл}піридин-2-карбоксамід	458,15
26		4-ціано-N-{1-метил-3-[1-(піразин-2-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-1H-індол-5-іл}піридин-2-карбоксамід	466,20
27		4-ціано-N-(3-{1-[1-(транс-4-гідроксициклогексил)карбоніл]піперидин-4-іл}-1-метил-1H-індол-5-іл)піридин-2-карбоксамід	486,30
28		4-ціано-N-{3-[1-(2-гідрокси-3-метилбутаноіл)піперидин-4-іл]-1-метил-1H-індол-5-іл}піридин-2-карбоксамід	460,25
29		4-ціано-N-(3-{1-[1-(цис-4-гідроксициклогексил)карбоніл]піперидин-4-іл}-1-метил-1H-індол-5-іл)піридин-2-карбоксамід	486,25

Приклад	Структура	Назва	МС (М+Н)
30		4-ціано-N-{1-метил-3-[1-(4,4,4-трифлуоробутаноїл)піперидин-4-іл]-1H-індол-5-іл}піридин-2-карбоксамід	484,1
31		N-{3-[1-(біцикло[1,1,1]пент-1-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-1-метил-1H-індол-5-іл}-4-ціанопіридин-2-карбоксамід	454,2
32		4-ціано-N-(3-{1-[(2,2-дифлуороциклопропіл)карбоніл]піперидин-4-іл}-1-метил-1H-індол-5-іл)піридин-2-карбоксамід	464,2
33		4-ціано-N-{3-[1-(циклопропілацетил)піперидин-4-іл]-1-метил-1H-індол-5-іл}піридин-2-карбоксамід	442,3
34		4-ціано-N-{3-[1-(метоксиацетил)піперидин-4-іл]-1-метил-1H-індол-5-іл}піридин-2-карбоксамід	432,2

Приклад	Структура	Назва	МС (M+H)
35		4-ціано-N-{1-метил-3-[1-(3,3,3-трифлуоропропаноїл)піперидин-4-іл]-1H-індол-5-іл}піридин-2-карбоксамід	470,2

Приклад 36  
Отримання  
іл)піколінаміду

4-ціано-N-(3-(1-(циклопентанкарбоніл)піперидин-4-іл)-1-етил-1H-індол-5-іл)піколінамід



5

Етап 1: отримання трет-бутил 4-(5-аміно-1H-індол-3-іл)піперидин-1-кабоксилату. Колбу високого тиску завантажували етанолом (140 мл), трет-бутил 4-(5-нітро-1H-індол-3-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-кабоксилатом (отримано в прикладі1, 7 г, 0,02 мол), оцтовою кислотою (1,2 г, 0,02 мол) та 20 % Pd/C (вологість 50 %, 0,7 г). Суміш струшували під атмосферою водню протягом 16 год. Реакцію. фільтрували через прокладку целіту®, та розчинник видаляли під зниженим тиском. Отримане тверде розподіляли між насиченим калій карбонатом та EtOAc. Органічну фазу екстрагували та випаровували, що дало бажану сполуку, яку далі послідовно застосовували без будь-якого очищення або зняття характеристик.

10

Етап 2: отримання трет-бутил 4-(5-(4-ціанопіколінамідо)-1H-індол-3-іл)піперидин-1-кабоксилату. До кашки трет-бутил 4-(5-аміно-1H-індол-3-іл)піперидин-1-кабоксилату (8,25 г, 26,2 ммол) у дихлорметані (120 мл) додавали Et<sub>3</sub>N, та суміш охолоджували до 0 °С, після чого повільно додавали 4-ціанопіколіноіл хлорид (4,49 г, 26,9 ммол) у ДХМ (60 мл). Охолоджувальну баню видаляли через одну годину, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Додавали насичений водний натрій хлорид, та фази відокремлювали. Водну фазу екстрагували ДХМ та етилацетатом, та комбіновані органічні екстракти випаровували. Сире концентрували у вакуумі й тоді розтирали на порошок в етанолі (150 мл, 99,7 %), фільтрували та промивали 50 мл етанолу. Продукт розчиняли в ацетоні та ДХМ, фільтрували, випаровували та сушили у вакуумі для отримання 12,16 г (95 %) бажаної сполуки як жовтої твердої речовини. РХ/МС (20-100 % CH<sub>2</sub>CN:0,05 %HCOOH(водн.) градієнт за 5 хвил.): 3,20 хвил. 447 M+H.

15

20

Етап 3: отримання трет-бутил 4-(5-(4-ціанопіколінамідо)-1-етил-1H-індол-3-іл)піперидин-1-кабоксилату. Трет-бутил 4-(5-(4-ціанопіколінамідо)-1H-індол-3-іл)піперидин-1-кабоксилат (200 мг, 0,45 ммол) розчиняли в ДХМ. NaOH (6,3 мл, 2,5M), додавали кілька крапель каталізатору фазового переходу Aliquat 336 та етильодиду (1,1 мл, 13,5 ммол), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 год. Фази відокремлювали. Водну фазу екстрагували ДХМ, та комбіновану органічну фазу випаровували. Залишок очищували препаративною ВЕРХ для отримання 110 мг (52 %) бажаної сполуки як жовтої твердої речовини. РХ/МС (20-100 % CH<sub>3</sub>CN:0,05 %HCOOH (водн.) градієнт понад 5 хвил.): 3,80 хвил. 474 M+H.

25

30

Етап 4: отримання 4-ціано-N-(1-етил-3-(піперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл)піколінамід. До трет-бутил 4-(5-(4-ціанопіколінамідо)-1-етил-1H-індол-3-іл)піперидин-1-кабоксилату (110 мг, 0,23 ммол) додавали HCl (0,9 мл, 4 M у діоксані), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год. Додавали насичений водн NaHCO<sub>3</sub> та ДХМ, фази відокремлювали та органічну фазу випаровували для отримання 86 мг (87 %) бажаної сполуки. Сире застосовували без

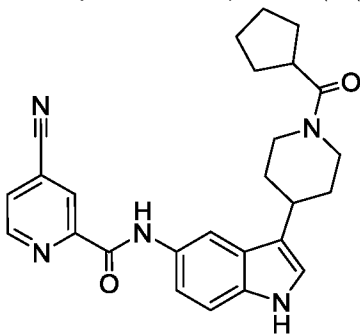
35

подальшого очищення в наступному етапі. РХ/МС (20-100 % CH<sub>3</sub>CN:0,05 % HCOOH(водн.) градієнт понад 5 хвил.): 3,87 хвил. 374 М+Н.

Етап 5: отримання 4-ціано-N-(3-(1-(циклопентанкарбоніл)піперидин-4-іл)-1Н-індол-5-іл)піколінамід. 4-Ціано-N-(1-етил-3-(піперидин-4-іл)-1Н-індол-5-іл)піколінамід (HCl сол)(82 мг, 0,20 ммол), триетиламін (32 μl, 0,23 ммол) та циклопентанкарбоніл хлорид (28 μl, 0,23 ммол) перемішували в сухому ДХМ (5 мл) при кімнатній температурі протягом 1 год. Додавали 1М HCl (20 мл) та ДХМ (50 мл), фази відокремлювали, та розчинники випаровували. Залишок очищували препаративною ВЕРХ для отримання 60 мг (64 %) бажаної сполуки як білого порошку. РХ/МС (20-100 % CH<sub>3</sub>CN:0,05 %HCOOH(водн.) градієнт понад 5 хвил.): 3,12 хвил. 470 М+Н. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ млн<sup>-1</sup> 8,89 (d, J=4,82, 1H), 8,41 (d, J=2,0, 1H), 8,11 (d, J=2,0, 1H), 7,88 (dd, J=4,94, 1,61, 1H), 7,44 (dd, J=8,64, 2,0, 1H), 7,36 (d, J=8,64, 1H), 7,07 (s, 1H); 4,67 (m, 1H), 4,17 (m, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,75 (m, 10H), 1,40 (t, J=7,23, 3H).

Приклад 37

15 Отримання 4-ціано-N-(3-(1-(циклопентанкарбоніл)піперидин-4-іл)-1Н-індол-5-іл)піколінамід



Етап 1: (4-(5-аміно-1Н-індол-3-іл)піперидин-1-іл)(циклопентил)метанон. До розчину трет-бутил 4-(5-аміно-1Н-індол-3-іл)піперидин-1-кабоксилату (отримано в прикладі 36, 5,0 г, 16,0 ммол) у 100 мл дихлорметану додавали (9Н-флуорен-9-іл)метил-2,5-діоксопіролідин-1-іл карбонат (5,9 г, 17,4 ммол) та N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (2,3 г, 17,4 ммол). Суміш тоді перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, тоді промивали водою та насиченим натрій хлоридом. Тоді органічний шар збирали та сушили над магній сульфатом, фільтрували та випаровували під зниженим тиском, що дало 6,7 г сирого твердого, який негайно розбавляли 120 мл метанолу та обробляли 30 мл 4N хлоридної кислоти в діоксані. Тоді суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі й тоді концентрували під зниженим тиском, що дало 5,5 г сирого твердого, яке негайно обробляли 30 мл диметилформамідом. Тоді до перемішаного розчину додавали циклопентил карбонову кислоту (1,72 г, 15,10 ммол), O-(бензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуроніум тетрафлуороборат (4,99 г, 15,10 ммол) та N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (4,59 г, 34,80 ммол). Суміш тоді перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, тоді концентрували під зниженим тиском та додавали до 300 мл етилацетату. Суміш промивали водою, насиченим натрій хлоридом, сушили з магній сульфатом, і тоді концентрували під зниженим тиском, що дало 6,4 г сирого твердого, яке негайно розчиняли в етилацетаті (120 мл), та отриманий розчин охолоджували до 0 °C. До цього холодного розчину додавали піперидин (2,0 г, 23,0 ммол), та отриманій суміші дозволяли нагріватися до кімнатної температури при перемішуванні протягом 18 годин. Суміш тоді концентрували під зниженим тиском, тоді розтирали на порошок із гептаном та сушили під вакуумом, що дало 1,4 г (60 %) бажаної сполуки як не зовсім білої твердої речовини: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4): δ: 7,22 (d, 1H, J=8,4 Гц), 7,14 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,78 (d, 1H, J=7,2 Гц), 4,65 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,80 (t, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,74 (m, 4H), 1,63 (m, 4H).

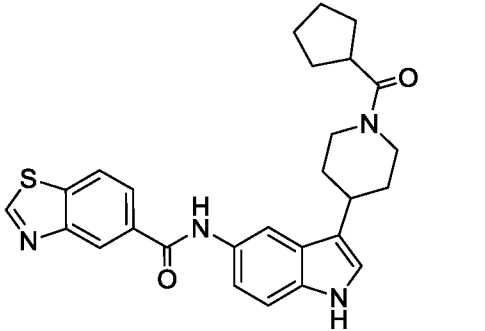
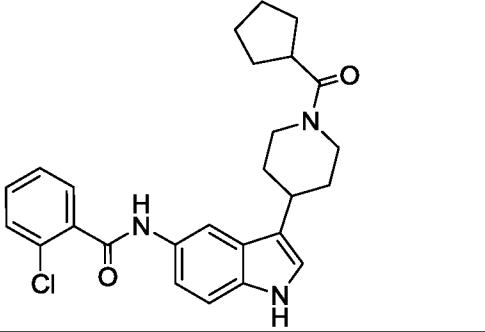
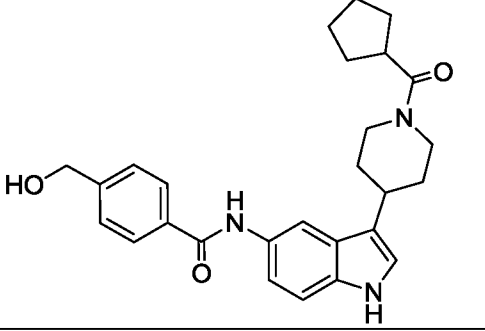
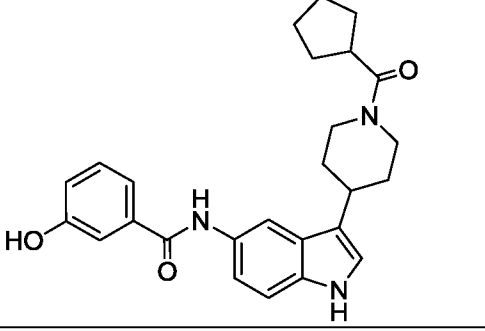
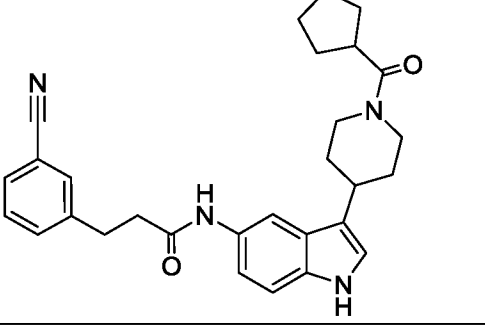
Етап 2: 4-ціано-N-(3-(1-(циклопентанкарбоніл)піперидин-4-іл)-1Н-індол-5-іл)піколінамід. До розчину 4-ціанопіколінової кислоти (21,3 мг, 0,14 ммол) у 1 мл толуолу додавали (4-(5-аміно-1Н-індол-3-іл)піперидин-1-іл)(циклопентил)метанон (30,0 мг, 0,09 ммол), O-(бензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуроніум тетрафлуороборат (47,7 мг, 0,14 ммол) та діізопропілетиламін (38,0 мг, 0,29 ммол). Суміш тоді перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, тоді промивали насиченим водним натрій хлоридом. Органічний шар тоді збирали та сушили над натрій сульфатом, фільтрували та випаровували, що дало бажану сполуку. РХ/МС (10 %-90 % CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O градієнт понад 10 хвил.): 5,35 хвил. 442,1 М+Н. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ млн<sup>-1</sup> 10,82 (br. s., 1 H), 10,56 (s, 1 H), 8,97 (d, J=4,88 Гц, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,07-8,20 (m, 2 H), 7,50-7,59 (m, 1 H), 7,31 (d, J=8,79 Гц, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 4,54 (d, J=12,70 Гц, 1 H), 4,09 (d, J=13,18 Гц, 1 H),

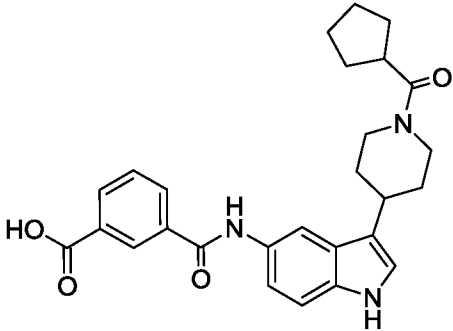
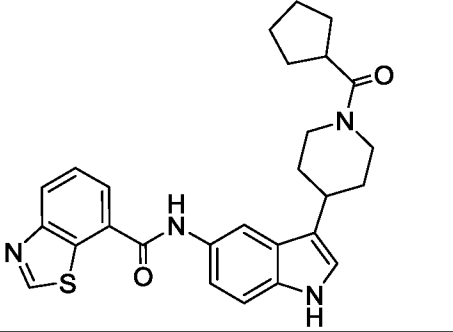
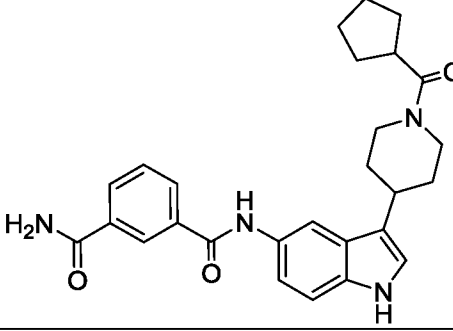
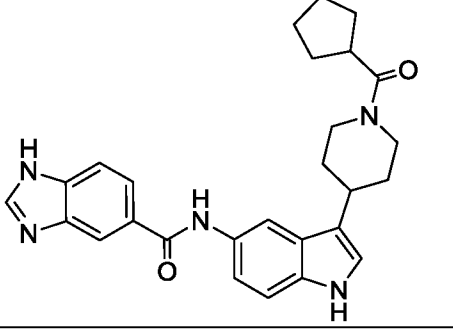
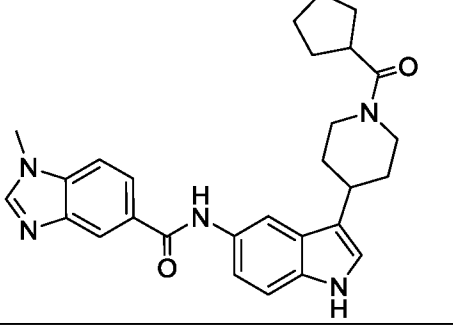
3,18 (t, J=12,45 Гц, 1 H), 2,95-3,06 (m, 2 H), 2,69 (t, J=11,96 Гц, 1 H), 1,92-2,10 (m, 2 H), 1,41-1,85 (m, 10 H).

Наступне виконували аналогічно прикладу 37.

Приклад	Структура	Назва	МС (М+Н)
38		N-{3-[1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл]-1H-індол-5-іл}-2-флуоробензамід	433,2
39		3-ціано-N-{3-[1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл]-1H-індол-5-іл}бензамід	440,2
40		5-ціано-N-{3-[1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл]-1H-індол-5-іл}-2-метоксибензамід	470,2
41		5-ціано-N-{3-[1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл]-1H-індол-5-іл}-2-флуоробензамід	458,2
42		N-{3-[1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл]-1H-індол-5-іл}-5-метоксипіридин-2-карбоксамід	446,2

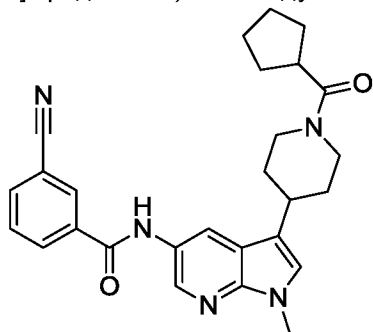


Приклад	Структура	Назва	МС (М+Н)
43		N-{3-[1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл]-1H-індол-5-іл}-1,3-бензотіазол-5-карбоксамід	472,2
44		2-хлоро-N-{3-[1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл]-1H-індол-5-іл}бензамід	449,2
45		N-{3-[1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл]-1H-індол-5-іл}-4-(гідроксиметил)бензамід	455,2
46		N-{3-[1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл]-1H-індол-5-іл}-3-гідроксибензамід	431,2
47		3-(3-ціанофеніл)-N-{3-[1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл]-1H-індол-5-іл}пропанамід	468,3

Приклад	Структура	Назва	МС (М+Н)
48		3-({3-[1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл]-1H-індол-5-іл}карбамоіл)бензойна кислота	459,2
49		N-{3-[1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл]-1H-індол-5-іл}-1,3-бензотіазол-7-карбоксамід	473,0
50		N-{3-[1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл]-1H-індол-5-іл}ізофталамід	459,1
51		N-{3-[1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл]-1H-індол-5-іл}-1H-бензімідазол-5-карбоксамід	456,1
52		N-{3-[1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл]-1H-індол-5-іл}-1-метил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід	470,1

Приклад	Структура	Назва	МС (M+H)
53		5-ціано-N-{3-[1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл]-1H-індол-5-іл}-6-метилнікотинамід	456,2

Приклад 54  
Отримання 3-ціано-N-(3-(1-(циклопентанкарбоніл)піперидин-4-іл)-1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)бензаміду



5

Етап 1: отримання 3-іодо-1-метил-5-нітро-1H-піроло[2,3-b]піридину. До суспензії 5-нітро-1H-піроло[2,3-b]піридину (500 мг, 3,06 ммол) у ДМФ (15 мл) додавали КОН (241 мг, 4,29 ммол, гранули). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвил. Отримували чистий оранжевий розчин. Тоді додавали йод (856 мг, 3,37 ммол), та перемішування продовжували протягом 90 хвил. До суміші додавали  $K_2CO_3$  (974 мг, 7,05 ммол), а потім – йодометан (1,14 мл, 18,4 ммол), та перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Суміш розбавляли водою (50 мл), обробляли  $NaHSO_3$  до жовтого кольору, тоді перемішували протягом 30 хвил. Осад збирали фільтруванням, промивали великою кількістю води, сушили у вакуумі для отримання 845 мг (91 %) бажаної сполуки як жовтої твердої речовини. РХ/МС (20-100 %  $CH_3CN$ :0,05 %  $HCOOH$ (водн.) градієнт понад 5 хвил.): 2,40 хвил. 288 M+H.

Етап 2: отримання трет-бутил 4-(1-метил-5-нітро-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-кабоксилату. 3-Іодо-1-метил-5-нітро-1H-піроло[2,3-b]піридин (500 мг, 1,65 ммол), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-кабоксилат (612 мг, 1,98 ммол), Pd EnCat TPP30 (паладій ацетат /  $PPh_3$ , інкапсульований, Aldrich 644706, 110 мг),  $K_2CO_3$  (456 мг, 3,30 ммол), DME –!,2-диметоксиетан, (8 мл), EtOH (2 мл) та  $H_2O$  (2 мл) перемішували в реакційній посудині, та суміш дегазували азотом протягом 10 хвил. Тоді трубку герметизували, та суміш нагрівали при 60 °C протягом 18 год. Додавали  $CHCl_3$  та воду, і фази відокремлювали. Водний шар екстрагували три рази  $CHCl_3$ , та комбіновані органічні сушили над  $Na_2SO_4$ . Випаровування розчинників дало твердий жовтий залишок. Сире очищували флеш-хроматографією для отримання 410 мг (69 %) бажаної сполуки як світлої жовтої твердої речовини. РХ/МС (20-100 %  $CH_3CN$ :0,05 %  $HCOOH$ (водн.) градієнт понад 5 хвил.): 3,42 хвил. 359 M+H.

Етап 3: отримання трет-бутил 4-(5-аміно-1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піперидин-1-кабоксилату. Суміш трет-бутил 4-(1-метил-5-нітро-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-кабоксилату (102 мг, 0,28 ммол), 5 % Pd/C (30 мг), амоній форміату (215 мг, 3,42 ммол) у 96 % EtOH (5 мл) промивали азотом, та суміш нагрівали при 80 °C протягом 1 години а герметизованій посудині. Суміш фільтрували через корж целіту, та фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок розподіляли між  $CHCl_3$  та водою. Шари відокремлювали, та водний шар екстрагували двічі  $CHCl_3$ . Комбіновані екстракти випаровували. Сире розчиняли в EtOH (10 мл) та обробляли 2 M NaOH (10 мл), та суміш перемішували при 60 °C протягом 1 години. Суміш концентрували у вакуумі до видалення найбільшої кількості EtOH, та тоді екстрагували чотири рази хлороформом. Комбіновані екстракти випаровували у вакуумі, що дало 77 мг (82 %) бажаної сполуки як світлої рудувато-коричневої піни. Без подальшого

очищення робили. РХ/МС (20-100 % CH<sub>3</sub>CN:0,05 % HCOOH(водн.) градієнт понад 5 хвил.): 1,35 хвил. 331 М+Н.

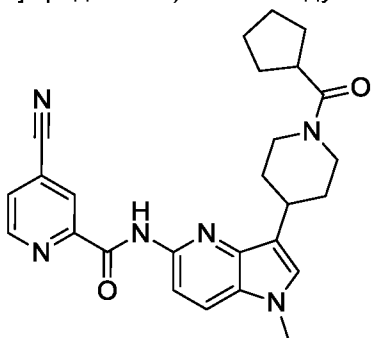
5  
10  
15  
Етап 4: отримання трет-бутил 4-(5-(3-ціанобензамідо)-1-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)піперидин-1-кабоксилату. До льодяного розчину трет-бутил 4-(5-аміно-1-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)піперидин-1-кабоксилату (100 мг, 0,30 ммол) та 3-ціанобензоїл хлориду (55 мг, 0,33 ммол) у ДХМ (5 мл) додавали триетиламін (169 мкл, 1,21 ммол). Температуру доводили до кімнатної температури, та суміш перемішували протягом 90 хвил. Розчинники випаровували та залишок очищували флеш-хроматографією для отримання 105 мг (76 %) бажаної сполуки. РХ/МС (20-100 % CH<sub>3</sub>CN:0,05 % HCOOH(водн.) градієнт понад 5 хвил.): 2,85 хвил. 460 М+Н.

Етап 5: отримання 3-ціано-*N*-(1-метил-3-(піперидин-4-іл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)бензаміду (HCl, сіль). До 4-(5-(3-ціанобензамідо)-1-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)піперидин-1-кабоксилату (105 мг, 0,23 ммол) додавали розчин HCl в діоксані (2,3 мл, 4М). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Розчинники випаровували для отримання 78 мг (86 %) бажаної сполуки. Сирий продукт застосовували без подальшого очищення в наступному етапі. РХ/МС (20-100 % CH<sub>3</sub>CN:0,05 % HCOOH(водн.) градієнт понад 5 хвил.): 1,22 хвил. 360 М+Н.

20  
25  
Етап 6: отримання 3-ціано-*N*-(3-(1-(циклопентанкарбоніл)піперидин-4-іл)-1-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)бензаміду. До льодяного розчину 3-ціано-*N*-(1-метил-3-(піперидин-4-іл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)бензаміду (HCl, сіль) (78 мг, 0,2 ммол) та циклопентанкарбоніл хлориду (29 мкл, 0,24 ммол) у ДХМ (4 мл) додавали триетиламін (121 мкл, 0,87 ммол). Температуру доводили до кімнатної температури, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчинники випаровували, та залишок очищували флеш-хроматографією для отримання 68 мг (75 %) бажаної сполуки як білого порошку. РХ/МС (20-100 % CH<sub>3</sub>CN:0,05 % HCOOH(водн.) градієнт понад 5 хвил.): 2,47 хвил. 456 М+Н. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ млн<sup>-1</sup> 8,56 (m, 2H), 8,39 (m, 2H), 8,00 (m, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,16-3,03 (m, 3H), 2,85-2,70 (m, 3H), 2,12 (m, 1H), 1,81 (m, 4H), 1,67 (m, 3H), 1,57 (m, 3H).

Приклад 55

30  
Отримання 4-ціано-*N*-(3-(1-(циклопентанкарбоніл)піперидин-4-іл)-1-метил-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-5-іл)піколінамід



35  
Етап 1: отримання (Е)-*N*'-(6-((Е)-2-(диметиламіно)вініл)-5-нітропіридин-2-іл)-*N*, *N*-диметилформімідаміду. До перемішаного розчину 6-метил-5-нітропіридин-2-аміну (1,0 г, 6,5 ммол) у ДМФ (5 мл) додавали 1,1-диметокси-*N*, *N*-диметилметанамін (4,3 мл, 33 ммол), та суміш нагрівали до 110 °С протягом 24 год. Випаровування розчинників у вакуумі дало 1,7 г (100 %) бажаної сполуки. Сирий продукт застосовували в наступному етапі без подальшого очищення.

40  
Етап 2: отримання (Е)-*N*, *N*-диметил-*N*'-(1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-5-іл)формімідаміду. (Е)-*N*'-(6-((Е)-2-(диметиламіно)вініл)-5-нітропіридин-2-іл)-*N*, *N*-диметилформімідамід (1,7 г, 6,6 ммол) розчиняли в EtOH (12 мл) та додавали Pd/C (27 мг, 10 %). Суміш гідрогенізували в апараті для гідрогенізації протягом чотирьох годин при 206,8428 кПа (30 фунт/кв.дюйм). Суміш пропускали через корж целіту та фільтрат випаровували. Залишок очищували хроматографією на нейтральному оксиді алюмінію для отримання 1,24 г (100 %) бажаної сполуки. РХ/МС (5-50 % CH<sub>3</sub>CN:0,05 % HCOOH(водн.) градієнт понад 5 хвил.): 189 М+Н.

45  
Етап 3: отримання (Е)-*N*'-(3-іодо-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-5-іл)-*N*, *N*-диметил формімідаміду. До перемішаного розчину (Е)-*N*, *N*-диметил-*N*'-(1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-5-іл)формімідаміду (470 мг, 2,50 ммол) у ДМФ при 0 °С додавали *N*-іодосукцинімід (590 мг, 2,62 ммол), та суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Розчинник випаровували у вакуумі та залишок очищували хроматографією на нейтральному оксиді алюмінію для отримання 785

мг (100 %) бажаної сполуки. РХ/МС (5-50 % CH<sub>3</sub>CN:0,05 %NH<sub>4</sub>Ac(водн.) градієнт понад 5 хвил.): 2,32 хвил. 315 M+H.

5  
10  
Етап 4: отримання (Е)-N'-(3-іодо-1-метил-1H-піроло[3,2-b]піридин-5-іл)-N, N-диметилформімідаміду. До перемішаного розчину (Е)-N'-(3-іодо-1H-піроло[3,2-b]піридин-5-іл)-N, N-диметилформімідаміду (785 мг, 2,5 ммол) у ДХМ (22 мл) додавали тетрабутиламоній бромід (80 мг, 0,25 ммол), NaOH (4 мл, 2M) та MeI (200 мкл, 3,25 ммол), та суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Додавали воду, ДХМ та EtOAc, та фази відокремлювали. Розчинники випаровували, та залишок очищували хроматографією на нейтральному оксиді алюмінію для отримання 686 мг (84 %) бажаної сполуки. РХ/МС (5-50 % CH<sub>3</sub>CN:0,05 % NH<sub>4</sub>Ac(водн.) градієнт понад 5 хвил.): 3,05 хвил. 329 M+H.

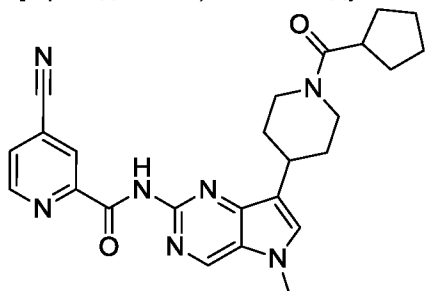
15  
20  
Етап 5: отримання (4-(5-аміно-1-метил-1H-піроло[3,2-b]піридин-3-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-іл)(циклопентил)метанону. Суміш (Е)-N'-(3-іодо-1-метил-1H-піроло[3,2-b]піридин-5-іл)-N, N-диметилформімідаміду (40 мг, 0,12 ммол), циклопентил(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-іл)метанону (89 мг, 0,29 ммол), тетракіс(трифенілфосфін)Pd(0) (14 мг, 0,01 ммол) та K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 мг, 0,37 ммол) у суміші ДМФ/вода 8:1 (1,5 мл) дегазували та очищували газом азотом. Реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 16 годин. Додавали воду та ДХМ, і фази відокремлювали. Розчинники випаровували та залишок очищували препаративною ВЕРХ для отримання 15 мг (35 %) бажаної сполуки. РХ/МС (20-100 % CH<sub>3</sub>CN:0,05 %NH<sub>4</sub>Ac(водн.) градієнт понад 5 хвил.): 1,20 хвил. 325 M+H.

25  
Етап 6: отримання (4-(5-аміно-1-метил-1H-піроло[3,2-b]піридин-3-іл)піперидин-1-іл)(циклопентил)метанону. (4-(5-Аміно-1-метил-1H-піроло[3,2-b]піридин-3-іл)-5,6-дигідро піридин-1(2H)-іл)(циклопентил)метанон (12 мг, 0,04 ммол), амоній форміат (47 мг, 0,74 ммол) та чорний паладій (2,0 мг, 0,02 ммол) перемішували в ДМФ/NMP(1-метил-2-піролідіноні) 5:1 (1 мл). Реакційну суміш нагрівали під мікрохвильовим випромінювання при 150 °C протягом 60 хвилин. Суміш фільтрували через корж целіту, розчинники випаровували (за виключанням NMP(1-метил-2-піролідінону)) для отримання сирової бажаної сполуки. Вихід не підраховано. РХ/МС (20-100 % CH<sub>3</sub>CN:0,05 %NH<sub>4</sub>Ac(водн.) градієнт понад 5 хвил.): 2,69 хвил. 327 M+H.

30  
35  
Етап 7: отримання 4-ціано-N-(3-(1-(циклопентанкарбоніл)піперидин-4-іл)-1-метил-1H-піроло[3,2-b]піридин-5-іл)піколінаміду. До сирового (4-(5-аміно-1-метил-1H-піроло[3,2-b]піридин-3-іл)піперидин-1-іл)(циклопентил)метанону з етапу 6 додавали ДХМ (0,5 мл), Et<sub>3</sub>N (30 мкл, 0,22 ммол) та 4-ціанопіколіноіл хлорид (11 мг, 0,07 ммол). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, після чого розчинник випаровували. Залишок очищували препаративною ВЕРХ, що дало 10 мг (59 %) бажаної сполуки. РХ/МС (20-100 % CH<sub>3</sub>CN:0,05 % HCOOH(водн.) градієнт понад 5 хвил.): 2,63 хвил. 357 M+H. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ мн<sup>-1</sup> 8,96 (dd, J=5,0, 1,0, 1H) 8,54 (s, 1H), 8,25 (d, J=9,0, 1H), 7,98 (dd, J=5,0, 1,56, 1H), 7,89 (d, J=9,0, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,13 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,25-2,11 (m, 2H), 1,94-1,60 (m, 12H).

Приклад 56

40  
Отримання 4-ціано-N-(7-(1-(циклопентанкарбоніл)піперидин-4-іл)-5-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-2-іл)піколінаміду



45  
Етап 1: отримання 2-хлоро-5H-піроло[3,2-d]піримідину. 2,4-Дихлоро-5H-піроло[3,2-d]піримідин (134 мг, 0,71 ммол), NaHCO<sub>3</sub> (66 мг, 0,78 ммол) та Pd/C (1,52 мг, 10 %) перемішували в EtOH (4 мл). Застосовували водень (20,68428 кПа (3 фунт/кв.дюйм)), та суміш перемішували протягом 2,5 годин при кімнатній температурі. Суміш пропускали через корж целіту та фільтрат випаровували. Залишок очищували флеш-хроматографією, що дало 90 мг (88 %) бажаної сполуки. РХ/МС (20-100 % CH<sub>3</sub>CN:0,05 % HCOOH(водн.) градієнт понад 5 хвил.): 1,58 хвил. 154 M+H.

50  
Етап 2: отримання 2-хлоро-7-іодо-5H-піроло[3,2-d]піримідину. До перемішаного розчину 2-хлоро-5H-піроло[3,2-d]піримідину (90 мг, 0,59 ммол) у ДМФ (1 мл) при 0 °C додавали N-іодосукцинімід (138 мг, 0,62 ммол). Температуру допускали до кімнатної температури, та суміш

перемішували протягом 17 годин. Розчинник випаровували та залишок очищували флеш-хроматографією для отримання 110 мг (67 %) бажаної сполуки. РХ/МС (20-100 %  $\text{CH}_3\text{CN}$ :0,05 %  $\text{HCOOH}$ (водн.) градієнт понад 5 хвил.): 2,75 хвил. 279 М+Н.

5      Етап 3: отримання 2-хлоро-7-іодо-5-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідину. До перемішаного розчину 2-хлоро-7-іодо-5Н-піроло[3,2-d]піримідину (110 мг, 0,39 ммол) у ДХМ (5 мл) додавали тетрабутиламоній бромід (19 мг, 0,06 ммол),  $\text{NaOH}$  (1 мл, 2М) та додавали  $\text{MeI}$  (47 мкл, 0,47 ммол), і суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Додавали воду, ДХМ та  $\text{EtOAc}$  та фази відокремлювали. Концентрування – випаровуванням, а потім – розтирання до порошку, застосовуючи  $\text{Et}_2\text{O}$ , що дало 110 мг (94 %) бажаної сполуки. РХ/МС (20-100 %  $\text{CH}_3\text{CN}$ :0,05 %  $\text{HCOOH}$ (водн.) градієнт понад 5 хвил.): 3,07 хвил. 294 М+Н.

10      Етап 4: отримання (4-(2-хлоро-5-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2Н)-іл)(циклопентил)метанону. 2-Хлоро-7-іодо-5-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин (25 мг, 0,09 ммол), циклопентил(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2Н)-іл)метанон (34 мг, 0,11 ммол), дихлоробіс(трифенілфосфін)-паладій(II) (6 мг, 0,01 ммол) та  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (26 мг, 0,19 ммол) перемішували у  $\text{DME/EtOH/H}_2\text{O}$  4:1:1 (1 мл) під атмосферою азоту. Реакцію проводили при 120 °С протягом 20 хвилин у мікрохвильовому реактору. Додавали ДХМ/ $\text{EtOAc}$  та воду, фази відокремлювали та розчинники випаровували. Залишок очищували препаративною ВЕРХ, що дало 10 мг (34 %) бажаної сполуки. РХ/МС (20-100 %  $\text{CH}_3\text{CN}$ :0,05 %  $\text{HCOOH}$ (водн.) градієнт понад 5 хвил.): 2,48 хвил. 345 М+Н.

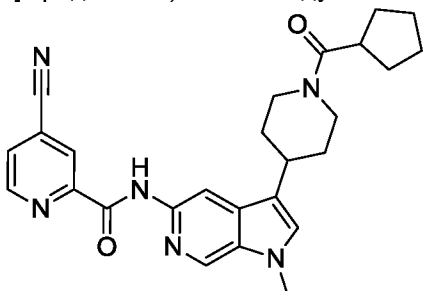
20      Етап 5: отримання циклопентил(4-(2-(дифенілметиленаміно)-5-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2Н)-іл)метанону.  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (1 мг, 0,15 ммол) та  $\text{BINAP}$  (4 мг, 0,22 ммол) розчиняли в дегазованому діоксані (0,5 мл) та перемішували протягом 5 хвил. Цей розчин додавали до суміші (4-(2-хлоро-5-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2Н)-іл)(циклопентил)метанону (10 мг, 0,03 ммол), дифенілметаніміну (16 мг, 0,09 ммол) та натрій трет-бутоксиду (6 мг, 0,06 ммол) у дегазованому діоксані (0,5 мл). Суміш нагрівали під мікрохвильовим випромінюванням протягом 30 хвил. при 140 °С. Додавали ДХМ/ $\text{EtOAc}$  та малу кількість води, і фази відокремлювали. Розчинники випаровували та сирий продукт очищували препаративною ВЕРХ, що дало 10 мг (71 %) бажаної сполуки. РХ/МС (20-100 %  $\text{CH}_3\text{CN}$ :0,05 %  $\text{HCOOH}$ (водн.) градієнт понад 2 хвил.): 0,97 хвил. 490 М+Н.

30      Етап 6: отримання (4-(2-(аміно-5-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)піперидин-1-іл)(циклопентил)метанону. Циклопентил(4-(2-(дифенілметиленаміно)-5-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2Н)-іл)метанон (10 мг, 0,02 ммол), амоній форміат (52 мг, 0,82 ммол) та  $\text{Pd}$  чорний (1 мг, 0,01 ммол) перемішували в ТГФ/ $\text{NMP}$ (1-метил-2-піролідіноні) 5:1 (0,5 мл). Суміш нагрівали під мікрохвильовим випромінюванням при 150 °С протягом 60 хвилин. Суміш фільтрували через корж целіту, розчинники випаровували (за винятком  $\text{NMP}$ (1-метил-2-піролідінону)). Сиру суміш безпосередньо застосовували в наступному етапі без подальшого очищення. Вихід не підраховано. РХ/МС (20-100 %  $\text{CH}_3\text{CN}$ :0,05 %  $\text{HCOOH}$ (водн.) градієнт понад 5 хвил.): 1,48 хвил. 328 М+Н.

40      Етап 7: отримання 4-ціано-N-(7-(1-(циклопентанкарбоніл)піперидин-4-іл)-5-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-2-іл)піколінаміду. До сирого (4-(2-аміно-5-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)піперидин-1-іл)(циклопентил)метанону з попереднього етапу додавали ДХМ (0,5 мл),  $\text{Et}_3\text{N}$  (30 мкл) та 4-ціанопіколіноіл хлорид (12 мг, 0,07). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвил., після чого розчинники випаровували. Залишок очищували препаративною ВЕРХ для отримання 0,4 мг (4 % за два етапи) бажаної сполуки. РХ/МС (20-100 %  $\text{CH}_3\text{CN}$ :0,05 %  $\text{HCOOH}$ (водн.) градієнт понад 5 хвил.): 1,98 хвил. 458 М+Н.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  9,02 (d, J=5,0, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,11 (dd, J=5,0, 1,8, 1H), 7,58 (s, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,23 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,24, m, 1H), 1,90-1,50 (m, 12H).

Приклад 57

50      Отримання 4-ціано-N-(3-(1-(циклопентанкарбоніл)піперидин-4-іл)-1-метил-1Н-піроло[2,3-c]піридин-5-іл)піколінаміду



Етап 1: отримання (Е)-N'-(4-((Е)-2-(диметиламіно)вініл)-5-нітропіридин-2-іл)-N, N-диметилформімідаміду. До перемішаного розчину 4-метил-5-нітропіридин-2-аміну (500 мг, 3,26 ммол) у ДМФ (5 мл) додавали 1,1-диметокси-N, N-диметилметанамін (4,3 мл, 33 ммол), та суміш нагрівали до 110 °С протягом 24 год. Випаровування розчинників у вакуумі дало 850 мг (99 %) бажаної сполуки. Сирий продукт застосовували в наступному етапі без подальшого очищення.

Етап 2: отримання (Е)-N, N-диметил-N'-(1H-піроло[2,3-с]піридин-5-іл)формімідаміду. Сирий (Е)-N'-(4-((Е)-2-(диметиламіно)вініл)-5-нітропіридин-2-іл)-N, N-диметилформімідамід (850 мг г, 3,23 ммол) розчиняли в EtOH (9 мл) та додавали Pd/C (22 мг, 10 %). Суміш гідрогенізували в апараті для гідрогенізації протягом чотирьох годин при 275, 7904 кПа (40 фунт/кв.дюйм). Суміш пропускали через корж целіту та фільтрат випаровували. Залишок очищували хроматографією на нейтральному оксиді алюмінію для отримання 582 мг (96 % за два етапи) бажаної сполуки. РХ/МС (20-100 % CH<sub>3</sub>CN:0,05 % HCOOH(водн.) градієнт понад 5 хвил.): 1,37 хвил. 189 М+Н.

Етап 3: отримання (Е)-N'-(3-іодо-1H-піроло[2,3-с]піридин-5-іл)-N, N-диметилформімідаміду. До перемішаного розчину (Е)-N, N-диметил-N'-(1H-піроло[2,3-с]піридин-5-іл)формімідаміду (470 мг, 2,50 ммол) у ДМФ при 0 °С додавали N-іодосукцинімід (590 мг, 2,62 ммол), та суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Розчинник випаровували у вакуумі та залишок очищували хроматографією на нейтральному оксиді алюмінію для отримання 407 мг (52 %) бажаної сполуки. РХ/МС (20-100 % CH<sub>3</sub>CN:0,05 % HCOOH(водн.) градієнт понад 5 хвил.): 2,62 хвил. 315 М+Н.

Етап 4: (Е)-N'-(3-іодо-1-метил-1H-піроло[2,3-с]піридин-5-іл)-N, N-диметил формімідамід. До перемішаного розчину (Е)-N'-(3-іодо-1H-піроло[2,3-с]піридин-5-іл)-N, N-диметилформімідаміду (407 мг, 1,30 ммол) у ДХМ (22 мл) додавали тетрабутиламоній бромід (80 мг, 0,25 ммол), NaOH (4 мл, 2M) та MeI (200 мкл, 3,25 ммол), та суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Додавали воду, ДХМ та EtOAc та фази відокремлювали. Розчинники випаровували та залишок очищували хроматографією на нейтральному оксиді алюмінію для отримання 131 мг (31 %) бажаної сполуки. РХ/МС (20-100 % CH<sub>3</sub>CN:0,05 % HCOOH(водн.) градієнт понад 5 хвил.): 1,48 хвил. 329 М+Н.

Етап 5: отримання N-(3-(1-(циклопентанкарбоніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1-метил-1H-піроло[2,3-с]піридин-5-іл)формаміду. Суміш (Е)-N'-(3-іодо-1-метил-1H-піроло[2,3-с]піридин-5-іл)-N, N-диметилформімідаміду (31 мг, 0,09 ммол), циклопентил(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-іл)метанону (38 мг, 0,12 ммол), тетракіс(трифенілфосфін)Pd(0) (7 мг, 0,01 ммол) та K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (29 мг, 0,21 ммол) у суміші ДМФ/води 8:1 (1 мл) дегазували та очищували газом азотом. Реакційну суміш нагрівали під мікрохвильовим випромінюванням при 120 °С протягом 20 хвилин. Додавали воду та ДХМ, та фази відокремлювали. Розчинники випаровували та залишок очищували препаративною ВЕРХ для отримання 12 мг (36 %) бажаної сполуки. РХ/МС (20-100 % CH<sub>3</sub>CN:0,05 % HCOOH(водн.) градієнт понад 5 хвил.): 2,90 хвил. 353 М+Н.

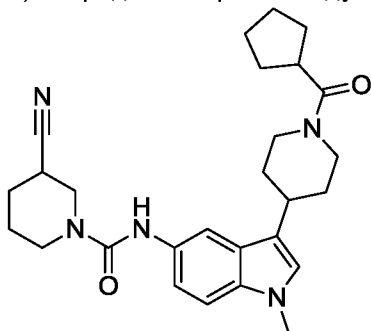
Етап 6: отримання (4-(5-аміно-1-метил-1H-піроло[2,3-с]піридин-3-іл)піперидин-1-іл)(циклопентил)метанону. N-(3-(1-(Циклопентанкарбоніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1-метил-1H-піроло[2,3-с]піридин-5-іл)формамід (6,0 мг, 0,02 ммол), амоній форміат (43 мг, 0,68 ммол) та паладій чорний (1,0 мг, 0,01 ммол) перемішували в ДМФ/NMP(1-метил-2-піролідіноні) 5:1 (1 мл). Реакційну суміш нагрівали під мікрохвильовим випромінюванням при 150 °С протягом 60 хвилин. Суміш фільтрували через корж целіту, розчинники випаровували (за винятком NMP(1-метил-2-піролідінону)) для отримання сирової бажаної сполуки. До залишку додавали HCl (1 мл, 2M) та MeOH (1 мл), та суміш перемішували протягом 1 години, після чого додавали EtOAc. Водну фазу підлужували 2M NaOH та знову екстрагували. Фази відокремлювали та розчинники випаровували для отримання бажаної сполуки, яку застосовували безпосередньо в наступному етапі без подальшого очищення. Вихід не підраховано. РХ/МС (5-50 % CH<sub>3</sub>CN:0,05 % HCOOH(водн.) градієнт понад 5 хвил.): 2,20 хвил. 327 М+Н.

Етап 7: отримання 4-ціано-N-(3-(1-(циклопентанкарбоніл)піперидин-4-іл)-1-метил-1H-піроло[3,2-b]піридин-5-іл)піколінаміду. До сирого (4-(5-аміно-1-метил-1H-піроло[3,2-b]піридин-3-іл)піперидин-1-іл)(циклопентил)метанону з етапу 6 додавали ДХМ (0,5 мл), Et<sub>3</sub>N (30 мкл, 0,22 ммол) та 4-ціанопіколіноіл хлорид (11 мг, 0,07 ммол). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, після чого розчинники випаровували. Залишок очищували препаративною ВЕРХ для отримання 0,7 мг (9 % за два етапи) бажаної сполуки. РХ/МС (5-50 % CH<sub>3</sub>CN:0,05 % HCOOH(водн.) градієнт понад 5 хвил.): 3,75 хвил. 457 М+Н. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ млн<sup>-1</sup> 9,02 (d, J=5,0, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,57 (d, J=10, 2H), 8,10 (dd, J=5,0, 1,70, 1H),

7,34 (s, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,31 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,94-1,52 (m, 12H).

Приклад 58

5 Отримання 3-ціано-N-(3-(1-(циклопентанкарбоніл)піперидин-4-іл)-1-метил-1H-індол-5-іл)піперидин-1-карбоксаміду



10 Етап 1: отримання циклопентил(4-(5-ізоціанато-1-метил-1H-індол-3-іл)піперидин-1-іл)метанону. Трифосген (7,3 мг, 0,02 ммол) додавали до перемішаного розчину (4-(5-аміно-1-метил-1H-індол-3-іл)піперидин-1-іл)(циклопентил)метанону (20 мг, 0,06 ммол) та триетиламіну (28 мкл, 0,22 ммол) у ДХМ (1 мл) при кімнатній температурі. Суміш нагрівали при дефлегмації протягом 16 годин. Розчинники випаровували, після чого залишок ресуспендували в діетилетері (5 мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвил. Отримані кристали видаляли фільтруванням та фільтрат концентрували у вакуумі, що дало сирю бажану сполуку, яку застосовували в наступному етапі без подальшого очищення.

15 Етап 2: отримання 3-ціано-N-(3-(1-(циклопентанкарбоніл)піперидин-4-іл)-1-метил-1H-індол-5-іл)піперидин-1-карбоксаміду. До сирого циклопентил(4-(5-ізоціанато-1-метил-1H-індол-3-іл)піперидин-1-іл)метанону в ТГФ (1 мл) додавали триетиламін (28 мкл, 0,22 ммол) та піперидин-3-карбонітрил (14 мг, 0,12 ммол). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години, після чого реакційну суміш фільтрували шприцом через фільтр, і тоді очищували препаративною ВЕРХ, що дало 5,27 мг (19 % за два етапи) бажаної сполуки. РХ/МС (20-100 % CH<sub>3</sub>CN:0,05 % HCOOH(водн.) градієнт понад 5 хвил.): 2,40 хвил. 462 M+H. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO δ млн<sup>-1</sup> 7,93 (s, 1H), 7,76 (d, J=2,0, 1H), 7,25 (dd, J=8,71, 2,0, 1H), 7,21 (d, J=8,71, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,90 (dd, J=13,5, 3,80, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,70-3,60 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,94-1,49 (m, 14 H).

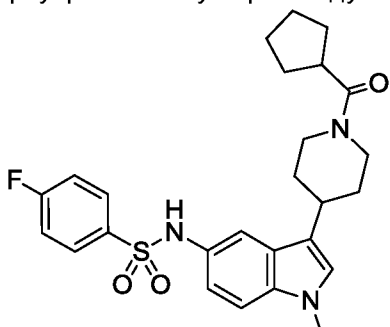
25 Наступне виконували аналогічно прикладу 58.

Приклад	Структура	Назва	МС (M+H)
59		1-(2-ціаноетил)-3-{3-[1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл]-1-метил-1H-індол-5-іл}-1-метилсечовина	436,3
60		(3S)-3-ціано-N-{3-[1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл]-1-метил-1H-індол-5-іл}піролідин-1-карбоксамід	448,3



Приклад	Структура	Назва	МС (M+H)
61		3-(ціанометил)-N-{3-[1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл]-1-метил-1H-індол-5-іл}азетидин-1-карбоксамід	448,3
62		2-ціано-N-{3-[1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл]-1-метил-1H-індол-5-іл}морфолін-4-карбоксамід	464,4
63		3-ціано-N-{3-[1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл]-1-метил-1H-індол-5-іл}азетидин-1-карбоксамід	434,4

Приклад 64  
Отримання N-(3-(1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл)-1-метил-1H-індол-5-іл)-4-флуоробензолсульфонаміду



5

Етап 1: Метил-5-нітро-3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-індол (Int-1). До розчину трет-бутил 4-(5-нітро-1H-індол-3-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-кабоксилату (отримано в прикладі 1, 2,0 г, 5,60 ммол) у 10 мл метанолу додавали 4М НСІ в діоксані (10 мл) при 0 °С. Реакційній суміші дозволяли нагріватися упритул до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Протікання реакції контролювали ТШХ (10 % метанол у ДХМ). Після завершення реакційну суміш концентрували у вакуумі, що дало сирю сполуку, яку нейтралізували насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, тоді екстрагували 10 % метанолом у ДХМ. Комбіновані екстракти сушили через (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували у вакуумі, що дало бажану сполуку (1,2 г, 85,7 %), як коричневу тверду речовину. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,84 (s, 1H), 8,13 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,29 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,62 (br.s, 2H), 3,16 (t, J=5,2 Гц, 2H), 2,47 (br.s, 2H). РХМС: m/e 257,95 [M+H]<sup>+</sup>

15

Етап 2: Циклопентил (4-(1-метил-5-нітро-1H-індол-3-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-іл)метанон (Int-2). До розчину метил-5-нітро-3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-індолу (Int-1; 1,2 г, 4,66 ммол) у ДХМ (20 мл) додавали ТЕА (2 мл, 14 ммол), а потім – додавання циклопентанкарбоніл хлориду (0,810 г) у ДХМ (5 мл) при 0 °С. Протікання реакції контролювали ТШХ (5 % метанол у ДХМ). Після завершення реакційну суміш гасили водою та екстрагували, застосовуючи ДХМ. Комбіновані екстракти сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували у вакуумі, що дало сиру сполуку, яку промивали діетилетером та гексаном, що дало бажану сполуку (1,7 г, 97,7 %) як світлу жовту тверду речовину. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,79 (d, J=14,0 Гц, 1H), 8,15 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,15 (d, J=14,4 Гц, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,31 (d, J=9,2 Гц, 2H), 3,90-3,78 (m, 5H), 3,12-2,96 (m, 2H), 2,61-2,55 (m, 2H), 1,89-1,60 (m, 6H), 1,40 (t, J=7,6 Гц, 1H); РХМС: m/e 353,90 [M+H]<sup>+</sup>

Етап 3: 4-(5-Аміно-1-метил-1H-індол-3-іл)піперидин-1-іл(циклопентил)метанону (Int-2; 4,5 г, 12,74 ммол) у 50 мл метанолу додавали Pd/C (400 мг), та реакційну суміш перемішували при 344,738 кПа (50 фунт/кв.дюйм) H<sub>2</sub> при 40 °С протягом ночі. Протікання реакції контролювали ТШХ (50 % етилацетат у гексані). Суміш фільтрували через целіт та фільтрат концентрували у вакуумі, що дало бажану сполуку. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,14-7,12 (m, 2H), 6,87 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,74 (d, J=12,0 Гц, 1H), 4,04 (d, J=12,8 Гц, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,49 (q, J=7,2 Гц, 1H), 3,19-2,67 (m, 4H), 2,09-1,56 (m, 10H), 1,21 (t, J=7,2 Гц, 2H); РХМС: m/e 325,10 [M+H]<sup>+</sup>

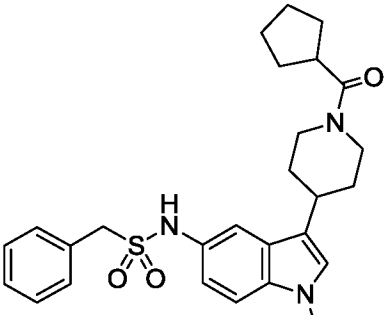
Етап 4: N-(3-(1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл)-1-метил-1H-індол-5-іл)-4-флуоробензолсульфонамід. До перемішаного розчину (4-(5-аміно-1-метил-1H-індол-3-іл)піперидин-1-іл(циклопентил)метанону (Int-3; 100 мг, 1 екв.) у ДХМ (3 мл) додавали піридин (5 екв.), ДМАП (0,1 екв.) та сульфоніл хлорид (1,2-2 екв.), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1-5 год. Через 1 год. РХ/МС показали майже повну конверсію бажаного продукту. Перетворення були в діапазоні 70-80 % за РХМС (чистота вихідного матеріалу була 85 % за РХМС). Після завершення реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували ДХМ. Комбінований органічний шар сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували, що дало сирий матеріал, який очищували хроматографією на колонці, а потім розтирали до порошку з етером для отримання 19 мг бажаної сполуки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,69-7,65 (m, 2H), 7,28-7,04 (m, 4H), 6,82-6,81 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,76 (d, J=12,0 Гц, 1H), 4,05 (d, J=12,0 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,17 (t, J=12,4 Гц, 1H), 2,96-2,92 (m, 2H), 2,70 (t, J=12,4 Гц, 1H), 2,04-1,54 (m, 12H). РХМС: m/e 484,20 [M+H]<sup>+</sup>

Наступне виконували аналогічно прикладу 64.

Приклад	Структура	Назва	МС (M+H)
65		2-аміно-N-{3-[1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл]-1-метил-1H-індол-5-іл}піримідин-5-сульфонамід	483,25
66		N-{3-[1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл]-1-метил-1H-індол-5-іл}-3-флуоробензолсульфонамід	484,20

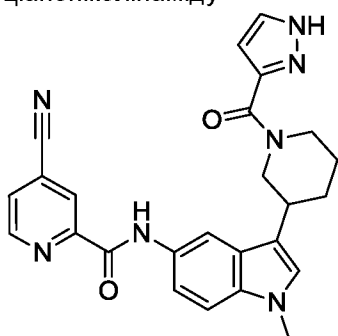
Приклад	Структура	Назва	МС (M+H)
67		3-ціано-N-{3-[1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл]-1-метил-1H-індол-5-іл}бензолсульфонамід	491,15
68		N-{3-[1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл]-1-метил-1H-індол-5-іл}бензолсульфонамід	466,20
69		N-{3-[1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл]-1-метил-1H-індол-5-іл}-1-метил-1H-імідазол-4-сульфонамід	470,20
70		N-{3-[1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл]-1-метил-1H-індол-5-іл}циклогексансульфонамід	472,20
71		4-ціано-N-{3-[1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл]-1-метил-1H-індол-5-іл}бензолсульфонамід	491,15

Приклад	Структура	Назва	МС (M+H)
72		N-{3-[1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл]-1-метил-1H-індол-5-іл}циклопропансульфонамід	430,15
73		N-{3-[1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл]-1-метил-1H-індол-5-іл}пропан-1-сульфонамід	432,2
74		N-{3-[1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл]-1-метил-1H-індол-5-іл}-3-метоксипропан-1-сульфонамід	462,25
75		N-{3-[1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл]-1-метил-1H-індол-5-іл}-4-метоксибензолсульфонамід	496,20
76		N-{3-[1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл]-1-метил-1H-індол-5-іл}піридин-3-сульфонамід	467,20

Приклад	Структура	Назва	МС (M+H)
77		N-{3-[1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл]-1-метил-1H-індол-5-іл]-1-фенілметансульфонамід	480,20

Приклад 78  
Отримання  
ціанопіколінаміду

N-(3-(1-(1H-піразол-4-карбоніл)піперидин-3-іл)-1-метил-1H-індол-5-іл)-4-



5

Етап 1: трет-Бутил 5-(5-нітро-1H-індол-3-іл)-3,4-дигідропіридин-1(2H)-кабоксилат. До свіжого отриманого натрій метилоксиду (5 г, 30,9 ммол) у MeOH (100 мл) додавали 5-нітроіндол (5 г, 15,4 ммол) та трет-бутил 3-оксопіперидин-1-кабоксилат (11 г, 55,55 ммол). Реакційну суміш нагрівали для дефлегмації протягом 24 год. Протікання реакції контролювали ТШХ (40 % етилацетат у гексані). Після найбільшого витрачання вихідного матеріалу (за ТШХ) реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували під вакуумом. Отриманий залишок розбавляли водою (50 мл), екстрагували, застосовуючи етилацетат (3 × 100 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували до отримання сирого матеріалу. Сиру сполуку очищували, застосовуючи хроматографію на колонці (силікагель, 100-200 меш), що дало бажану сполуку (3,39 г, 32 %; 1,7 г 5-нітроіндолу повертали), як коричневу тверду речовину. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,85 (s, 1H), 8,69-8,65 (m, 1H), 8,02 (dd, J=2,4, 9,2 Гц, 1H), 7,63-7,41 (m, 3H), 3,60-3,50 (m, 2H), 2,45-2,40 (m, 2H), 1,96-1,90 (m, 2H), 1,55 (s, 5H), 1,50 (s, 4H); РХМС: m/e 244 [M-Вос]<sup>+</sup>

10

15

20

25

30

Етап 2: трет-Бутил 5-(1-метил-5-нітро-1H-індол-3-іл)-3,4-дигідропіридин-1(2H)-кабоксилат. До розчину трет-бутил 5-(5-нітро-1H-індол-3-іл)-3,4-дигідропіридин-1(2H)-кабоксилату (1 г, 2,92 ммол) у 15 мл ТГФ додавали NaN (466 мг, 11,66 ммол, 60 % масова частка в мінеральній олії) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. та додавали краплями MeI (0,73 мл, 11,66 ммол) при 0 °С. Тоді реакційній суміші дозволяли перемішуватися при кімнатній температурі протягом ночі. Протікання реакції контролювали ТШХ (40 % етилацетат у гексані). Після завершення реакційну суміш гасили додаванням льоду-води та тоді екстрагували, застосовуючи етилацетат (2 × 50 мл). Комбіновані органічні фази сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували, що дало бажану сполуку (725 мг, 70 %), як коричневу тверду речовину. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,70 (s, 1H), 8,08-8,12 (m, 1H), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,58-3,51 (m, 2H), 2,42-2,33 (m, 2H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,52-1,38 (s, 9H); РХМС: m/e 258 [M-Вос]<sup>+</sup>

35

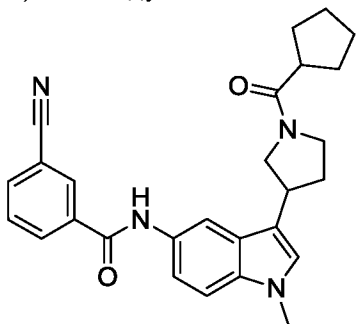
Етап 3: трет-Бутил 3-(5-аміно-1-метил-1H-індол-3-іл)піперидин-1-кабоксилат. До розчину трет-бутил 5-(1-метил-5-нітро-1H-індол-3-іл)-3,4-дигідропіридин-1(2H)-кабоксилату (700 мг, 1,96 ммол) у 20 мл метанолу додавали Pd/C (100 мг), та реакційну суміш нагрівали при 40 °С під атмосферою H<sub>2</sub> (балон під тиском) протягом 7 год. Протікання реакції контролювали ТШХ (50 % етилацетат у гексані). Після завершення реакційну суміш фільтрували через целіт, промивали метанолом, та комбіновані фільтрати концентрували у вакуумі, що дало бажану сполуку (480 мг, 74 %) як світлу коричневу тверду речовину. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 7,05 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,52 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,51-3,94 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,76-2,67 (m, 3H), 1,99 (d, J=11,6 Гц, 1H), 1,73-1,46 (m, 4H), 1,42 (s, 9H). РХМС: m/e 352,10 [M+Na]<sup>+</sup>

Етап 4: трет-Бутил 3-(5-(4-ціанопіколінамід)-1-метил-1H-індол-3-іл)піперидин-1-кабоксилат. До розчину трет-бутил 3-(5-аміно-1-метил-1H-індол-3-іл)піперидин-1-кабоксилату (475 мг, 1,44 ммол) у ДХМ (10 мл) додавали ТЕА (0,9 мл, 6,49 ммол), а потім додавали 4-ціанопіколіноїл хлориду (217 мг, 1,29 ммол) у ДХМ (5 мл) при 0 °С. Протікання реакції контролювали ТШХ (50 % етилацетат у гексані). Після завершення реакційну суміш гасили водою та екстрагували, застосовуючи ДХМ. Комбіновані екстракти сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та концентрували у вакуумі, що дало сиру сполуку, яку піддавали хроматографії на колонці (силікагель, 100-200 меш), що дало бажану сполуку (444 мг, 67 %) як світлу коричневу тверду речовину.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,89 (s, 1H), 8,82 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,72 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,61 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,44-4,06 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,04-2,86 (m, 3H), 2,19-1,59 (m, 4H), 1,49 (s, 9H); РХМС: m/e 365,05 [M+Вос]+

Етап 5: 4-Ціано-N-(1-метил-3-(піперидин-3-іл)-1H-індол-5-іл) піколінамід. До розчину трет-Бутил 3-(5-(4-ціанопіколінамід)-1-метил-1H-індол-3-іл)піперидин-1-кабоксилату (430 мг, 0,93 ммол) у 10 мл метанолу додавали 4M HCl в діоксані (8 мл) при 0 °С. Реакційній суміші дозволяли нагріватися упритул до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Протікання реакції контролювали ТШХ (10 % метанол у ДХМ). Після завершення реакційну суміш концентрували у вакуумі, що дало сиру сполуку, яку нейтралізували насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , і тоді екстрагували 10 % метанолом у ДХМ. Комбіновані екстракти сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та концентрували у вакуумі, що дало бажану сполуку (275 мг, 88 %), як коричневу тверду речовину.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  10,60 (s, 1H), 8,89 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,09-8,08 (m, 1H), 8,04 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,50 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,11-2,43 (m, 6H, поєднане), 2,10-1,97 (m, 1H), 1,63-1,51 (m, 3H); РХМС: m/e 360 [M+H]+

Етап 6: N-(3-(1-(1H-піразол-4-карбоніл)піперидин-3-іл)-1-метил-1H-індол-5-іл)-4-ціанопіколінамід. Розчин 1H-піразол-3-карбонової кислоти (1,1 екв.), DIPEA (3 екв.) та HATU (3,3 екв.) у ДМФ (1 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Тоді до реакційної суміші додавали 4-ціано-N-(1-метил-3-(піперидин-3-іл)-1H-індол-5-іл) піколінамід (1 екв.) та перемішували при кімнатній температурі протягом 24 год. Сирий продукт очищували реверсно-фазовою ВЕРХ, що дало бажану сполуку.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,02 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,85 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,75 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,62 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,07 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,19 (d, J=12,4 Гц, 1H), 4,87 (d, J=12,4 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,50-3,48 (m, 1H), 2,78-2,68 (m, 2H), 2,22 (d, J=9,2 Гц, 1H), 1,94-1,79 (m, 4H). РХМС: m/e 454,20 [M+H]+.

Приклад 79  
Отримання 3-ціано-N-(3-(1-(циклопентилкарбоніл)піролідин-3-іл)-1-метил-1H-індол-5-іл)бензаміду



Етап 1: отримання трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-пірол-1-кабоксилату. Суміш сполуки N-Вос-піролу (6 г, 35,9 ммол) та біс(пінаколато)дибору (53 мг, 5,3 ммол) у ТГФ (50 мл) дегазували 3 рази, тоді до вказаної вище суміші додавали  $[\text{Ir}(\text{OMe})\text{cod}]_2$  (714 мг, 1,1 ммол) та 4,4-ди-трет-бутил-2,2-біпіридин (48 мг, 0,018 ммол). Суміш дегазували 3 рази та нагрівали при дефлегмації 5 год. Протікання реакції контролювали ТШХ (10 % етилацетат у гексані). Після завершення реакційну суміш концентрували у вакуумі, що дало сиру сполуку, яку очищували хроматографією на колонці на силікагелі (100-200 меш), що дало бажану сполуку (6,5 г, 61,90 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,65 (s, 2H), 6,47 (s, 1H), 1,58 (s, 9H), 1,32 (12H). РХМС: m/e 294,0 [M+H]+

Етап 2: 3-бромо-5-нітро-1H-індол. До розчину 5-нітро-індолу (200 мг, 1,2 ммол) у піридині (5 мл) додавали  $\text{Ru}_2\text{HBr}_3$  (474 мг, 1,4 ммол) при -10 °С, та суміш перемішували протягом 10 хвил. Тоді реакційну суміш гасили додаванням води при 0 °С, тоді реакційну суміш екстрагували діетилетером. Органічний шар промивали послідовно 6N HCl (20 мл), 5 %  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл), а потім – соляним розчином. Комбіновані органічні шари сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та

концентрували, що дало бажану сполуку (200 мг, 67 %) як жовту тверду речовину. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,58-8,57 (m, 2H), 8,16 (dd, J=2,0, 8,8 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,41 (d, J=2,8 Гц, 1H). РХМС: m/e 240,80 [M+H]<sup>+</sup>

5       Етап 3: трет-Бутил 3-(5-нітро-1H-індол-3-іл)-1H-пірол-1-кабоксилат. До розчину 3-бромо-5-нітро-1H-індолу (200 мг, 0,83 ммол) та трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-пірол-1-кабоксилату (267 мг, 0,91 ммол) у ТГФ (10 мл) додавали Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (175 мг, 1,7 ммол) у H<sub>2</sub>O (3 мл). Суміш дегазували та перезавантажували азотом 3 рази. Тоді до згаданої вище суміші додавали Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (47 мг, 0,065 ммол), та суміш дегазували ще 3 рази. Суміш нагрівали при дефлегмації протягом ночі. Тоді реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок екстрагували етилацетатом. Комбінований органічний шар сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрували, що дало сирий продукт, який очищували хроматографією на колонці на силікагелі 100-200 меш, що дало бажану сполуку (100 мг, 37 %) як жовту тверду речовину. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,81 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,50 (br.s, 1H), 8,14-8,17 (dd, J=2,0, 8,8 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,36-7,46 (m, 3H), 6,53-6,52 (m, 1H), 1,65 (s, 9H). РХМС: m/e 327,85 [M+H]<sup>+</sup>

10       Етап 4: трет-Бутил 3-(1-метил-5-нітро-1H-індол-3-іл)-1H-пірол-1-кабоксилат. До розчину трет-бутил 3-(5-нітро-1H-індол-3-іл)-1H-пірол-1-кабоксилату (650 мг, 1,98 ммол) у ТГФ (10 мл) додавали NaN (190 мг, 7,9 ммол, 60 % масова частка в мінеральній олії) при 0°C, та реакційну суміш перемішували при тій же температурі протягом 1 год. До цього додавали метил йодид (1,12 г, 7,9 ммол), тоді реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Протікання реакції контролювали ТШХ. Після завершення реакційну суміш концентрували у вакуумі, розбавляли водою та екстрагували етилацетатом. Комбінований органічний шар сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували, що дало сирий продукт, який очищували хроматографією на колонці на силікагелі 100-200 меш, що дало бажану сполуку (400 мг, 59 %) як жовту тверду речовину. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,78 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,15-8,18 (dd, J=1,6, 9,2 Гц, 1H), 7,53 (br.s, 1H), 7,26-7,53 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,65 (s, 9H); РХМС: m/e 341,85 [M+H]<sup>+</sup>

15       Етап 5: трет-Бутил 3-(5-аміно-1-метил-1H-індол-3-іл)піролідин-1-кабоксилат. До розчину трет-бутил 3-(1-метил-5-нітро-1H-індол-3-іл)-1H-пірол-1-кабоксилату (500 мг, 1,15 ммол) у 20 мл метанолу додавали Pd/C (100 мг), та реакційну суміш нагрівали під 344,738 кПа (50 фунт/кв.дюйм) атмосфери H<sub>2</sub> при 40°C протягом 12 год. Протікання реакції контролювали ТШХ (5 % метанол у ДХМ). Через 12 год. згідно із РХМС показано тільки відновлення нітрогрупи та збережене кільце піролу. Тоді реакцію продовжували з надлишком Pd/C (400 мг) при 45 °C під 689,476 кПа (100 фунт/кв.дюйм) протягом 12 годин, коли згідно з РХМС показано 49 % утворення продукту. Реакцію охолоджували та фільтрували через целіт і концентрували, що дало 220 мг бажаної сполуки, яку безпосередньо застосовували в наступній реакції. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 7,15 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,76 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,75-3,83 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,51-3,55 (m, 4H), 3,31-3,43 (m, 2H), 2,08-2,29 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). РХМС: m/e 315,41 [M+H]<sup>+</sup>

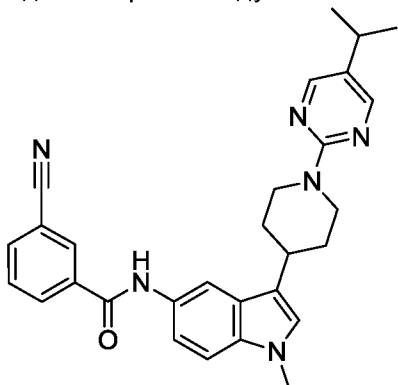
20       Етап 6: трет-Бутил 3-(5-(3-ціанобензамідо)-1-метил-1H-індол-3-іл)піролідин-1-кабоксилат. До розчину трет-бутил 3-(5-аміно-1-метил-1H-індол-3-іл)піролідин-1-кабоксилату (47,5 мг, 0,15 ммол) у ДХМ (5 мл) додавали TEA (61 мг, 0,60 ммол), а потім – додавання 3-ціанобензоїл хлориду (50 мг, 0,3 ммол) у ДХМ (5 мл) при 0 °C. Протікання реакції контролювали ТШХ (5 % метанол у хлороформі). Після завершення реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували, застосовуючи ДХМ. Комбіновані екстракти сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували у вакуумі, що дало сиру сполуку, яку піддавали хроматографії на колонці (силікагель, 100-200 меш), що дало бажану сполуку (30 мг, 36 %) як коричневу тверду речовину. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,31 (s, 1H), 8,26 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,92-7,95 (m, 3H), 7,71 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,36 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,81-3,87 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,55-3,63 (m, 2H), 3,35-3,45 (m, 2H), 2,11-2,35 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). РХМС: m/e 345,05 [M+H]<sup>+</sup>

25       Етап 7: 3-Ціано-N-(1-метил-3-(піролідин-3-іл)-1H-індол-5-іл)бензамід. До розчину Int-5 (1 екв.) у метанолі додавали 4M розчин HCl в діоксані при 0 °C, тоді реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 4-5 годин. Протікання реакції контролювали ТШХ (20 % метанол у ДХМ), після завершення реакційну суміш концентрували та розбавляли водою та екстрагували, застосовуючи хлороформ. Водний шар відокремлювали та підлужували насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> та екстрагували 10 % розчином метанолу в хлороформі. Комбіновані екстракти сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували у вакуумі, що дало бажану сполуку як коричневу тверду речовину. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,32 (s, 1H), 8,26 (d, J=8 Гц, 1H), 7,92-7,96 (m, 2H), 7,69-7,73 (m, 1H), 7,42 (d, J=1,6 Гц 1 год.), 7,40 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,35 (d, J=8 Гц 1 год.), 7,05 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,35-3,38 (m, 2H), 2,98-3,16 (m, 2H), 2,87-2,91 (m, 1H), 2,26-2,34 (m, 1H), 1,88-2,03 (m, 2H). РХМС: m/e 345,2 [M+H]<sup>+</sup>

Етап 8: 3-ціано-N-(3-(1-(циклопентилкарбоніл)піролідин-3-іл)-1-метил-1H-індол-5-іл)бензамід. Розчин циклопентанкарбонної кислоти (1,1 екв.), DIPEA (3 екв. ммол) та EDCI.HCl (2,2 екв.) та НОВТ (гідроксибензотриазол гідрат) (1,2 екв.) у ДМФ (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. 3-Ціано-N-(1-метил-3-(піролідин-3-іл)-1H-індол-5-іл)бензамід (1 екв.) додавали до згаданої вище суміші та перемішували при кімнатній температурі протягом 24 год. Сирий продукт очищували реверсно-фазовою ВЕРХ, що дало бажану сполуку. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,23-8,21 (m, 2H), 8,17 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,99 (s, 0,5H), 7,89 (s, 0,5H), 7,81 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,44-7,29 (m, 2H), 6,90 (s, 0,5H), 6,87 (s, 0,5H), 4,02-3,49 (m, 8H), 2,86-2,75 (m, 1H), 2,45-1,54 (m, 10H). РХМС: m/e 441,20 [M+H]

Приклад 80

Отримання N-(3-ціанофеніл)-3-(1-(5-ізопропілпіримідин-2-іл) піперидин-4-іл)-1-метил-1H-індол-5-карбоксаміду

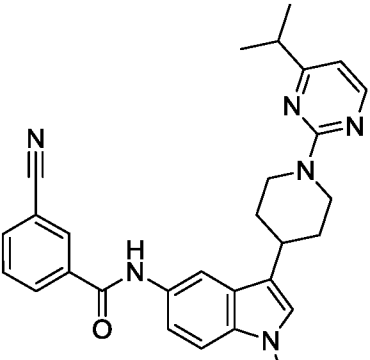


Розчин 3-ціано-N-(1-метил-3(піперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл)бензаміду (отримано в прикладі 1, 1 екв.), TEA (6 екв.) в IPA (ізопропіловому спирті) (3 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвил. 2-Хлоро-5-ізопропілпіримідин (1 екв.) додавали до вказаної вище реакційної суміші та перемішували при 85 °C протягом 6-10 год. Протікання реакції контролювали ТШХ (5 % метанол у ДХМ) та РХМС. Після завершення реакції суміш концентрували, додавали воду, суміш екстрагували ДХМ, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрували. Сирий матеріал очищували хроматографією на колонці (силікагель-100-200 меш, 1-2 % MeOH у ДХМ), тоді розтирали на порошок з етером для отримання бажаної сполуки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,29 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,23-8,03 (m, 5H), 7,75 (t, J=8 Гц, 1H), 7,50 (m, J=8,8 Гц, 1H), 7,36 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,79-4,76 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,05-2,73 (m, 4H), 2,04-1,55 (m, 4H), 1,19 (s, 3H) 1,17 (s, 3H). РХМС: m/e 479,30 [M+1]<sup>+</sup>.

Наступне виконували аналогічно прикладу 80.

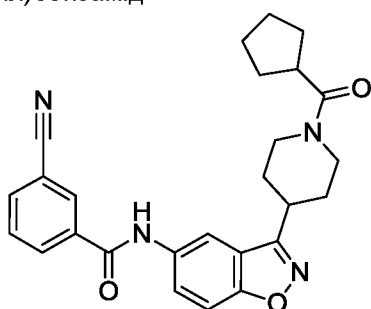
Приклад	Структура	Назва	МС (M+H)
81		3-ціано-N-(1-метил-3-(1-(5-метилпіримідин-2-іл)піперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл)бензамід	451,25



Приклад	Структура	Назва	МС (M+H)
82		3-ціано-N-(3-[1-(5-ізопропілпіримідин-2-іл)піперидин-4-іл]-1-метил-1H-індол-5-іл)бензамід	479,30

Приклад 83  
Отримання

3-ціано-N-(3-(1-(циклопентанкарбоніл)піперидин-4-іл)бензо[d]ізоксазол-5-іл)бензамід



5

Етап 1: трет-бутил 4-(5-бромо-2-флуоробензоіл)піперидин-1-кабоксилат. До суміші трет-бутил 4-(метокси(метил)карбамоіл)піперидин-1-кабоксилату (24 г, 240 ммол) у безводному тетрагідрофурані (500 мл) при -70 °С краплями додавали бутилітій (100 мл, 2,5 N), тоді суміш перемішували протягом 1 год. Тоді до розчину краплями додавали 1-бромо-4-флуоробензол (35 г, 200 ммол) у безводному ТГФ (50 мл) при -70 °С та перемішували протягом 1 год. Тоді до розчину краплями додавали 1-бромо-4-флуоробензол (54,4 г, 200 ммол) у безводному тетрагідрофурані (20 мл) при -70 °С та перемішували ще протягом 30 хвилин. До розчину додавали насичений амоній хлорид (200 мл), та суміш перемішували протягом 10 хвилин. Тоді суміш заливали у воду (500 мл) та екстрагували етилацетатом (100 мл x 3). Комбіновані органічні шари сушили над натрій сульфатом, фільтрували, та концентрували у вакуумі під зниженим тиском, що дало бажану сполуку як не зовсім білу тверду речовину (48 г, 62 %): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ: 7,86-7,84 (s, 1H), 7,60-7,57 (s, 1H), 7,02 (t, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,20 (t, 1H), 2,83 (d, 2H), 1,86 (d, 2H), 1,62-1,54 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

Етап 2: (Z)-трет-бутил 4-((5-бромо-2-флуорофеніл)(гідроксиіміно)метил)піперидин-1-кабоксилат. До розчину трет-бутил 4-(5-бромо-2-флуоробензоіл)піперидин-1-кабоксилату (19,3 г, 50 ммол), гідроксиамін гідрогенхлориду (8,75 г, 125 ммол) у 1:1 ізопропанолі/воді (300 мл) додавали калій гідроксид (28 г, 500 ммол). Суміш нагрівали під зворотним холодильником протягом 16 годин. Тоді заливали у воду (500 мл) та екстрагували етилацетатом (100 мл x 3). Комбіновані органічні шари концентрували під зниженим тиском, що дало бажану сполуку (12 г, 60 %) як білу тверду речовину, яку вводили в синтетичну послідовність без подальшого очищення: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,12 (s, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,32-7,30 (m, 1H), 6,98 (t, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,35 (t, 1H), 2,72 (s, 2H), 1,76 (d, 2H), 1,428 (s, 9H).

Етап 3: трет-бутил 4-(5-бромобензо[d]ізоксазол-3-іл)піперидин-1-кабоксилат. Суміш (Z)-трет-бутил 4-((5-бромо-2-флуорофеніл)(гідроксиіміно)метил)піперидин-1-кабоксилату (4,5 г, 11,0 ммол) та калій трет-бутоксиду (2,4 г, 22,0 ммол) у диметилформаміді (30 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Тоді суміш нагрівали до 80 °С та перемішували протягом 16 годин. Органічний розчинник видаляли у вакуумі під зниженим тиском, що дало сирий залишок, який очищували хроматографією на колонці на силікагелі (петролейний етер/етилацетат (10:1)), що дало бажану сполуку (1,4 г, 33 %) як білу тверду речовину, яку послідовно негайно застосовували далі без будь-якого подальшого очищення.

Етап 4: трет-бутил 4-(5-(дифенілметиленаміно)бензо[d]ізоксазол-3-іл)піперидин-1-кабоксилат. До суміш трет-бутил 4-(5-бромобензо[d]ізоксазол-3-іл)піперидин-1-кабоксилату (1,15 г, 3 ммол), бензофеноніміну (0,65 г, 3,6 ммол), натрій трет-бутоксиду (0,42 г, 4,2 ммол),

2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бинафтилу (0,37 г, 0,6 ммол) та паладій дибензиліден ацетону (0,275 г, 0,3 ммол) додавали толуол (30 мл), нагрівали до 90 °С протягом 16 год. під атмосферою азоту. Суміш концентрували у вакуумі під зниженим тиском, що дало залишок, який очищували хроматографією на колонці на силікагелі (петролейний етер/ЕтОАс (10:1)), що дало бажану сполуку (0,89 г, 67 %) як світлу жовту тверду речовину, яка не потребувала подальшого очищення, та яку негайно вводили в синтетичну послідовність.

Етап 5: трет-бутил 4-(5-амінобензо[d]ізоксазол-3-іл)піперидин-1-кабоксилат. До перемішаного розчину трет-бутил 4-(5-(дифенілметиленаміно)бензо[d]ізоксазол-3-іл)піперидин-1-кабоксилату (7,6 г, 17,2 ммол) у тетрагідрофурані (40 мл) додавали насичену лимонну кислоту (200 мл), та отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. До розчину додавали насичений натрій карбонат (500 мл), тоді суміш екстрагували етилацетатом (50 мл x 5). Комбіновані органічні шари концентрували у вакуумі під зниженим тиском, що дало сирий залишок, який очищували хроматографією на колонці на силікагелі (петролейний етер/ЕтОАс (2:1)), що дало бажану сполуку (2,39 г, 44 %) як світлу жовту тверду речовину: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ: 7,36 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,03 (d, 2H), 3,22-3,17 (m, 1H), 2,94 (s, 2H), 1,97 (d, 2H), 1,72-1,62 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

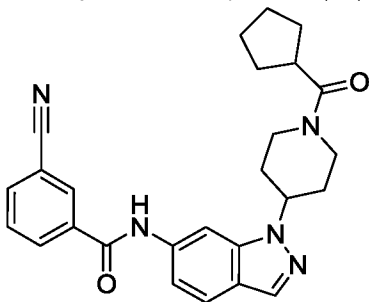
Етап 6: трет-бутил 4-(5-(3-ціанобензамідо)бензо[d]ізоксазол-3-іл)піперидин-1-кабоксилат. До суміш трет-бутил 4-(5-амінобензо[d]ізоксазол-3-іл)піперидин-1-кабоксилату (0,18 г, 1,2 ммол), О-(бензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуроніум тетрафлуороборату (0,38 г, 1,2 ммол) та діізопропілетиламіну (0,38 мг, 1,2 ммол) додавали диметилформамід (10 мл), та суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. До цієї суміші додавали 3-ціанобензойну кислоту (0,32 г, 1 ммол) у диметилформаміді (5 мл), та розчин перемішували протягом ночі. Додавали до розчину насичений натрій гідрогенкарбонат (200 мл) та перемішували протягом 10 хвилин. Тоді суміш заливали у воду (20 мл) та екстрагували етилацетатом (10 мл x 3). Комбіновані органічні шари концентрували у вакуумі під зниженим тиском, що дало сирий продукт, який очищували хроматографією на колонці на силікагелі (петролейний етер/етилацетат (1:1)), що дало бажану сполуку (0,3 г, 67 %) як білу тверду речовину, яку застосовували далі послідовно негайно без подальшого очищення.

Етап 7: 3-ціано-N-(3-(піперидин-4-іл)бензо[d]ізоксазол-5-іл)бензамід. До перемішаної суспензії трет-бутил 4-(5-(3-ціанобензамідо)бензо[d]ізоксазол-3-іл)піперидин-1-кабоксилату (0,30 г, 0,62 ммол) у дихлорметані (5 мл) при 0 °С краплями додавали трифлуорооцтову кислоту (20 мл). Суміш дозволяли нагріватися упритул до кімнатної температури та перемішували протягом 6 годин. Суміш тоді концентрували під зниженим тиском та промивали етилацетатом (10 мл), що дало бажану сполуку як білу тверду речовину, яку застосовували безпосередньо в наступному етапі без подальшого очищення.

Етап 8: 3-ціано-N-(3-(1-(циклопентанкарбоніл)піперидин-4-іл)бензо[d]ізоксазол-5-іл)бензамід. Суміш 3-ціано-N-(3-(піперидин-4-іл)бензо[d]ізоксазол-5-іл)бензаміду (0,092 г, 0,804 ммол), О-(бензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуроніум тетрафлуороборату (0,26 г, 0,804 ммол) та діізопропілетиламіну (2 мл) у диметилформаміді (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Тоді до розчину додавали циклопентанкарбовову кислоту (0,23 г, 0,67 ммол) та перемішували протягом ночі. Додавали до розчину насичений натрій гідрогенкарбонат (5 мл) та перемішували протягом 10 хвилин. Тоді суміш заливали у воду (20 мл) та екстрагували етилацетатом (5 мл x 3). Комбіновані органічні шари концентрували у вакуумі під зниженим тиском, що дало сирий продукт, який очищували з отриманням бажаної сполуки (0,112 г, 38 %) як білої твердої речовини: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 10,65 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,78-7,74 (m, 2H), 4,49 (d, 1H), 4,12 (d, 1H), 3,49-3,44 (m, 1H), 3,26 (t, 1H), 3,03 (t, 1H), 2,83 (t, 1H), 2,12-2,05 (m, 2H), 1,78-1,52 (m, 10H). РХ/МС (10 %-90 % CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O градієнт понад 8 хвил.): 4,40 хвил. 443,2 М+Н.

Приклад 84

Отримання 3-ціано-N-(1-(1-(циклопентанкарбоніл)піперидин-4-іл)-1H-індазол-6-іл)бензаміду



Етап 1: трет-бутил 4-(6-нітро-1H-індазол-1-іл)піперидин-1-кабоксилат. До розчину 6-нітро-1H-індазолу (8,1 г, 50,0 ммол) та трет-бутил 4-((метилсульфоніл)окси)піперидин-1-кабоксилату (14,0 г, 50,0 ммол) у диметилформаміді (150 мл) додавали цезій карбонат (19,4 г, 100,0 ммол). Суміш нагрівали до 60 °С протягом 24 годин. Суміш комбінували з водою (200 мл) та екстрагували етилацетатом (100 мл x 3). Комбіновані органічні шари сушили над натрій сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі під зниженим тиском, що дало сирий продукт, який очищували хроматографією на колонці на силікагелі (петролейний етер/етилацетат 5:1), що дало бажану сполуку (6,4 г, 37 %) як жовту тверду речовину: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ: 8,43 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,04-8,01 (m, 1H), 7,84 (d, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,27-2,23 (m, 2H), 2,03 (d, 2H), 1,50 (s, 9H).

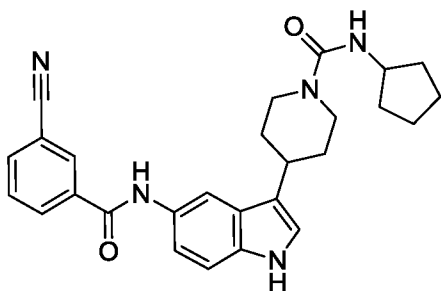
Етап 2: трет-бутил 4-(6-аміно-1H-індазол-1-іл)піперидин-1-кабоксилат. До розчину трет-бутил 4-(6-нітро-1H-індазол-1-іл)піперидин-1-кабоксилату (5,0 г, 14,5 ммол) у тетрагідрофурані (100 мл) додавали каталітичну кількість 5 % паладію на карбоні (0,5 г) при кімнатній температурі. Суміш дегазували та перезавантажували воднем тричі. Тоді суміш струшували при кімнатній температурі протягом 16 годин під атмосферою водню (324,05372 кПа (47 фунт/кв.дюйм)). Суміш фільтрували та фільтрати концентрували у вакуумі під зниженим тиском, що дало сирий продукт, який очищували хроматографією на колонці на силікагелі (петролейний етер/EtOAc 2:1), що дало бажану сполуку (3,8 г, 83 %) як жовту тверду речовину: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ: 7,72 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,49 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,47 (t, 1H), 4,06 (d, 2H), 2,95 (s, 2H), 1,86 (s, 4H), 1,42 (s, 9H).

Етап 3: трет-бутил 4-(6-(3-ціанобензамідо)-1H-індазол-1-іл)піперидин-1-кабоксилат. Суміш 3-ціанобензойної кислоти (0,7 г, 5,0 ммол), O-(бензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуроніум тетрафлуороборату (1,7 г, 5,5 ммол) та діізопропілетиламіну (0,9 мл, 5,5 ммол) у диметилформаміді (15 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Тоді додавали до розчину краплями трет-бутил 4-(6-аміно-1H-індазол-1-іл)піперидин-1-кабоксилат (1,6 г, 5,0 ммол) у диметилформаміді (15 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Тоді додавали до розчину насичений натрій гідрогенкарбонат (200 мл) та перемішували протягом 10 хвилин. Тоді суміш заливали у воду (50 мл) та екстрагували етилацетатом (20 мл x 3). Комбіновані органічні шари концентрували у вакуумі під зниженим тиском, що дало сирий продукт, який очищували хроматографією на колонці на силікагелі (петролейний етер/етилацетат 1:1), що дало бажану сполуку (1,2 г, 54 %) як білу тверду речовину: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ: 10,59 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,79-7,72 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,09 (d, 2H), 3,03 (s, 2H), 1,96 (d, 4H), 1,42 (s, 9H).

Етап 4: 3-ціано-N-(1-(1-(циклопентанкарбоніл)піперидин-4-іл)-1H-індазол-6-іл) бензамід. До розчину трет-бутил 4-(6-(3-ціанобензамідо)-1H-індазол-1-іл)піперидин-1-кабоксилату (0,9 г, 2,0 ммол) у метанолі (10 мл) при кімнатній температурі краплями додавали 4N хлоридну кислоту в діоксані (10 мл). Тоді суміш перемішували протягом 2,5 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі під зниженим тиском, та сирий продукт, 3-ціано-N-(1-(піперидин-4-іл)-1H-індазол-6-іл)бензамід, застосовували в наступному етапі без подальшого очищення. Суміш 3-ціано-N-(1-(піперидин-4-іл)-1H-індазол-6-іл)бензаміду (0,23 г, 2 ммол), O-(бензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуроніум тетрафлуороборату (0,71 г, 2,2 ммол) та діізопропілетиламіну (2 мл) у диметилформаміді (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Тоді додавали краплями циклопентанкарбову кислоту (0,69 г, 2 ммол) у диметилформаміді (5 мл) та перемішували протягом 18 годин. Додавали до розчину насичений натрій гідрогенкарбонат (10 мл) та перемішували протягом 10 хвилин. Тоді суміш заливали у воду (20 мл) та екстрагували етилацетатом (10 мл x 3). Комбіновані органічні шари концентрували у вакуумі під зниженим тиском, що дало сирий продукт, який дав бажану сполуку (0,50 г, 57 %) як білу тверду речовину: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ: 10,60 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,79-7,73 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 4,81 (t, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,14 (d, 1H), 3,06 (t, 1H), 2,84 (t, 1H), 2,07-1,52 (m, 13H).

Приклад 85

Отримання 4-(5-(3-ціанобензамідо)-1H-індол-3-іл)-N-циклопентилпіперидин-1-карбоксаміду

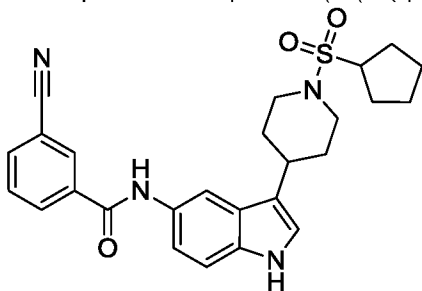


Етап 1: 3-ціано-N-(3-(піперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл)бензамід. До суспензії трет-бутил 4-(5-аміно-1H-індол-3-іл)піперидин-1-кабоксилату (отримано в прикладі 36, 5,0 г, 16,0 ммол) у 60 мл диметилформаміду при кімнатній температурі додавали 3-ціанобензойну кислоту (2,3 г, 15,9 ммол), O-(бензотриазол-1-іл)-N, N, N', N'-тетраметилуроніум тетрафлуороборат (5,8 г, 17,4 ммол) та N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (2,3 г, 17,4 ммол). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 96 годин, тоді концентрували під зниженим тиском, розбавляли 30 мл етилацетату, промивали водою та соляним розчином, сушили магній сульфатом, тоді фільтрували та концентрували під зниженим тиском, що дало сире тверде, яке негайно розчинено в 100 мл та обробляли 20 мл 4N хлоридної кислоти в діоксані. Суміш тоді перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, концентрували під зниженим тиском, що дало 5,9 г (99 %) бажаної сполуки як не зовсім білої твердої речовини: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4): δ 8,31 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J=8,0 Гц), 8,07 (s, 1H), 7,93 (d, 1H, J=7,6 Гц), 7,71 (m, 1H), 7,36 (d, 1H, J=7,6 Гц), 7,23 (d, 1H, J=8,4 Гц), 7,12 (s, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,19 (m, 3H), 2,29 (m, 2H), 1,97 (m, 2H).

Етап 2: 4-(5-(3-ціанобензамідо)-1H-індол-3-іл)-N-циклопентилпіперидин-1-карбокс амід. До розчину 3-ціано-N-(3-(піперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл)бензаміду (100,0 мг, 0,26 ммол) у 1,5 мл диметилформаміду додавали ізоціанатоциклопентан (35,1 мг, 0,32 ммол) та триетиламін (53,2 мг, 0,53 ммол). Суміш тоді перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, тоді промивали насиченим водним натрій хлоридом. Органічний шар збирали та сушили над натрій сульфатом, фільтрували та випаровували, що дало бажану сполуку. РХ/МС (10 %-90 % CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O градієнт понад 8 хвил.): 3,87 хвил. 456,1 М+Н. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ млн<sup>-1</sup> 10,81 (br. s., 1H), 10,28 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,29 (d, J=7,32 Гц, 1H), 8,05 (d, J=8,05 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,75 (t, J=8,05 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,79 Гц, 1H), 7,32 (d, J=8,79 Гц, 1H), 7,12 (d, J=1,46 Гц, 1H), 6,21 (d, J=6,59 Гц, 1H), 4,11 (d, J=12,45 Гц, 2H), 3,85-3,97 (m, 1H), 2,88 (t, J=12,08 Гц, 1H), 2,78 (t, J=12,08 Гц, 2H), 2,54 (s, 1H), 1,91 (d, J=11,71 Гц, 2H), 1,73-1,85 (m, 2H), 1,33-1,69 (m, 9H).

Приклад 86

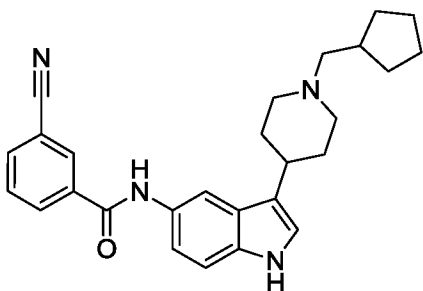
Отримання 3-ціано-N-(3-(1-(циклопентилсульфоніл)піперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл)бензаміду



Суміш 3-ціано-N-(3-(піперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл)бензаміду (отримано в прикладі 85, 40,0 мг, 0,11 ммол), циклопентансульфоніл хлориду (21,2 мг, 0,13 ммол) та триетиламіні (26,6 мг, 0,26 ммол) у диметилформаміді (1 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали до розчину насичений натрій гідрокарбонат (1 мл) та перемішували протягом 10 хвилин. Тоді суміш заливали у воду (2 мл) та екстрагували етилацетатом (1 мл x 3). Комбіновані органічні шари концентрували у вакуумі під зниженим тиском, що дало сирій продукт, який очищували, що дало бажану сполуку (0,50 г, 57 %) як білу тверду речовину: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ млн<sup>-1</sup> 10,82 (1H, d, J=2,2 Гц), 10,26 (1H, s), 8,40 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,08-7,94 (1H, m), 7,71 (1H, t, J=8,1 Гц), 7,47-7,24 (1H, m), 7,12 (1H, d, J=2,2 Гц), 3,81-3,50 (1H, m), 3,06-2,80 (1H, m), 2,46 (1H, d, J=1,5 Гц), 2,11-1,45 (1H, m).

Приклад 87

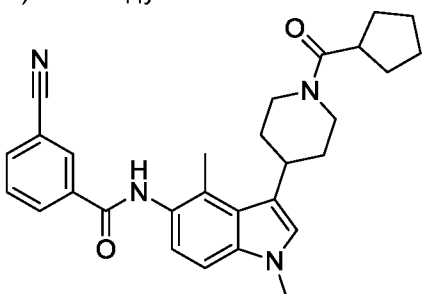
Отримання 3-ціано-N-(3-(1-(циклопентилметил)піперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл)бензаміду



Суміш 3-ціано-N-(3-(піперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл)бензаміду (отримано в прикладі 85, 50,0 мг, 0,13 ммол), циклопентанкарбальдегіду (16,7 мг, 0,17 ммол), натрій триацетоксиборогідриду (41,8 мг, 0,20 ммол), та триетиламіну (19,9 мг, 0,20 ммол) у дихлорметані (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Тоді до реакційної суміші додавали оцтову кислоту (0,1 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували протягом ночі. До розчину додавали насичений натрій гідрогенкарбонат (1 мл) та перемішували протягом 10 хвилин. Тоді суміш заливали у воду (2 мл) та екстрагували етилацетатом (1 мл x 3). Комбіновані органічні шари концентрували у вакуумі під зниженим тиском, що дало сирий продукт, який очищували, що дало бажану сполуку: МС (ЕР+) m/z 427 (М+Н). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ мн<sup>-1</sup> 10,85 (br. s., 1 H), 10,31 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,28 (d, J=8,05 Гц, 1 H), 8,04 (d, J=8,05 Гц, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,70-7,80 (m, 1 H), 7,47 (d, J=8,05 Гц, 1 H), 7,37-7,44 (m, 1 H), 7,28-7,35 (m, 1 H), 7,17-7,27 (m, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 3,21 (d, J=10,98 Гц, 1 H), 2,76-2,88 (m, 1 H), 2,51-2,68 (m, 3 H), 2,15 (dt, J=15,19, 7,41 Гц, 1 H), 1,99 (d, J=12,45 Гц, 2 H), 1,68-1,91 (m, 5 H), 1,42-1,62 (m, 5 H), 1,13-1,27 (m, 2 H).

Приклад 88

Отримання 3-ціано-N-(3-(1-(циклопентанкарбоніл)піперидин-4-іл)-1,4-диметил-1H-індол-5-іл)бензаміду



Етап 1: 3-іодо-1,4-диметил-5-нітро-1H-індол. До охолодженого розчину (баня з льодом-водою) 4-метил-5-нітроіндолу (1,76 г, 10 ммол) у ДМФ (30 мл) додавали гранули КОН (0,78 г, 14 ммол). Охолоджувальну баню видаляли, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвил. Додавали йод (2,79 г, 11 ммол), та перемішування продовжували протягом 5 год. при кімнатній температурі. До цієї суміші додавали калій карбонат (3,17 г, 23 ммол) та метил йодид (3,1 мл, 50 ммол), та перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суміш розбавляли водою (150 мл), та обробляли твердим NaHSO<sub>3</sub> при перемішуванні до гасіння всього надлишку йоду. Сирий продукт збирали фільтруванням, промивали великою кількістю води та сушили. Цей сирий продукт суспендовано в 96 % EtOH. Після перемішування протягом 15 хвил., осад збирали та промивали двома малими порціями EtOH для отримання 2,78 г (88 %) золотисто-коричневої твердої речовини. МС m/z 316 (М+Н).

Етап 2: трет-бутил 4-(1,4-диметил-5-нітро-1H-індол-3-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-кабоксилат. 3-іодо-1,4-диметил-5-нітро-1H-індол (2,70 г, 8,5 ммол), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-кабоксилат (3,17 г, 10,25 ммол), Pd EnCat® TPP30 (полімер, базований на Pd-PPh<sub>3</sub>, 337 мг) та калій карбонат (2,36 г, 17,1 ммол) завантажували в посудину, а потім – суміш DME/етанолу/води (4:1:1, 18 мл), та суміш дегазували азотом протягом 10 хвил. Тоді посудину герметизували, та суміш перемішували при 70 °С протягом 18 годин. Суміш фільтрували, розбавляли водою та екстрагували три рази EtOAc. Комбіновані органічні шари промивали соляним розчином та концентрували у вакуумі. Залишок піддавали флеш-хроматографії (н-гептан - 30 % EtOAc/н-гептан), для отримання 2,17 г (68 %) бажаної сполуки як жовтої піни. МС m/z 372 (М+Н).

Етап 3: 1,4-диметил-5-нітро-3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-індолгідроген хлорид. Розчин трет-бутил 4-(1,4-диметил-5-нітро-1H-індол-3-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-кабоксилату (1,53 г, 4,12 ммол) у діоксані (30 мл) обробляли HCl (4 М розчин у діоксані, 12 мл) за 10 хвил.

Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Розчинники видаляли у вакуумі. Залишок співвипаровували двічі з MeOH, а потім – висушування у вакуумі, що дало 1,26 г (99 %) бажаної сполуки як оранжевої твердої речовини. MS m/z 272 (M+H).

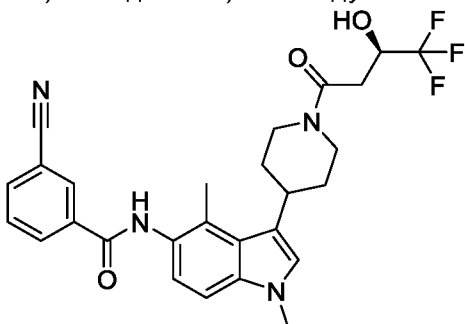
5           Етап 4: циклопентил(4-(1,4-диметил-5-нітро-1H-індол-3-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-іл)метанон. 1,4-Диметил-5-нітро-3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-індол гідро генхлорид (1,26 г, 4,1 ммол) суспендували в ДХМ (30 мл), та суміш охолоджували в бані з льодом-водою. Додавали триетиламін (2,3 мл, 16,5 ммол), а потім – циклопентанкарбоніл хлорид (0,65 мл, 5,35 ммол). Суміші дозволяли повільно досягати кімнатної температури протягом 16 годин. Додавали воду, та шари відокремлювали. Водний шар екстрагували двічі ДХМ, та шари відокремлювали. Комбіновані органічні екстракти концентрували до жовтого олійного залишку. Сире піддавали флеш-хроматографії (н-гептан - 50 % EtOAc/н-гептан), для отримання 1,34 г (89 %) бажаної сполуки як жовтої твердої речовини. РХМС m/z 368 (M+H).

15           Етап 5: отримання 4-(5-аміно-1,4-диметил-1H-індол-3-іл)піперидин-1-іл(циклопентил)метанону. Суміш циклопентил(4-(1,4-диметил-5-нітро-1H-індол-3-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-іл)метанону (1,0 г, 2,72 ммол), амоній форміату (2,1 г, 33 ммол), 5 % Pd/C (150 мг) та 96 % EtOH (50 мл) нагрівали при 85 °C протягом 90 хвил. під атмосферою азоту. Суміш фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли водою та екстрагували чотири рази CHCl<sub>3</sub>. Комбіновані органічні сушили та концентрували у вакуумі для отримання 0,84 г (91 %) бажаної сполуки як не зовсім білої піни. MS m/z 340 (M+H).

20           Етап 6: 3-ціано-N-(3-(1-(циклопентанкарбоніл)піперидин-4-іл)-1,4-диметил-1H-індол-5-іл)бензамід. (4-(5-Аміно-1,4-диметил-1H-індол-3-іл)піперидин-1-іл(циклопентил)метанон (0,84 г, 2,5 ммол) розчиняли в ДХМ (50 мл), та суміш охолоджували в бані з льодом-водою. Додавали триетиламін (1,14 мл, 8,16 ммол) за 2 хвил., а потім – 3-ціанобензоїл хлорид (0,68 г, 4,1 ммол) в одній порції. Суміші дозволяли досягати кімнатної температури, тоді перемішували протягом 20 год. Додавали воду, та суміш екстрагували чотири рази EtOAc. Комбіновані органічні промивали соляним розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), та випаровували. Сирий продукт очищували препаративною ВЕРХ для отримання 0,73 г (62 %) як не зовсім білої пінистої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, (CD<sub>3</sub>)CO) δ млн<sup>-1</sup> 8,38 (d, 1H, J=8,3 Гц), 7,99 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7,78 (t, 1H, J=7,7 Гц), 7,20 (d, 1H, J=8,5 Гц), 7,16 (d, 1H, J=8,5 Гц), 7,09 (s, 1H), 4,72 (d, 1H, J=12,9 Гц), 4,19 (d, 1H, J=13,2 Гц), 3,77 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,02 (m, 1H) та 1,83-1,45 (m, 10H). РХМС: m/e 469 [M+H].

Приклад 89

Отримання (R)-3-ціано-N-(1,4-диметил-3-(1-(4,4,4-трифлуоро-3-гідроксибутаноїл)піперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл)бензаміду



35           Етап 1: трет-бутил 4-(5-аміно-1,4-диметил-1H-індол-3-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-кабоксилат. Суміш трет-бутил 4-(1,4-диметил-5-нітро-1H-індол-3-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-кабоксилату (180 мг, 0,48 ммол), амоній форміату (367 мг, 5,8 ммол), 5 % Pd/C (30 мг) у 96 % EtOH (10 мл) нагрівали при 85 °C протягом 90 хвил. під атмосферою азоту. Суміш фільтрували через тefлоновий фільтр, та фільтрат концентрували. Залишок розподіляли між CHCl<sub>3</sub> та водою, і водний шар екстрагували CHCl<sub>3</sub> більш трьох разів. Комбіновані органічні концентрували у вакуумі для отримання бажаної сполуки. MS m/z 344 [M+H].

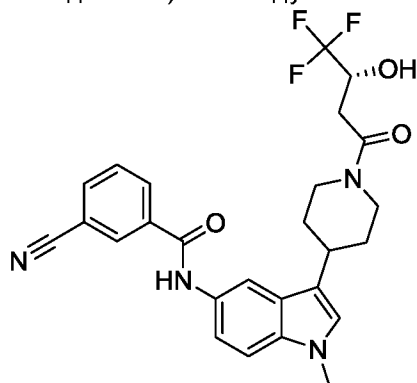
40           Етап 2: трет-бутил 4-(5-(3-ціанобензамідо)-1,4-диметил-1H-індол-3-іл)піперидин-1-кабоксилат. Залишок із попереднього етапу розчиняли в піридині (4 мл). Додавали 3-ціанобензоїл хлорид (120 мг, 0,73 ммол), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Піридин видаляли у вакуумі. Залишок розподіляли між CHCl<sub>3</sub> та водою. Водний шар екстрагували CHCl<sub>3</sub> двічі, та комбіновані органічні концентрували у вакуумі. Залишок піддавали флеш-хроматографії (н-гептан - EtOAc/н-гептан 1:1). Подальше очищення препаративною ВЕРХ дало 74 мг бажаної сполуки як не зовсім білої твердої речовини. MS: m/z 473 [M+H].

Етап 3: 3-ціано-N-(1,4-диметил-3-(піперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл)бензамід гідрогенхлорид. Розчин трет-бутил 4-(5-(3-ціанобензамідо)-1,4-диметил-1H-індол-3-іл)піперидин-1-кабоксилату (74 мг, 0,16 ммол) у 1,4-діоксані (6 мл) охолоджували в бані з льодом-водою, обробляли HCl (0,47 мл, 4 М розчин у діоксані) за 5 хвил. Охолоджувальну баню видаляли, та отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 36 год. Суміш випаровували у вакуумі, тоді співвипаровували двічі з MeOH для отримання бажаної сполуки. Сполуку застосовували як таку в наступному етапі. МС m/z 377 [M+H].

Етап 4: (R)-3-ціано-N-(1,4-диметил-3-(1-(4,4,4-трифлуоро-3-гідроксибутаноіл) піперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл)бензамід. 3-Ціано-N-(1,4-диметил-3-(піперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл)бензамід гідрогенхлорид суспендували в ДМФ (3 мл). Додавали при кімнатній температурі розчин DIPEA (109 мкл, 0,63 ммол), HATU (77 мг, 0,20 ммол) та (R)-4,4,4-трифлуоро-3-гідроксибутаноєвої кислоти (32 мг, 0,20 ммол) у 0,5 мл ДМФ). Протягом хвилини отримували жовтий розчин. Тоді реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш очищували безпосередньо препаративною ВЕРХ для отримання 57 мг (71 % за два етапи) бажаної сполуки як не зовсім білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ млн<sup>-1</sup> 8,42 (s, 1H), 8,36 (d, 1H, J=7,8 Гц), 7,97 (d, 1H, J=7,8 Гц), 7,75 (t, 1H, J=7,7 Гц), 7,17 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,42 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,82-2,68 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,66 (m, 1H) та 1,52 (m, 1H). МС m/z 513 [M+H].

Приклад 90

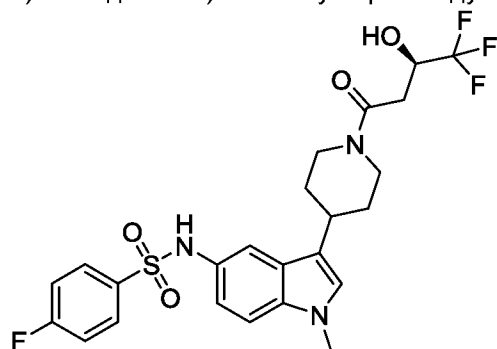
Отримання (R)-3-ціано-N-(1-метил-3-(1-(4,4,4-трифлуоро-3-гідроксибутаноіл) піперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл)бензаміду



3-Ціано-N-(1-метил-3-(піперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл)бензамід (40 мг, 0,11 ммол), (R)-4,4,4-трифлуоро-3-гідроксибутанову кислоту (26 мг, 0,17 ммол), диметиламінопропілкарбодіїмід (26 мг, 0,17 ммол), 1-гідрокси-бензотриазол (23 мг, 0,17 ммол) та триетиламін (39 мкл, 0,28 ммол) перемішували із ДМФ (0,5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Летючі випаровували та залишок пропускали через корж діоксиду силіцію (0,5 г), застосовуючи EtOAc як елюент. Після випаровування залишок очищували флеш-хроматографією з гептаном/EtOAc (1:1 – 4:6) для отримання 30 мг (54 %) бажаної сполуки як білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ млн<sup>-1</sup> 8,41 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J=8,1 Гц), 8,19 (d, 1H, J=11,4 Гц), 7,98 (d, 1H, J=7,6 Гц), 7,77 (t, 1H, J=8,0 Гц), 7,54 (m, 1H), 7,35 (d, 1H, J=8,6 Гц), 7,06 (d, 1H, J=2,8 Гц), 4,70 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,85-2,80 (m, 4H), 2,11 (m, 1H) та 1,84-1,58 (m, 2H). МС m/z 499 [M+H].

Приклад 91

Отримання (R)-4-флуоро-N-(1-метил-3-(1-(4,4,4-трифлуоро-3-гідроксибутаноіл) піперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл)бензолсульфонаміду



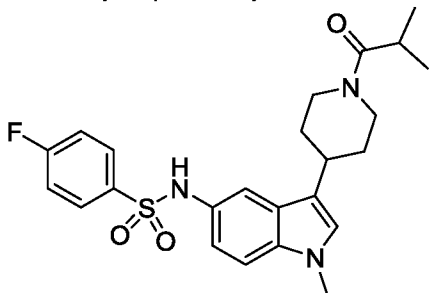
Етап 1: трет-бутил 4-(5-(4-флуорофенілсульфонамідо)-1-метил-1H-індол-3-іл)піперидин-1-кабоксилат. 4-Флуоробензол-1-сульфоніл хлорид (236 мг, 1,21 ммол) додавали до перемішаного розчину трет-бутил 4-(5-аміно-1-метил-1H-індол-3-іл)піперидин-1-кабоксилату (200 мг, 0,61 ммол) та піридину (100  $\mu$ L, 1,21 ммол) у дихлорметані (6 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали воду (10 мл). Фази відокремлювали та органічний шар концентрували. Сирий продукт очищували флеш-хроматографією (EtOAc/гептан; 2:8-3:7) для отримання 250 мг (84 %) бажаної сполуки як білої/жовтої твердої речовини. РХМС m/z 488 [M+H].

Етап 2: 4-флуоро-N-(1-метил-3-(піперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл)бензолсульфонамід. Розчин HCl у 1,4-діоксані (1,7 мл, 4M) додавали до кашки трет-бутил 4-(5-(4-флуорофенілсульфонамідо)-1-метил-1H-індол-3-іл)піперидин-1-кабоксилату (210 мг, 0,44 ммол) у метанолі, охолодженої на бані з льодом-водою. Дозволяли нагріватися до кімнатної температури протягом 30 хвил., після чого доводили рН до 9 додаванням NaHCO<sub>3</sub> (насиченої), а потім – екстракція дихлорметаном/MeOH (9:1) чотири рази. Екстракти сушили Et<sub>2</sub>O та концентрували. Сирий продукт очищували флеш-хроматографією з дихлорметаном/EtOH/Et<sub>3</sub>N (7,6:1,9:0,5) для отримання 160 мг (97 %) бажаної сполуки як жовтої твердої речовини. РХМС m/z 388 [M+H].

Етап 3: (R)-4-флуоро-N-(1-метил-3-(1-(4,4,4-трифлуоро-3-гідроксибутаноіл) піперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл)бензолсульфонамід. Перемішували 4-флуоро-N-(1-метил-3-(піперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл)бензолсульфонамід (2,2 г, 5,7 ммол), (R)-4,4,4-трифлуоро-3-гідроксибутанову кислоту (1,1 г, 6,8 ммол), диметиламінопропілкарбодіімід (1,1 г, 6,8 ммол) та 1-гідрокси-бензотриазол (0,9 г, 6,8 ммол). Додавали DMF (20 мл), та суміш охолоджували в бані з льодом-водою. Додавали триетиламін (2,0 мл, 14 ммол) протягом 5 хвил. Суміш дозволяли досягати кімнатної температури протягом ночі. Реакцію гасили додаванням води. Водну фазу екстрагували EtOAc 3 рази, та комбіновані органічні промивали послідовно 5 % лимонною кислотою, насиченим соляним розчином NaHCO<sub>3</sub>, тоді сушили над MgSO<sub>4</sub>. Випаровування розчинників у вакуумі, а потім – висушування під вакуумом дало 2,4 г (81 %) бажаної сполуки як світлої/жовтокоричневої пінистої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)  $\delta$  млн<sup>-1</sup> 7,75 (m, 2H), 7,34 (d, 1H, J=4,1), 7,27-7,22 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 6,99 (d, 1H, J=8,6 Гц), 4,67 (d, 1H, J=12,6 Гц), 4,58 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,81-2,69 (m, 4H), 1,97 (m, 1H), 1,65 (m, 1H) та 1,52 (m, 1H). MS m/z 528 [M+H].

Приклад 92

Отримання 4-флуоро-N-(3-(1-ізобутириніл)піперидин-4-іл)-1-метил-1H-індол-5-іл бензолсульфонаміду

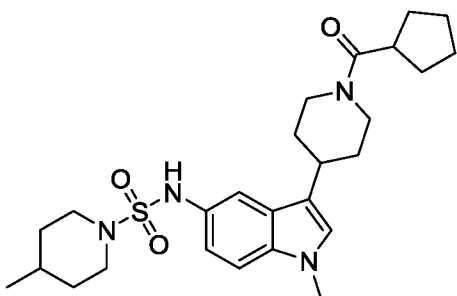


4-Флуоро-N-(1-метил-3-(піперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл)бензолсульфонамід (1,8 г, 4,7 ммол) суспендували в ДХМ, та суміш охолоджували в бані з льодом-водою. Додавали піридин (1,1 мл, 14 ммол), а потім – ізобутириніл хлорид (660 мкл, 6,3 ммол) протягом 10 хвилин. Отриману суміш перемішували на бані з льодом-водою. Протягом 2 годин дозволяли досягати кімнатної температури, після чого додавали воду. Шари відокремлювали. Водний шар екстрагували ДХМ двічі, та комбіновані органічні концентрували. Залишок очищували препаративною ВЕРХ для отримання 1,3 г (61 %) не зовсім білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)  $\delta$  млн<sup>-1</sup> 7,75 (m, 2H), 7,32 (d, 1H, J=1,9), 7,27-7,22 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 6,95 (dd, 1H, J=8,7, 1,9 Гц), 4,67 (d, 1H, J=12,6 Гц), 4,12 (d, 1H, J=13,6 Гц), 3,73 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,02-2,90 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,52 (m, 2H) та 1,08 (s, 6H). РХМС: m/e 458 [M+H].

Експеримент 93

Отримання N-(3-(1-(циклопентанкарбоніл)піперидин-4-іл)-1-метил-1H-індол-5-іл)-4-метилпіперидин-1-сульфонаміду





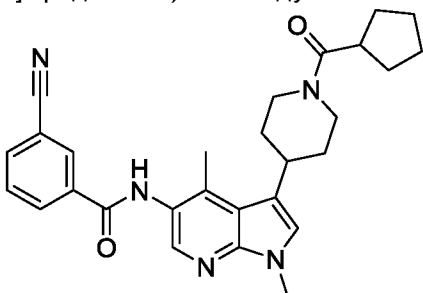
Етап 1: 2-оксооксазолідин-3-сульфоніл хлорид. До розчину оксазолідин-2-ону (4 г, 46 ммол), ДМАП (0,56 г, 4,6 ммол) та триетиламіну (7,7 мл, 55 ммол) у дихлорметані (100 мл), охолоджену на бані з льодом-водою, краплями додавали сульфурил хлорид (3,7 мл, 46 ммол). Охолоджувальну баню видаляли, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш промивали 0,2 М НСІ (2 × 15 мл). Фази відокремлювали та розчинники випаровували. Залишок фільтрували через корж діоксиду силіцію з дихлорметаном як елюентом. Після випаровування розчинників залишок промивали ізогексаном та малою кількістю EtOAc для отримання 5,3 г (62 %) бажаної сполуки як білого порошку. МС  $m/z$  186 [M+H].

Етап 2: N-(3-(1-(циклопентанкарбоніл)піперидин-4-іл)-1-метил-1H-індол-5-іл)-2-оксооксазолідин-3-сульфонамід. Кашку (4-(5-аміно-1-метил-1H-індол-3-іл)піперидин-1-іл)(циклопентил)метанон гідрогенхлориду (30 мг, 0,08 ммол) у MeCN (1,5 мл) краплями додавали до розчину 2-оксооксазолідин-3-сульфоніл хлориду (92 мг, 0,5 ммол) та піридину (33 мкл, 0,41 ммол) в ацетонітрилі (2 мл) під атмосферою азоту при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинники випаровували та залишок очищували препаративною ВЕРХ для отримання 5 мг (13 %) бажаної сполуки як пурпурової твердої речовини. РХМС  $m/z$  475 [M+H].

Етап 3: N-(3-(1-(циклопентанкарбоніл)піперидин-4-іл)-1-метил-1H-індол-5-іл)-4-метилпіперидин-1-сульфонамід. 4-Метилпіперидин (8 мг, 0,08 ммол) додавали до розчину N-(3-(1-(циклопентанкарбоніл)піперидин-4-іл)-1-метил-1H-індол-5-іл)-2-оксооксазолідин-3-сульфонамід (4 мг, 0,01 ммол) та триетиламіну (12 мкл, 0,08 ммол) у MeCN (1,5 мл) під атмосферою азоту при кімнатній температурі. Суміш перемішували при 70 °C протягом ночі. Після фільтрування через фільтр за допомогою шприца робили очищення препаративною ВЕРХ для отримання 2 мг (49 %) бажаної сполуки як білого порошку. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, (CD<sub>3</sub>OD) δ млн<sup>-1</sup> 7,48 (d, 1H, J=1,9 Гц), 7,25 (d, 1H, J=8,7 Гц), 7,07 (dd, 1H, J=8,7, 1,9 Гц), 6,98 (s, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,92-1,56 (m, 12H), 1,34 (m, 2H), 1,03 (m, 2H) та 0,85 (d, 3H, J=6,5 Гц). РХМС  $m/z$  487 [M+H].

Приклад 94

Отримання 3-ціано-N-(3-(1-(циклопентанкарбоніл)піперидин-4-іл)-1,4-диметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)бензаміду



Етап 1: 4-хлоро-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин. 4-Хлоро-1H-піроло[2,3-b]піридин (5,25 г, 34 ммол), бензолсульфоніл хлорид (6,6 мл, 52 ммол), триетиламін (5,2 мл, 38 ммол) та N, N-диметилпіридин-4-амін (420 мг, 3,4 ммол) змішували та перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Суміш промивали 1 М НСІ, а потім – насиченим NaHCO<sub>3</sub> (водн.), фільтрували через ділільний сепаратор. Органічну фазу випаровували, та залишок розтирали на порошок з 2-пропанолом, що дало 7,76 г (77 %) заголовного продукту. МС  $m/z$  293 [M+H].

Етап 2: 4-хлоро-5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин. До льодяного розчину 4-хлоро-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридину (5,0 г, 17 ммол) у дихлорметані (60 мл) краплями додавали при перемішуванні розчин тетрабутиламоній нітрату (7,8 г, 26 ммол) у

дихлорметані (30 мл). Після завершення цього додавали краплями при перемішуванні розчин трифлуорооцтового ангідриду (3,6 мл, 26 ммол) у дихлорметані (30 мл). Після завершення додавання реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом наступних 30 хвилин, потім – при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш промивали водою, фази відокремлювали. Органічну

5 фазу сушили, фільтрували, та випаровували, та залишок рекристалізували з дихлорметану – метанолу для отримання 3,2 г (55 %) бажаної сполуки. МС m/z 338 [M+H].

Етап 3: 4-Метил-5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин. До розчину 4-хлоро-5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридину (3,45 г, 10 ммол) та тетракістрифенілфосфін паладію (0,18 г, 0,15 ммол) у діоксані (12 мл) під азотом додавали розчин триметилалюмінію в толуолі (2 М, 5,1 мл, 10 ммол), та суміш нагрівали до 130 °С протягом 30 хвилин у мікрохвильовому реакторі. застереження: швидке підвищення тиску при нагріванні. Суміш слід нагрівати при найповільшому регулюванні. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш переливали на лід (200 мл). застереження: екзотермічна реакція. Суміш екстрагували двічі дихлорметаном, органічну фазу сушили фільтруванням через ділільний

15 сепаратор, розчинник випаровували та залишок рекристалізували з дихлорметану – етанолу, що дало 2,54 г (78 %) заголовного продукту. РХМС: m/e 318 [M+H].

Етап 4: 4-метил-5-нітро-1H-піроло[2,3-b]піридин. Суміш 4-метил-5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридину (4,89 г, 15,4 ммол), калій карбонату (4,26 г, 30,8 ммол) та морфоліну (13,4 мл, 154 ммол) у метанол (150 мл) нагрівали під зворотним холодильником протягом 10

20 хвилин, тоді швидко охолоджували в льодяній бані. Розчинник випаровували, та залишок суспендували в хлороформі (100 мл), амоній хлориді (водн, 100 мл) та воді (25 мл). Суміш перемішували на магнітній мішалці протягом 15 хвилин, тоді залишали стояти в холодильній шафі при 3 °С протягом вихідних днів. Суміш тоді фільтрували через скляну лійку Бюхнера (Р3), та осад промивали водою та хлороформом, тоді сушили під вакуумом. Осад – заголовна

25 сполука (2,61 г, 96 %). РХМС: m/e 178 [M+H].

Етап 5: 3-іодо-1,4-диметил-5-нітро-1H-піроло[2,3-b]піридин. До перемішуваної суспензії 4-метил-5-нітро-1H-піроло[2,3-b]піридину (200 мг, 1,13 ммол) у суміші 2:1 2-метилтетрагідрофурану та 99,7 % EtOH (9 мл) при кімнатній температурі додавали КОН (гранули, 203 мг, 3,61 ммол). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвил. Тоді додавали йод (573 мг, 2,26 ммол), та перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом 25 хвил. Додавали калій карбонат (780 мг, 5,64 ммол) та йодометан (0,70

30 мл, 11,3 ммол), і перемішування при кімнатній температурі продовжували протягом 2,5 год. Додавали краплями 10 % водн натрій гідрогенсульфіт (10 мл), що призвело до створення осаду між органічною та водною фазою. Після завершення додавання суміш перемішували при

35 кімнатній температурі протягом 30 хвилин, тоді фільтрували через скляну лійку Бюхнера, та осад промивали водою та сушили під вакуумом для отримання 315 мг (88 %) чистої бажаної сполуки. РХМС: m/e 318 [M+H].

Етап 6: трет-Бутил 4-(1,4-диметил-5-нітро-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-кабоксилат. До суміш 3-іодо-1,4-диметил-5-нітро-1H-піроло[2,3-b]піридину (145 мг, 0,46

40 ммол), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-кабоксилату (184 мг, 0,59 ммол), калій карбонату (126 мг, 0,91 ммол) та Pd EnCat™ TPP30 (паладій ацетат та трифенілфосфін, мікрокапсульовано в матриці поліурії, 0,4 ммол Pd/г, 1,0/0,8 Pd/TPP; 35 мг) під азотом додавали диметоксидетан (2,7 мл), етанол (0,7 мл) та воду (0,7

45 мл), та суміш перемішували при 60 °С протягом ночі. Суміш заливали у воду та екстрагували хлороформом, фази відокремлювали ділільним сепаратором, органічну фазу випаровували та залишок очищували хроматографією на колонці (мобільна фаза: 1 % метанол у дихлорметані) для отримання 150 мг (88 %) бажаної сполуки. РХМС: m/e 373 [M+H].

Етап 7: трет-Бутил 4-(5-аміно-1,4-диметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піперидин-1-кабоксилат. Суміш трет-бутил 4-(1,4-диметил-5-нітро-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5,6-

50 дигідропіридин-1(2H)-кабоксилату (200 мг, 0,54 ммол), амоній форміату (406 мг, 6,4 ммол) та 5 % паладію на активному карбоні (30 мг) в етанолі (10 мл) перемішували при 85 °С протягом суботи та неділі. Реакційну суміш фільтрували через тефлоновий фільтр, розчинник випаровували, залишок розчиняли у дихлорметані та промивали натрій гідрогенкарбонатом (водн.), фільтрували через ділільний сепаратор, органічну фазу випаровували, що дало

55 бажану сполуку, застосовану як таку в наступному етапі (вихід не визначати). РХМС: m/e 345 [M+H].

Етап 8: трет-Бутил 4-(5-(3-ціанобензамідо)-1,4-диметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піперидин-1-кабоксилат. До льодяного розчину трет-бутил 4-(5-аміно-1,4-диметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піперидин-1-кабоксилату (185 мг, 0,54 ммол) додавали триетиламін

60 (225 мкл, 1,61 ммол), а потім – 3-ціанобензоїл хлорид (116 мг, 0,70 ммол). Льодяну баню

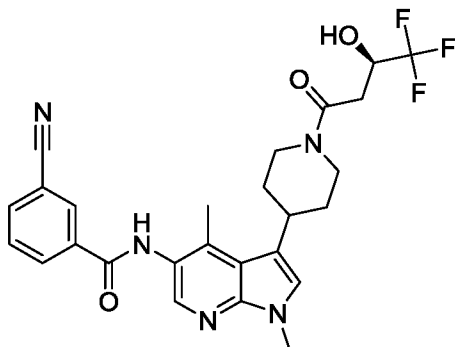
видаляли, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали воду та суміш екстрагували дихлорметаном. Після фільтрування через ділильний сепаратор органічну фазу випаровували та залишок очищували препаративною ВЕРХ (сонцезахисна колонка, 25 мл/хвил., 20 → 100 % ацетонітрилу, 0,05 % мурашина кислота (водн.), час градієнту 40 хвилин) для отримання 65 мг (26 %) бажаної сполуки. РХМС: m/e 474 [M+H].

Етап 9: 3-Ціано-N-(1,4-диметил-3-(піперидин-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл) бензамід. До розчину трет-бутил 4-(5-(3-ціанобензамідо)-1,4-диметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піперидин-1-кабоксилату (50 мг, 0,11 ммол) у дихлорметані (1,5 мл) додавали трифлуорооцтову кислоту (81  $\mu$ L, 1,06 ммол), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Розчинники випаровували для отримання 39 мг (100 %) бажаної сполуки. РХМС m/z 374 [M+H].

Етап 10: 3-Ціано-N-(3-(1-(циклопентанкарбоніл)піперидин-4-іл)-1,4-диметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)бензамід. До розчину 3-ціано-N-(1,4-диметил-3-(піперидин-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)бензаміду (20 мг, 0,06 ммол) у диметилформаміді (0,5 мл) додавали циклопентанкарбоніл хлорид (14 мг, 0,11 ммол) та триетиламін (29  $\mu$ L, 0,21 ммол), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш піддавали препаративній ВЕРХ (сонцезахисна колонка) та елюювали згідно з наступним: 25 мл/хвил., 20 → 50 % ацетонітрил, 0,05 % мурашина кислота (водн.), час градієнту 30 хвилин для отримання 11,4 мг (46 %) бажаної сполуки як білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  8,45 (s, 1H), 8,39 (d, 1H, J=7,7 Гц), 8,20 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J=7,8 Гц), 7,78 (t, 1H, J=7,8 Гц), 7,24 (s, 1H), 4,71 (d, 1H, J=12,6 Гц), 4,20 (d, 1H, J=13,1 Гц), 3,80 (s, 3H), 3,34 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,12 (d, 1H, J=12,7 Гц), 2,03 (d, 1H, J=13,8 Гц) та 1,84-1,44 (m, 10H). РХМС m/z 470 [M+H].

Приклад 95

Отримання (R)-3-Ціано-N-(1,4-диметил-3-(1-(4,4,4-трифлуоро-3-гідрокси бутаноіл)піперидин-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)бензаміду



До розчину 3-ціано-N-(1,4-диметил-3-(піперидин-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)бензаміду (20 мг, 0,06 ммол) у диметилформаміді (0,5 мл) додавали (R)-4,4,4-трифлуоро-3-гідроксибутанову кислоту (17 мг, 0,11 ммол), O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуроніум гексафлуорофосфат (40 мг, 0,11 ммол) та діізопропілетиламін (35 мкл, 0,21 ммол), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш піддавали препаративній ВЕРХ (сонцезахисна колонка) елюювали згідно з наступним: 25 мл/хвил., 20 → 50 % ацетонітрил, 0,05 % мурашина кислота (водн.), час градієнту 30 хвилин для отримання 13,7 мг (50 %) бажаної сполуки як білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  8,22 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J=7,9 Гц), 7,83 (d, 1H, J=7,9 Гц), 7,62 (t, 1H, J=7,9 Гц), 6,95 (s, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,24 (m, 2H), 2,77-2,69 (m, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,09 (m, 2H) та 1,58 (m, 2H). МС m/z 514 [M+H].

Приклад 96

Аналіз рекрутменту співактиватору за допомогою TR-FRET

Активність сполук винаходу можна визначати рекрутментом співактиватору за допомогою аналізу TR-FRET (флуоресцентний резонансний перенос енергії з розділенням у часі). Взагалі, аналіз базовано на взаємодії між лігандом N-кінцево-шість-гістидин-міченим-RORC2, який зв'язує домен (6-His-RORC2 LBD), експресованим у *E. Coli* та очищеним афінною хроматографією, та пептидом біотин-співактиватору SRC<sub>1-2</sub> (біотин-аміногексанова кислота-CPSSHSSLTERHKILHRLLEQEGSPS-NH<sub>2</sub>; SEQ ID NO: 1), який містить загальний типовий елемент домену LXXLL, який є відповідальним за зв'язування рецептору. Цю взаємодію виявлено додаванням антитіла європієм мічене-анти-His (Ex. 337 нм, Em. 620 нм, як зв'язки до 6His) та стрептовідину-APC (Ex. 620 нм, Em. 665 нм, як зв'язки до біотину). Коли рецептор та співактиватор зв'язані між собою, після опромінення зразку при 337 нм європій випромінює флуоресценцію, яка збуджує APC внаслідок безпосередньої близькості (FRET), та цей сигнал

вимірюють при 665 нм. Внаслідок тривалого флуоресцентного випромінювання європію, неспецифічна, короткоживуча флуоресценція є з розділенням у часі (TR) від флуоресценції інтересу. Інгібітори взаємодії рецептору та пептиду співактиватору виявлено по зменшенню сигналу TR-FRET.

5 Конкретно, в одному втіленні згаданий вище аналіз робили як описано нижче. Аналіз робили в чорних полістиролових, 384-коміркових планшетах при загальному об'ємі для аналізу 50,5 мкл. Буфер для аналізу містив 50 мМ TRIS-HCL рН 7,5, 1 мМ NaCl, 2 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,5 мг/мл бичачого сироваткового альбуміну та 5 мМ дитіотрейтолу. Кінцева концентрація реагентів – 6,3 нМ RORC2 LBD, 200 нМ SRC1-2, 50 нМ стрептавідин APC, 1 нМ антитіло європієм мічене-анти-  
10 His, та змінні концентрації сполук за умов, щоб кінцева концентрація ДМСО дорівнювала 1 % (об'ємн. %). Етапами аналізу були: (1) розподіл 500 мкл сполуки при 100х кінцевій концентрації в ДМСО (тестові комірки) або тільки ДМСО (контрольні комірки при відсутності інгібування); та (2) розподіл 50 мкл суміші інших складових аналізу, охоплюючи рецептор (тестові комірки) або відсутність рецептору (контрольні комірки для максимального інгібування).

15 Аналіз суміші інкубували при кімнатній температурі протягом 3 годин та зчитували в EnVision 2100 Multilabel Reader (PerkinElmer Life Sciences) при Фільтрі Збудження 320, Фільтрі Емісії Європію 615, Фільтрі Емісії APC 665, Дихроїчне Дзеркало D400/D630.

Сигнал TR-FRET визначали розрахунком співвідношення 665 нм до 615 нм, та величини KI<sub>50</sub> сполук винаходу визначали аналізом нелінійної регресії кривих відгуку дози.

20 Посилання щодо згаданого вище аналізу охоплюють: Kallen et al. Structure, 2002, 10, 1697-1707; Stehlin et al. EMBO J 2001, 20, 5822-5831; та Zhou et al. Mol Endocrinol 1998, 12, 1594-1604.

Таблиця 1

## Дані RORC2 FRET

Приклад	RORC2 FRET KI <sub>50</sub> (нМ)
1	5,8
2	17,9
3	386,9
4	590,3
5	105,9
6	4,2
7	3,4
8	7,3
9	8,7
10	42,9
11	34,6
12	24,3
13	19,8
14	79,6
15	15,9
16	131,8
17	53,4
18	26,1
19	40,6
20	246
21	1436
22	384
23	334
24	246
25	31,6
26	87,0
27	1417
28	88,1
29	56,2
30	14,3
31	121,3
32	35,5

## Дані RORC2 FRET

Приклад	RORC2 FRET $KI_{50}$ (нМ)
33	7,6
34	100
35	21,6
36	295
37	34,1
38	910
39	53,9
40	380
41	327
42	953
43	1026
44	624
45	3461
46	1447
47	3406
48	211
49	1381
50	1427
51	871
52	1108
53	124
54	8,0
55	18,2
56	638
57	756
58	256
59	330
60	216
61	335
62	425
63	193
64	5,8
65	37,3
66	7,0
67	11,4
68	6,5
69	270
70	7,2
71	23,9
72	127,9
73	67,7
74	53,0
75	14,7
76	22,9
77	50,5
78	1074
79	199
80	259
81	335
82	3958
83	23,4
84	214
85	859

## Дані RORC2 FRET

Приклад	RORC2 FRET $KI_{50}$ (нМ)
86	>20000
87	>20000
88	5
89	14,2
90	13,9
91	9,8
92	10,5
93	4,9
94	13,1
95	46,8

## Приклад 97

Аналіз активності Gal4-RORC2 репортером люциферази

5 Активність сполуки винаходу також можна визначати аналізом активності Gal4-RORC2 репортером люциферази. Взагалі, клітини Neuro2A (лінія клітини мишачої нейробластоми, отриманої з HPACC, cat #89121404) короткочасно трансфектовано вектором експресії ссавця (рМ), який містить Gal4-RORC2 LBD, та геном Gal4-чутливого репортеру, який містить люциферазу світляка (5xGAL4UAS-Luc3). Gal4-RORC2 LBD є постійно активним у клітинах, трансфектованих Neuro2a, отриманих у відгуку стійкої люциферази у відсутність стимулювання.

10 Після обробки інгібітором RORC2 транскрипційний відгук зменшено, та величина зменшення відгуку є залежною від дози стосовно внутрішньої ефективності інгібітору.

15 Конкретно, середовище для зростання компонували з MEM EBS без L-глутаміну, 10 % (об'ємн. %) FBS, 2 мМ L-глутаміну та 1x неважливій амінокислоті (NEAA); висівне середовище компонували з MEM EBS без L-глутаміну, без червоного фенолу, 4 % (об'ємн. %) FBS, 2 мМ L-глутаміном, 1x NEAA, 1 % пеніциліном (10,000 мкг/мл)/стрептоміцином (10,000 мкг/мл); та середовище для аналізу компонували з MEM EBS без L-глутаміну, без червоного фенолу, 4 % (об'ємн. %) FBS, 2 мМ L-глутаміном, 1x NEAA, 1 % пеніциліном (10 000 мкг/мл)/стрептоміцином (10 000 мкг/мл). Крім того, клітини Neuro2A культивували в середовищі для зростання в зволожених камерах при 37°C та 5 % CO<sub>2</sub>, застосовуючи звичайні процедури для культур клітин

20 тканини.

На першу добу аналізу клітини засівали та трансфектували. Конкретно, клітини Neuro2A суспендували в середовищі для засівання та змішували із плазмідами та реагентом трансфекції, який розчиняли у відновленому середовищі сироватки OptiMEM I (Invitrogen), та тоді засівали в 384-комірковій планшеті (Corning, Black, Clear bottom) при 40 мкл/комірку, яка

25 містить 12,500 клітин, 17,25 нг Gal4-Luc3, 5,75 нг або пустий рМ-вектор (коміри з "відсутністю контролю рецептору") або рМ-Gal4RORgamma-LBD, та 0,11 мкл Ліпофектаміну2000.

На другу добу аналізу клітини обробляли сполуками винаходу. Конкретно, обробку починали через 20-24 години після засівання та трансфекції клітин. Сполуки винаходу послідовно розбавляли у 384-коміркових поліпропіленових планшетах середовищем для аналізу, яке

30 містить 0,5 % (об'ємн. %) ДМСО при 5x кінцевій концентрації для аналізу. Переносили 10 мкл сполук (або 0,5 % ДМСО у середовищі для аналізу для комірок з "відсутністю контролю рецептору") з планшету з розбавлення до такого 384-форматного клітинного планшету, щоб об'єм для кінцевого аналізу був 50 мкл, та кінцева концентрація ДМСО була 0,1 % (об'ємн. %), а потім – інкубація протягом 20-24 годин у зволожених камерах при 37°C та 5 % CO<sub>2</sub>

35 На третю добу аналізу вимірювали люмінесценцію та аналізували результати. Конкретно, 10 мкл реагенту SteadyLite Plus reagent (Perkin Elmer) додавали до кожної комірки. Клітинні планшети інкубували при кімнатній температурі протягом 15 хвил. у темноті перед зчитування люмінесценції на MicroBeta Trilux (Wallac). Досліджувані величини  $KI_{50}$  сполук визначали нелінійним регресивним аналізом кривих відгуку дози.

40 Посилання на згаданий вище аналіз охоплюють: Stehlin-Gaon et al. Nature Structural Biology 2003, 10, 820-825; Wang et al. J Biol Chem. 2010, 285(7), 5013-5025; Kumar et al. Mol Pharmacol. 2010, 77(2), 228-36.

## Приклад 98

Аналіз продукування IL-17 із клітин Th17 людини

Активність сполуки винаходу також можна визначати аналізом блокад IL-17 із клітин Th17 людини. Взагалі, цей аналіз визначає блокаду сполуками продукування IL-17, цитокіну сигнатури клітин Т-хелперу 17 (Th17). Очищені CD4+Т-клітини людини стимульовано anti-CD3+anti-CD28 та інкубовано коктейлем цитокіну, які індукують диференціацію на Th17 у відсутність або присутність різноманітних концентрацій сполуки. Через 6 діб вимірювали концентрацію IL-17A у надосадовій рідині культурі клітини комплектом ELISA kit (MSD).

Отримання клітин CD4+Т людини. Клітини CD4+Т від здорових донорів очищували від лейкоцитних плівки (отриманих з Massachusetts General Hospital) наступною процедурою негативної селекції: змішування 25 мл крові з 1 мл збагаченого клітинами Rosette Sep CD4+Т коктейлю (Технології стоволової клітини, StemCell Technologies), а потім – застосування шару 14 мл Ficoll Raque Plus (Amersham GE Healthcare) та наступного центрифугування при 1200 г протягом 20 хвил. при кімнатній температурі. Тоді збирали шар Ficoll та промивали фосфатним буферним фізіологічним розчином, який містить 2 % (об'ємн. %) ембріональної коров'ячої сироватки, та клітини ресуспендували з середовищем RPMI, яке містить 10 % (об'ємн. %) ембріональної коров'ячої сироватки та 10 % (об'ємн. %) ДМСО, заморожували та тримали до застосування в LN2.

На першу добу аналізу посудину, яка містить 107 CD4+Т-клітини швидко розморожували у водяній бані при 37 °С, негайно переміщували в середовище 0 мл X-Vivo 15 (Lonza), центрифугували протягом 6 хвил. при 300хг, надосадову рідину відкидали, та отриманий осад ресуспендували при 106 клітин/мл у 50 мл свіжого середовища X-Vivo 15, а потім – зберігання протягом ночі культури тканини в посудині в зволоженій камері при 37°C та 5 % CO<sub>2</sub>. Послідовні розбавлення сполук винаходу отримували при 10х кінцевій концентрації в середовищі X-Vivo15, яке містить 3 % (об'ємн. %) ДМСО.

На другу добу аналізу культури тканини в 384-комірковому планшеті покривали 10 мкг/мл anti-hCD3 (eBioscience) при 50 мкл/комірку. Через 2 години при 37 °С надосадову рідину відкидали, та покриті планшети зберігали під чохлам культури стерильної тканини.

Цитокін плюс коктейль anti-CD28 отримували змішуванням 25 нг/мл hIL-6 (Peprotech), 5 нг/мл hTGFbeta1 (Peprotech), 12,5 нг/мл IL-1beta (Peprotech), 25 нг/мл hIL-21, 25 нг/мл hIL-23 (R&D Systems), та 1 мкг/мл anti-hCD28 (eBioscience) у середовищі X-Vivo 15. Цитокін плюс коктейль anti-CD28 із клітинами CD4+ отримували таким чином, що коктейль розбавлено 10-кратно, та густина клітин є 0,22 × 10<sup>6</sup>/мл. Суміш інкубували 1 годину при 37 °С.

Розподіляли 90 мкл (20,000 клітин) на комірку в покритий anti-hCD3 планшет, приготований як означено вище.

Додавали 10 мкл 10х сполуки на комірку (кінцеве ДМСО=0,3 %) із планшету зі сполукою, що отримано раніше, а потім – 6 діб інкубації в посудині з культурою тканини в зволоженій камері при 37°C та 5 % CO<sub>2</sub>.

На шосту добу аналізу визначали продукування IL-17A у 10 мкл надосадової рідини багатшаровим ELISA (імуноферментним твердофазовим аналізом), застосовуючи планшети 384 Вт hIL17 MSD, а потім – протокол виробника. Вимірювання робили в Sector Imager 6000 тим самим виробником. Одиниці сигналу з вимірювального приладу перетворювали до пг/мл, застосовуючи калібрувальну криву з відомими кількостями IL-17A. Величини KI<sub>50</sub> сполук тесту визначали регресивним аналізом кривих відгуку дози.

Посилання, яке стосується вказаного вище аналізу, - Yang et al. Nature 2008, 454, 350-352.

Приклад 99

Інгібування продукування індукованого суперантигену Th17-цитокіну

Екзотоксини, названі "суперантигенами", є серед найбільш міцних активаторів Т-клітини. Суперантигени зв'язуються з поверхнею клітини головного комплексу молекул гістосумісності (МНС) без внутрішньоклітинного процесингу. Вони стимулюють Т-клітини через рецептор Т-клітини безвідносно щодо антигенних специфічностей. Отже, бактеріальні суперантигени здатні активувати велику групу CD4+ а також CD8+Т-клітини на відміну від низької концентрації Т-клітини звичайних антигенів. CD4+Т-клітини можна класифікувати на різноманітні субпопуляції (Th0, Th1, Th2, Th17), базовані на їхніх відповідних профілях секреції цитокіну. Th0-клітини є вільними від впливу клітин попередника, які головним чином продукують IL-2 після стимулювання. Th0-клітин після активації можуть диференціювати в субпопуляцію Th1, Th2, або Th17 залежно локального місцевого середовища цитокіну. Th1-клітини продукують переважно Inf-γ; Th2-клітини, IL-4, IL-5, та IL-13, та Th17-клітини, IL-17, та IL-22. Протягом класичного імунного відгуку диференціація субпопуляції Т-хелперу відбувається протягом діб або довше. У мишачій моделі суперантигену in-vivo ін'єкція суперантигену запускає швидко транскрипцію та трансляцію різноманітних цитокінів (тобто IL-2, IL-4, Inf-γ, IL-17) різних Th-субпопуляцій тільки після 6 годин. Інгібітор RORγt, наданий тваринам перед стимулом суперантигену, буде

послабляти профіль Th17-цитокіну без ураження профілю цитокіну інших Th-субпопуляцій (Th0, Th1, Th2). У моделі застосовано приблизно 8-тижневої давності C57BL/6, Balb/c, або C<sub>3</sub>H/HeJ мишей, які дозовано зі сполукою перорально за 1 – 2 години до ін'єкції суперантигену на добу експерименту (доба 0), що базовано на фармакокінетичному (PK) профілі сполуки.

5 Необов'язкову дозу можна надавати за добу до ін'єкції суперантигену (доба -1), якщо потрібно далі інгібувати відгук. Мишині C57BL/6 та Balb/c слід сенсibiliзувати 1 годину перед ін'єкцією суперантигену інтраперитонеально приблизно з 25 мг/мишу D-галактозаміну (для сенсibiliзації миші не потребують C<sub>3</sub>H/HeJ). Базовано на літературі, де суперантиген типово надають при 10 мкг/мишу інтраперитонеально. Мишей слід приносити в жертву за 3 години для аналізу РНК або

10 упритул до 6 годин для аналіз цитокіну.

Посилання, яке стосується вказаного вище аналізу, - Rajagopalan, G. et. al. *Physiol Genomics* 2009, 37, 279.

Приклад 100

Аналіз іміквімоду

15 Крем іміквімод 5 % (IMQ) (3М фармацевтичні препарати), який є в продажу, застосовували на спину та праве вухо кожної експериментальної миші дві послідовні доби. Контрольних мишей подібно обробляли кремом наповнювачу, який є в продажу. Тоді протягом 4 днів до експериментальних мишей застосовано інгібітори ROR $\gamma$ t, та до контрольних мишей – наповнювач. Товщину вуха вимірювали протягом усіх днів цифровим мікрометром (Mitutoyo).

20 Тканини, як-то вух та спина, збирали на 5 добу для аналізу РНК. Також визначали опуклість вуха та виміри сироватки.

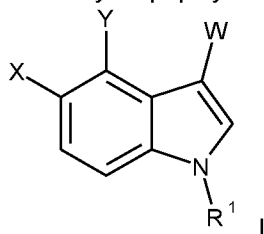
Посилання, які описують аспекти цього аналізу, охоплюють: Van der Fits, L. et al. *J. Immunol.* 2009, 182(9), 5836-45; Van Belle, A.B. et al. *J Immunol.* 2012, 188(1), 462-9; Cai, Y. et al. *Immunity* 2011, 35(4), 596-610; Fanti, P.A. et al. *Int. J. Dermatol.* 2006, 45(12), 1464-5; Swindell, W.R. et al. *PLoS One* 2011, 6(4), e18266; and Roller, A. et al. *J. Immunol.* 2012, 189(9), 4612-20.

25 Усі згадані в цьому описі публікації, патенти та заявки на патент повністю охоплено посиланнями, якщо кожна окрема публікація, патент та заявка на патент конкретно й окремо вказано, їх охоплено посиланням.

30

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

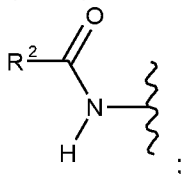
1. Сполука формули I



або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій:

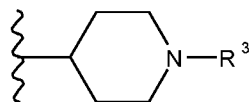
35 Y - водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл;

R<sup>1</sup> - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл;



X є

R<sub>2</sub> - феніл або піридин, заміщений ціано;



40 W є , необов'язково заміщений одним або двома (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільними групами;

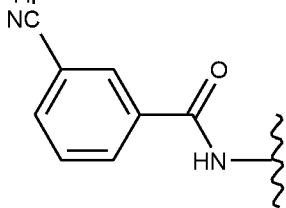
R<sup>3</sup> - -C(=O)R<sup>4</sup>;

45 R<sup>4</sup> - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)гетероциклоалкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)гетероциклоалкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл або гетероарил, необов'язково заміщені одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними в кожному випадку з групи, яка складається з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, гідроксилу та (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксилу.

2. Сполука за п. 1, в якій R<sup>1</sup> - метил.



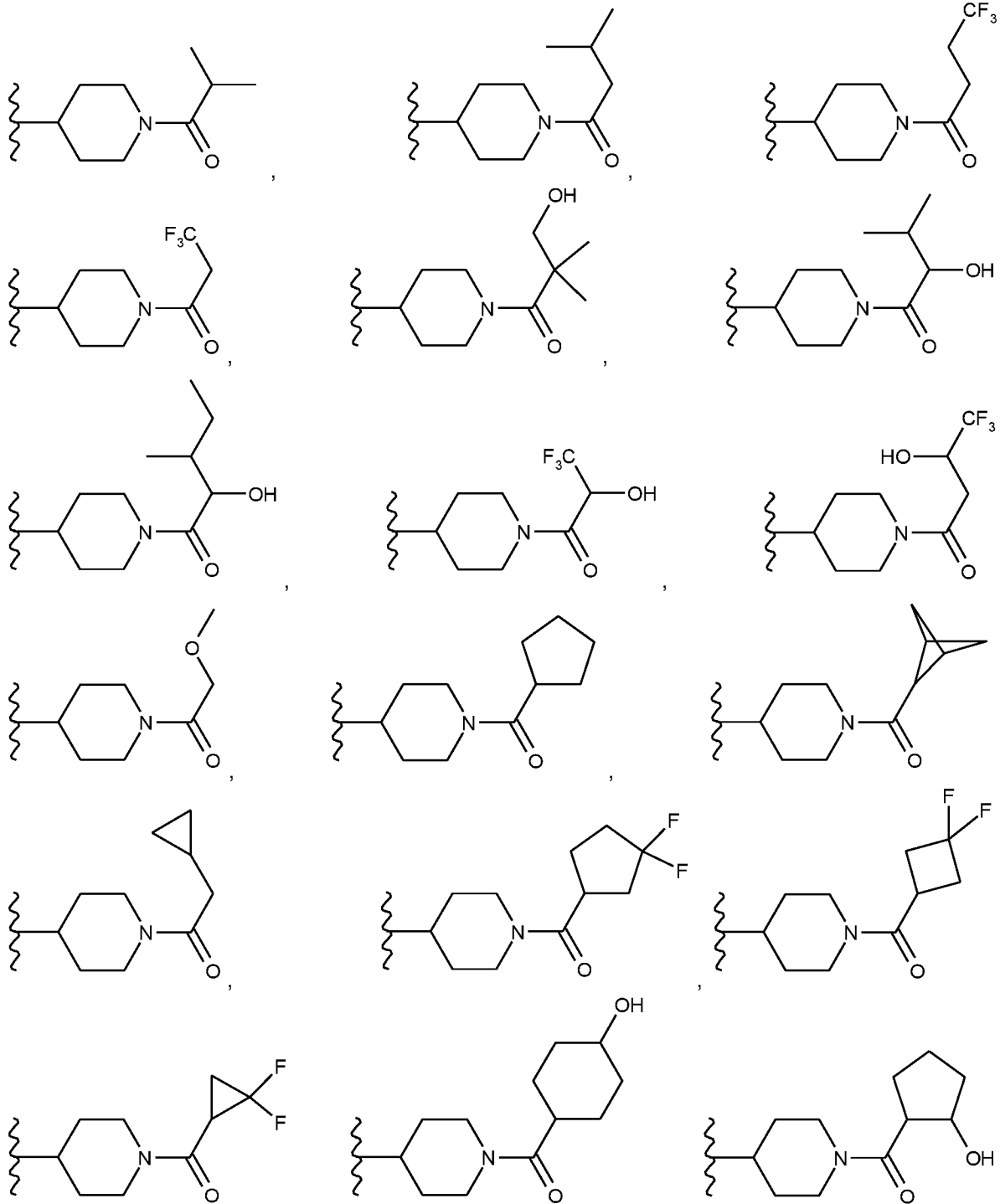
3. Сполука за п. 2, в якій Y - гідроген або метил.

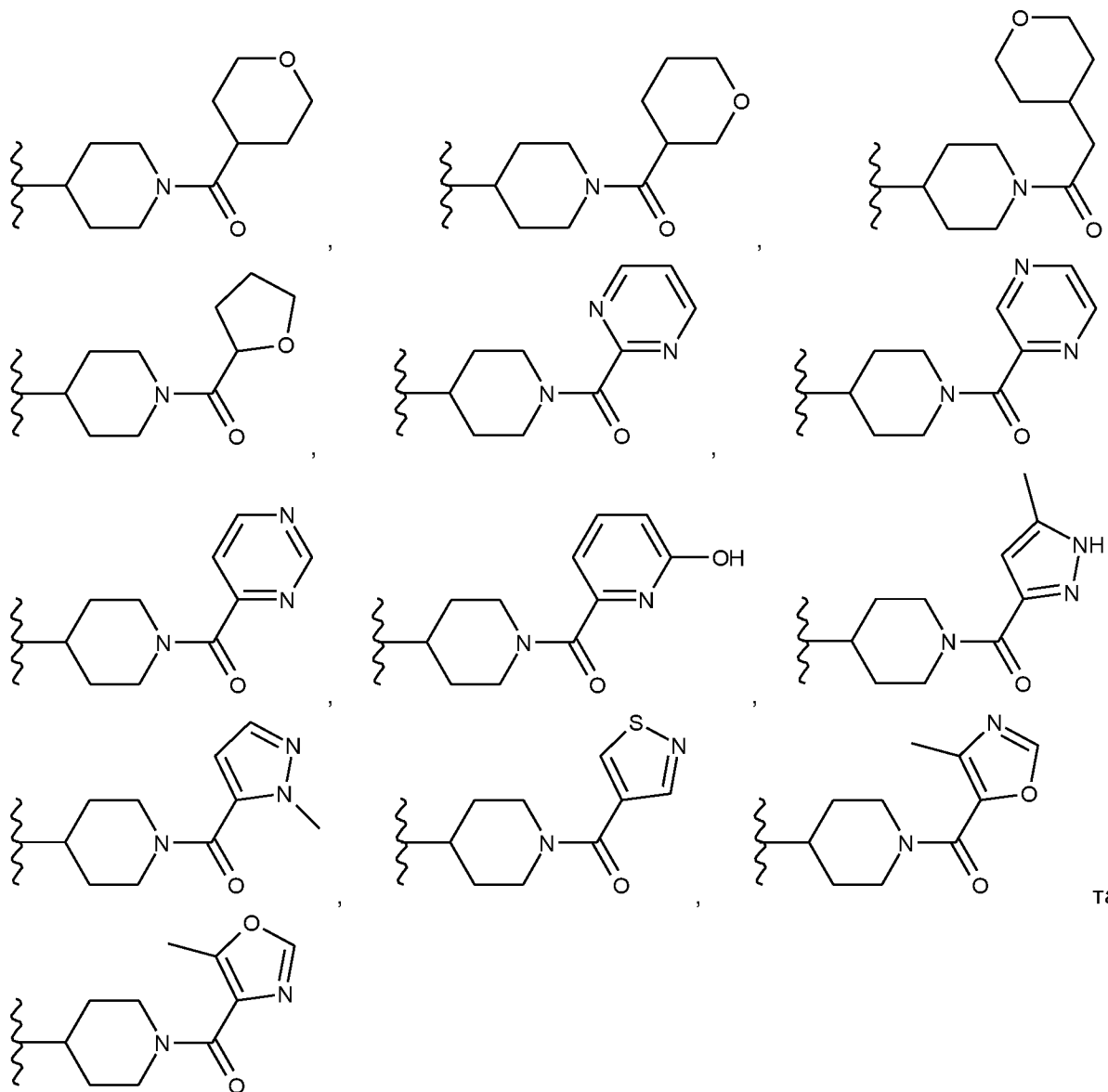


4. Сполука за п. 3, в якій X є

5. Сполука за п. 4, в якій W вибрано із групи, яка складається з

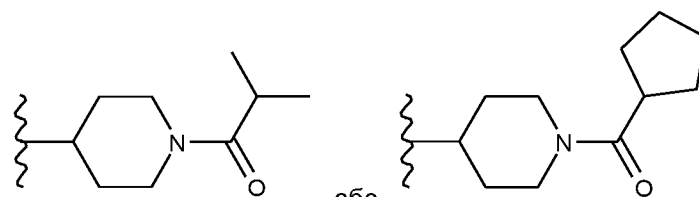
5





та

5



6. Сполука за п. 4, в якій W є

або

7. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що містить

- 3-ціано-N-(3-(1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл)-1-метил-1H-індол-5-іл)бензамід;
- 3-ціано-N-(1-метил-3-(1-(3-метилбутаноїл)піперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл)бензамід;
- 10 3-ціано-N-(3-(1-((2S,3S)-2-гідрокси-3-метилпентаноїл)піперидин-4-іл)-1-метил-1H-індол-5-іл)бензамід;
- 3-ціано-N-(3-(1-((2S)-2-гідрокси-4-метилпентаноїл)піперидин-4-іл)-1-метил-1H-індол-5-іл)бензамід;
- 15 3-ціано-N-(3-{1-[(цис-4-гідроксицикогексил)карбоніл]піперидин-4-іл}-1-метил-1H-індол-5-іл)бензамід;
- 4-ціано-N-(3-(1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл)-1-метил-1H-індол-5-іл)піридин-2-карбоксамід;
- 4-ціано-N-{3-[1-(цикогексилкарбоніл)піперидин-4-іл]-1-метил-1H-індол-5-іл}піридин-2-карбоксамід;
- 20 4-ціано-N-(3-{1-[(3,3-дифлуорциклопентил)карбоніл]піперидин-4-іл}-1-метил-1H-індол-5-іл)піридин-2-карбоксамід;

- 4-ціано-N-(3-{1-[(3,3-дифлуорциклобутил)карбоніл]піперидин-4-іл}-1-метил-1H-індол-5-іл)піридин-2-карбоксамід;  
4-ціано-N-(1-метил-3-{1-[(5-метилізоксазол-3-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-1H-індол-5-іл)піридин-2-карбоксамід;
- 5 4-ціано-N-(1-метил-3-{1-[(1-метил-1H-піразол-5-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-1H-індол-5-іл)піридин-2-карбоксамід;  
4-ціано-N-{1-метил-3-[1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілацетил)піперидин-4-іл]-1H-індол-5-іл}піридин-2-карбоксамід;
- 10 4-ціано-N-[3-(1-[(1S\*,2R\*)-2-гідроксициклопентил]карбоніл)піперидин-4-іл]-1-метил-1H-індол-5-іл)піридин-2-карбоксамід;  
4-ціано-N-(1-метил-3-{1-[(4-метил-1,3-оксазол-5-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-1H-індол-5-іл)піридин-2-карбоксамід;  
4-ціано-N-{1-метил-3-[1-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-1H-індол-5-іл}піридин-2-карбоксамід;
- 15 4-ціано-N-(1-метил-3-{1-[(5-метил-1,3-оксазол-4-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-1H-індол-5-іл)піридин-2-карбоксамід;  
4-ціано-N-{1-метил-3-[1-(1,3-тіазол-4-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-1H-індол-5-іл}піридин-2-карбоксамід;
- 20 4-ціано-N-{1-метил-3-[1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-1H-індол-5-іл}піридин-2-карбоксамід;  
4-ціано-N-{1-метил-3-[1-(піримідин-4-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-1H-індол-5-іл}піридин-2-карбоксамід;  
4-ціано-N-(3-{1-[(6-гідроксипіридин-2-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-1-метил-1H-індол-5-іл)піридин-2-карбоксамід;
- 25 4-ціано-N-{3-[1-(3-гідрокси-2,2-диметилпропаноїл)піперидин-4-іл]-1-метил-1H-індол-5-іл}піридин-2-карбоксамід;  
4-ціано-N-{1-метил-3-[1-(3,3,3-трифлуор-2-гідроксипропаноїл)піперидин-4-іл]-1H-індол-5-іл}піридин-2-карбоксамід;
- 30 4-ціано-N-{1-метил-3-[1-(піримідин-2-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-1H-індол-5-іл}піридин-2-карбоксамід;  
4-ціано-N-{1-метил-3-[1-(тетрагідрофуран-2-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-1H-індол-5-іл}піридин-2-карбоксамід;  
4-ціано-N-{1-метил-3-[1-(піразин-2-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-1H-індол-5-іл}піридин-2-карбоксамід;
- 35 4-ціано-N-(3-{1-[(транс-4-гідроксицикогексил)карбоніл]піперидин-4-іл}-1-метил-1H-індол-5-іл)піридин-2-карбоксамід;  
4-ціано-N-{3-[1-(2-гідрокси-3-метилбутаноїл)піперидин-4-іл]-1-метил-1H-індол-5-іл}піридин-2-карбоксамід;
- 40 4-ціано-N-(3-{1-[(цис-4-гідроксицикогексил)карбоніл]піперидин-4-іл}-1-метил-1H-індол-5-іл)піридин-2-карбоксамід;  
4-ціано-N-{1-метил-3-[1-(4,4,4-трифлуорбутаноїл)піперидин-4-іл]-1H-індол-5-іл}піридин-2-карбоксамід;  
N-{3-[1-(біцикло[1.1.1]пент-1-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-1-метил-1H-індол-5-іл}-4-ціанопіридин-2-карбоксамід;
- 45 4-ціано-N-(3-{1-[(2,2-дифлуорциклопропіл)карбоніл]піперидин-4-іл}-1-метил-1H-індол-5-іл)піридин-2-карбоксамід;  
4-ціано-N-{3-[1-(циклопропілацетил)піперидин-4-іл]-1-метил-1H-індол-5-іл}піридин-2-карбоксамід;
- 50 4-ціано-N-{3-[1-(метоксіяцетил)піперидин-4-іл]-1-метил-1H-індол-5-іл}піридин-2-карбоксамід;  
4-ціано-N-{1-метил-3-[1-(3,3,3-трифлуорпропаноїл)піперидин-4-іл]-1H-індол-5-іл}піридин-2-карбоксамід;
- 55 4-ціано-N-(3-(1-(циклопентанкарбоніл)піперидин-4-іл)-1-етил-1H-індол-5-іл)піколінамід;  
3-ціано-N-(3-(1-(циклопентанкарбоніл)піперидин-4-іл)-1,4-диметил-1H-індол-5-іл)бензамід;  
(R)-3-ціано-N-(1,4-диметил-3-(1-(4,4,4-трифлуор-3-гідроксибутаноїл)піперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл)бензамід та  
(R)-3-ціано-N-(1-метил-3-(1-(4,4,4-трифлуор-3-гідроксибутаноїл)піперидин-4-іл)-1H-індол-5-іл)бензамід  
або їх фармацевтично прийнятні солі.

8. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-7 або її фармацевтично прийнятну сіль, змішану з фармацевтично прийнятним носієм, наповнювачем або розріджувачем.

---

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

---

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601