

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

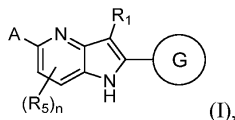
(11) **041852**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- (45) Дата публикации и выдачи патента
2022.12.08
- (21) Номер заявки
202091484
- (22) Дата подачи заявки
2018.12.17
- (51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(54) 4-АЗАИНДОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

- (31) **62/599,875**
- (32) **2017.12.18**
- (33) **US**
- (43) **2021.03.25**
- (86) **PCT/US2018/065908**
- (87) **WO 2019/125977 2019.06.27**
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)**
- (72) Изобретатель:
**Дикман Аларик Дж., Додд
Дхармпал С., Муссари Кристофер П.,
Шервуд Тревор С., Уитли Брайан К.,
Гилмор Джон Л. (US), Кумар
Сриканта Ратна, Пасуноори
Лаксман, Сринивас Питани Веера
Венката, Дурайсами Сринивасан
Кунчитапатам, Хегжде Субраманиа,
Ануmula Рушит Кумар (IN)**
- (74) Представитель:
Угрюмов В.М., Гизатуллин Ш.Ф. (RU)
- (56) **WO-A2-2013181579
EP-A1-2738172
WO-A1-2018026620
WO-A1-2018049089**

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



или его фармацевтической приемлемые соли, где G, A, R₁, R₅ и n определены в настоящем описании. Также раскрыты фармацевтические композиции для лечения заболевания, выбранного из аутоиммунного заболевания или хронического воспалительного заболевания, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель. Кроме того, раскрыты применения соединений формулы (I) для лечения заболевания, выбранного из аутоиммунного заболевания или хронического воспалительного заболевания. Настоящие соединения и фармацевтические композиции применимы в качестве ингибиторов передачи сигналов через Toll-подобные рецепторы 7, 8 или 9.

B1**041852****041852****B1**

Ссылка на родственную заявку

По настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/599875, поданной 18 декабря 2017 г., которая включена в настоящий документ во всем объеме.

Предпосылки настоящего изобретения

Настоящее изобретение в целом относится к 4-азаиндольным соединениям, пригодным в качестве ингибиторов передачи сигналов с участием Toll-подобного рецептора 7, 8 или 9 (TLR7, TLR8, TLR9) или их комбинаций. Настоящее изобретение относится к 4-азаиндольным соединениям, композициям, содержащим такие соединения, и способам их применения. Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение по настоящему изобретению, которые можно применять для лечения патологических состояний, связанных с модуляцией TLR, таких как воспалительные и аутоиммунные заболевания, и к способам ингибирования активности TLR у млекопитающего.

Представители семейства рецепторов Toll/IL-1 являются важными регуляторами воспаления и резистентности хозяина. Семейство Toll-подобных рецепторов распознает молекулярные паттерны инфекционных организмов, в том числе бактерий, грибов, паразитов и вирусов (обзор см. Kawai T. et al., *Nature Immunol*, 11:373-384 (2010)). Связывание лиганда с рецептором индуцирует димеризацию и рекрутинг адаптерных молекул к консервативному цитоплазматическому мотиву в рецепторе, называемом доменом рецептора Toll/IL-1 (TIR), за исключением TLR3, все TLR рекрутируют адаптерную молекулу MyD88. Представители семейства рецепторов IL-1 также содержат цитоплазматический мотив TIR и рекрутируют MyD88 при связывании с лигандом (обзор см. Sims J.E. et al., *Nature Rev. Immunol*, 10:89-102 (2010)).

Toll-подобные рецепторы (TLR) представляют собой семейство эволюционно консервативных трансмембранных рецепторов врожденного иммунитета, которые задействованы в первой линии обороны. В качестве рецепторов распознавания образов TLR защищают от чужеродных молекул, активируемых связанными с патогеном молекулярными паттернами (PAMP), или от поврежденной ткани, активируемой связанными с опасностью молекулярными паттернами (DAMP). Всего было выявлено 13 представителей семейства TLR, 10 из которых у человека, покрывающих либо поверхность клетки, либо эндосомный компартмент. TLR7-9 входят в число рецепторов, которые расположены в эндосомном компартменте и ответственны за ответную реакцию на одноцепочечную РНК (TLR7 и TLR8) или метилированную одноцепочечную ДНК, содержащую цитозин-фосфат-гуаниновые (CpG) мотивы (TLR9).

Активация TLR7/8/9 может инициировать ряд воспалительных реакций (выработку цитокинов, активацию В-клеток и выработку IgG, реакцию с участием интерферона I типа). В случае аутоиммунных нарушений aberrantная длительная активация TLR7/8/9 приводит к ухудшению болезненных состояний. Тогда как было показано, что сверхэкспрессия TLR7 у мышей обостряет аутоиммунное заболевание, было обнаружено, что нокаут TLR7 у мышей защищает от развития заболевания склонных к заболеванию волчанкой MRL/lpr мышей. При двойном нокауте TLR7 и 9 наблюдали дополнительную усиленную защиту.

Поскольку лечение, предусматривающее модуляцию цитокинов, выработки IFN и активности В-клеток, может давать полезный эффект при многих патологических состояниях, сразу становится очевидным, что новые соединения, способные модулировать TLR7, и/или TLR8, и/или TLR9, и способы применения таких соединений могут давать существенные терапевтические преимущества для широкого спектра пациентов.

Настоящее изобретение относится к новому классу 4-азаиндольных соединений, которые, как было обнаружено, являются эффективными ингибиторами передачи сигналов с участием TLR7/8/9. Данные соединения предусмотрены как пригодные в качестве фармацевтических препаратов с требуемой стабильностью, биодоступностью, терапевтическим индексом и значениями токсичности, которые важны для возможности их применения в качестве лекарственных средств.

Краткое раскрытие изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), которые применимы в качестве ингибиторов передачи сигналов через Toll-подобный рецептор 7, 8 или 9 и применимы для лечения пролиферативных заболеваний, аллергических заболеваний, аутоиммунных заболеваний и воспалительных заболеваний, или их фармацевтически приемлемым солям.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения пролиферативных, метаболических, аллергических, аутоиммунных и воспалительных заболеваний, предусматривающему введение нуждающемуся в таком лечении хозяину терапевтически

эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемых солей.

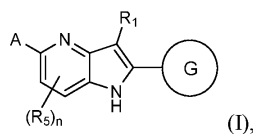
Настоящее изобретение также относится к способам и промежуточным соединениям для получения соединений формулы (I), включая в себя их соли.

Настоящее изобретение также относится по меньшей мере к одному из соединений формулы (I) или их солям для применения для лечения заболевания, выбранного из аутоиммунного заболевания или хронического воспалительного заболевания.

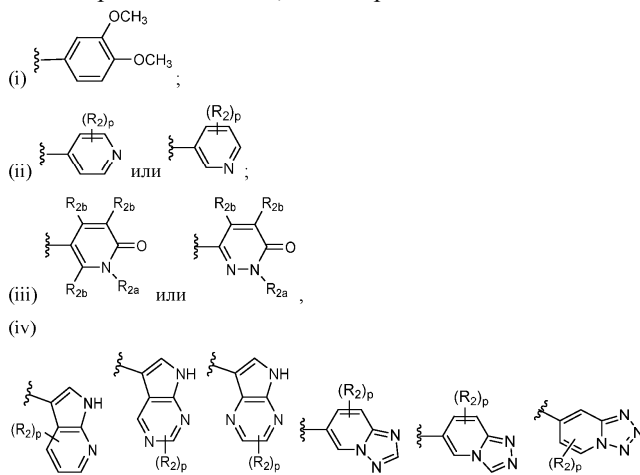
Эти и другие особенности настоящего изобретения будут изложены в расширенной форме, поскольку раскрытие представлено далее.

Подробное описание изобретения

Первый аспект настоящего изобретения относится по меньшей мере к одному соединению формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где G представляет собой



A представляет собой:

(i) $-OR_6$ или $-O(CR_xR_x)_{1-2}-R_6$;

(ii) $-NR_7R_8$;

(iii) $-C(O)NR_9R_{10}$;

(iv) $-CH_2CH_2R_{11}$;

(v) $-CR_xR_{12}R_{13}$, где R_{12} и R_{13} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, выбранную из азетидинила, C_{3-6} циклоалкила, морфолинила или пиперидинила, каждый замещен от нуля до 3 R_{12a} ;

(vi) пирозолил, замещенный от нуля до 1 R_{14a} ;

R_1 представляет собой $-CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$;

каждый R_2 независимо представляет собой Cl, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$ или $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$;

R_{2a} представляет собой C_{1-6} алкил;

R_{2b} представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

R_5 представляет собой F или C_{1-3} алкил;

R_6 представляет собой

(i) $-CH_3$; или

(ii) азетидинил, циклогексил или пиперидинил, каждый замещен от нуля до 2 R_{6a} ;

каждый R_{6a} независимо представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$ или тетрагидропиранил;

R_7 и R_8 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из азетидинила, diazepанила, diazasпиро[3.5]нонанила, пиперазинонила, пиперазинила, пиперидинила и пирролидинила, причем указанное гетероциклическое кольцо замещено от нуля до 1 R_{7b} и от нуля до 2 R_{7c} ;

R_{7b} представляет собой:

(a) $-NR_xR_x$, C_{1-6} алкил, C_{2-3} фторалкил, C_{1-4} гидроксиалкил, C_{1-2} цианоалкил, $-CHR_xCH_2OCH_3$, $-CH_2C(O)NR_xR_x$, $-CH_2CH_2C(O)NR_xR_x$, $-(CH_2)_{2-3}S(O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2NHS(O)_2CH_3$, $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NH(CH_2CN)$, $-N(CH_2CN)_2$, $-NR_xCH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-NR_xC(O)CH_2N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2CH_2S(O)_2CH_3)$, $-N(CH_2C(O)N(CH_3)_2)_2$, $-S(O)_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2NR_xR_x$, $-C(O)CH_2N(CD_3)_2$, $-C(O)CD_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CD_2N(CD_3)_2$, $-C(O)CH_2NH(CH(CH_3)_2)$, $-C(O)CH_2NH(CH_2CH_2OCH_3)$, $-C(O)CH_2NH(CH_2CH_2OH)$, $-CH_2$ (циклопропил), $-CH_2$ (метилоксетанил), $-CH_2$ (тетрагидрофуранил), $-CH_2$ (метилтриазилил), $-CH_2CH_2$ (морфолинил), $-NR_x$ (циклобутил), $-NR_x$ (оксетанил), $-NR_x$ (пиримидинил),

$-NR_x$ (тетрагидрогшранил), $-NHCH_2$ (метилсульфонилциклопропил), $-NHCH_2$ (метилоксетанил), $-NHCH_2$ (метоксипиримидинил), $-C(O)CH_2NH$ (циклобутил), $-N(CH_2$ (диметоксипиримидинил))₂, $-N(CH_2$ (метоксипиримидинил))₂, $-N(CH_2$ (триазолил))₂, $-N(CH_2$ (метилтриазолил))₂, $-N(CH_3)CH_2$ (циклопропил), $-N(CH_3)CH_2$ (метилпиразолил), $-N(CH_3)CH_2$ (пиримидинил), $-N(CH_3)CH_2$ (метилпиримидинил), $-N(CH_3)CH_2$ (диметоксипиримидинил), $-N(CH_3)CH_2$ (метоксипиримидинил), $-N(CH_3)CH_2$ (тиадиазолил), $-N(CH_3)CH_2$ (метилтриазолил), $-NH(CH_2$ (метилпиримидинил))₂, $-NH(CH_2$ (тиадиазолил), $-C(O)CH_2$ (азетидинил), $-C(O)CH_2$ (морфолинил), $-C(O)CH_2$ (гидроксипиперидинил), $-C(O)CH_2$ (пирролидинил) или $-C(O)CH_2NHCH_2$ (циклопропил); или

(b) циклобутил, циклогексил, диоксотиморфолинил, оксетанил, пиперазинил, пиперидинил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил, каждый замещен от нуля до 1 R_{8a} и от нуля до 3 R_{8b} ;

каждый R_{7c} независимо представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2CN$;

R_{8a} представляет собой $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OCH_3$, $-CH_2$ (циклопропил), $-CH_2$ (метилфенил), $-(CH_2)_{2-3}$ (пирролидинил), $-CH_2$ (метилпиразолил), $-CH_2$ (тиофенил), $-NR_xR_x$, циклопентил, метилпиперидинил или пиридинил;

каждый R_{8b} независимо представляет собой $-CH_3$;

R_9 представляет собой $-CH_2CH_2CF_3$ или $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$;

R_{10} представляет собой H или C_{1-2} алкил;

или R_9 и R_{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из пиперидинила, замещенного $-C(O)CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$;

R_{11} представляет собой азетидинил или пиперидинил, каждый замещен заместителями в количестве от нуля до 1, выбранными из галогена, $-CH_2$ (метилоксетанил), $-CH_2$ (триазолил), $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ и и оксетанила;

каждый R_{12a} независимо представляет собой $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CN$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(O)NH(CH_3)$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-C(CH_3)_2CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-NR_xR_y$, $-NR_xCH_2NR_xR_x$, $-NR_x(CH_2CHF_2)$, $-N(R_x)(CH_2CH_2CF_3)$, $-NR_x(CH_2CH_2OCH_3)$, $-NR_x(C_{1-2}$ цианоалкил), $-NR_x(CH_2CH_2OH)$, $-N(CH_2CH_2OH)(CH_2C(O)N(CH_3)_2)$, $-N(CH_2CH_2OH)(CH_2CH_2S(O)_2CH_3)$, $-N(CH_2CH_2S(O)_2CH_3)_2$, $-NR_xCH_2CR_xR_xS(O)_2CH_3$, $-NR_xCH_2CH_2S(O)_2CF_3$, $-NR_xCH_2CH_2S(O)_2NH_2$, $-NR_xC(O)CH_3$, $-NR_xC(O)CH_2N(CH_3)_2$, $-NR_x(CR_xR_xC(O)NR_xR_x)$, $-NHCH_2C(O)NR_x(C(CH_3)_3)$, $-NR_x(CR_xR_xC(O)CH_2NR_xR_x)$, $-NH(CH_2C(O)N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3)$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)(CH_2C(O)N(CH_3)_2)$, $-N(CH_2CH_3)(CH_2CH_2S(O)_2CH_3)$, $-N(CH_2CN)_2$, $-N(CH_2CN)(CH_2C(O)N(CH_3)_2)$, $-N(CH_2CN)(CH_2CH_2S(O)_2CH_3)$, $-N(CH_2C(O)NR_xR_x)_2$, $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, R_{12b} , $-CH_2R_{12b}$, $-NR_xR_{12b}$, $-N$ (циклопропил) R_{12b} , $-NR_xCHR_xR_{12b}$, $-NHC(O)R_{12b}$, $-NHCR_xR_xC(O)R_{12b}$, $-N(CH_2CH_3)(CH_2R_{12b})$, $-N(CH_2CH_2OH)R_{12b}$, $-N(CH_2CH_2OH)(CH_2R_{12b})$, $-N(CH_2CN)R_{12b}$, $-N(CH_2CN)(CH_2R_{12b})$ или $-N(CH_2$ (метилоксетанил))₂; или

два R_{12a} и атом углерода, к которому они присоединены, образуют $C=O$;

R_{12b} представляет собой азаспиро[3.5]нонанил, азетидинил, циклопропил, циклопентил, диоксотетрагидротифуранил, диоксидотетрагидротифуранил, диоксотиаазаспиро[3.3]гептанил, морфолинил, оксаазаспиро[3.3]гептанил, оксазолил, оксетанил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, пиразинопил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пирролидинонил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или триазолил, каждый замещен заместителями в количестве от нуля до 4, независимо выбранными из F, $-CN$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, C_{1-2} цианоалкила, $-OCH_3$, $-CH_2C(O)NH(CH_3)$, $-C(O)NR_xR_x$, $-S(O)_2CH_3$ и $-CH_2S(O)_2CH_3$;

R_{14a} представляет собой пиперидинил или $-CH_2CH_2$ (морфолинил);

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

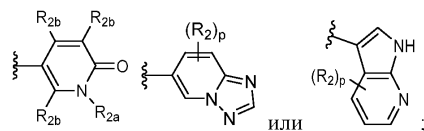
R_y представляет собой H или C_{1-6} алкил;

n представляет собой ноль или 1 и

r представляет собой ноль, 1, 2 или 3.

Второй вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где

G представляет собой



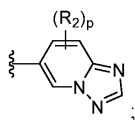
и

A представляет собой $-CR_xR_{12}R_{13}$, где R_{12} и R_{13} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, выбранную из азетидинила, C_{4-6} циклоалкила или пиперидинила, каждый замещен от нуля до 3 R_{12a} ;

где R_{2a} , R_{2b} , R_2 , R_{12a} и r имеют указанные в п.1 значения.

Третий вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где

G представляет собой



A представляет собой $-CR_xR_{12}R_{13}$, где R_{12} и R_{13} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, выбранную из циклопентила и циклогексила, каждый замещен от нуля до 1 R_{12a} ;

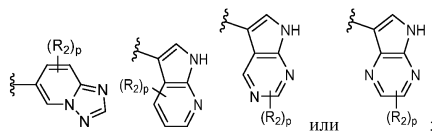
R_1 представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;

R_{12a} представляет собой $-\text{NR}_x\text{R}_y$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{CHF}_2)$, $-\text{N}(\text{R}_x)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3)$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$, $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-2}\text{цианоалкил})$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x)$, $-\text{CH}_2\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{R}_{12b}$ или $-\text{NR}_x\text{CHR}_x\text{R}_{12b}$; и

R_{12b} представляет собой циклопропил, циклопентил, диоксотетрагидротиофуранил, диоксидотетрагидротиопиранил, морфолинил, оксазаспиро[3.3]гептанил, оксазол, оксетанил, фенил, пиперидинил, пиазинил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пирролидинонил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или триазолил, каждый замещен заместителями в количестве от нуля до 4, независимо выбранными из F, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, C_{1-2} цианоалкила, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ и $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$;

где R_2 , R_x , R_{12} , R_{13} и R_y имеют указанные в п.1 значения.

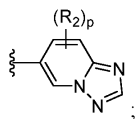
Четвертый вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где G представляет собой:



и

A представляет собой $-\text{NR}_7\text{R}_8$, где R_2 , R_7 , R_8 и r имеют указанные в п.1 значения.

Пятый вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где G представляет собой

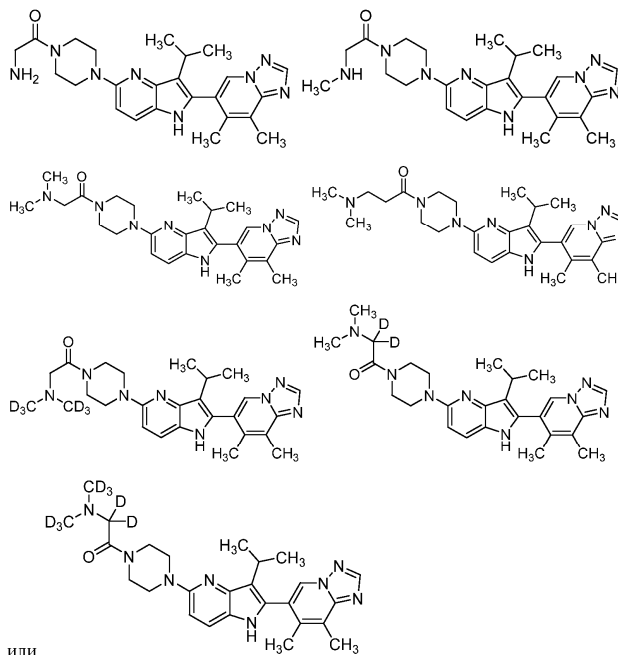


R_1 представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ и

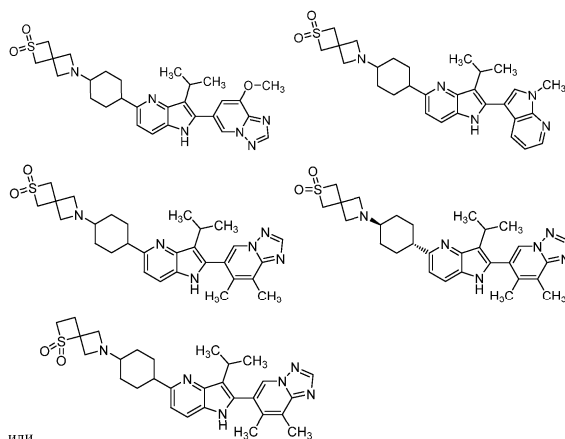
A представляет собой пиперазинил; где

R_2 и r имеют указанные в п.1 значения.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где соединение представляет собой

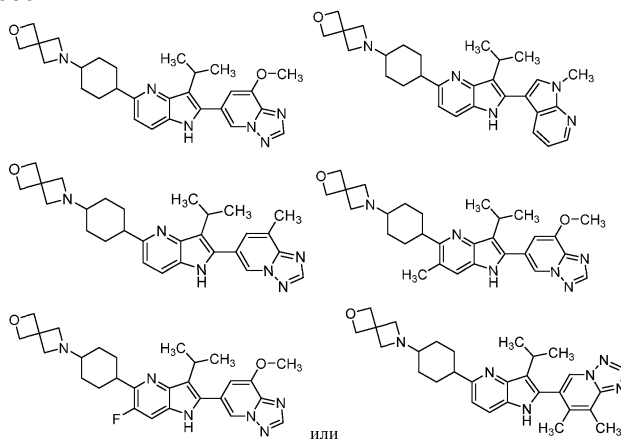


Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где соединение представляет собой



или

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где указанное соединение представляет собой



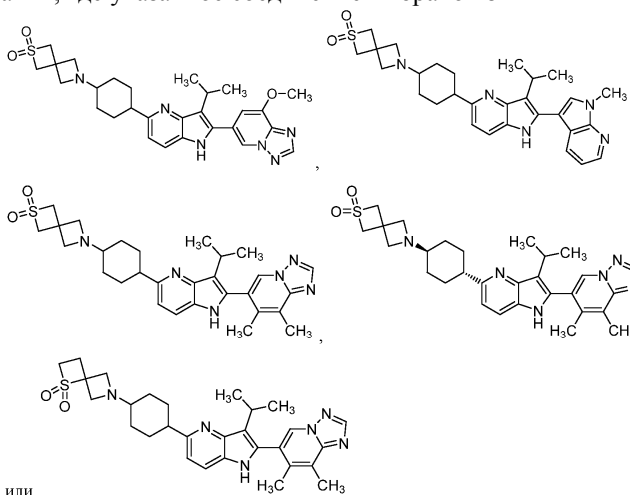
или

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), его N-оксиду или соли, где указанное соединение выбрано из соединений примеров 1-1078.

Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции для лечения заболевания, выбранного из аутоиммунного заболевания или хронического воспалительного заболевания, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

Один вариант осуществления относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболевания, выбранного из аутоиммунного заболевания или хронического воспалительного заболевания. Причем указанное аутоиммунное заболевание или хроническое воспалительное заболевание выбрано из системной красной волчанки (SLE), ревматоидного артрита, рассеянного склероза (MS) и синдрома Шегрена.

Один вариант осуществления относится к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболевания, выбранного из аутоиммунного заболевания или хронического воспалительного заболевания, где указанное соединение выбрано из



или

Настоящее изобретение может быть осуществлено в других конкретных формах без отклонения от

его сущности или основных признаков. Настоящее изобретение охватывает все отмеченные комбинации аспектов и/или вариантов осуществления по настоящему изобретению. Является понятным, что любые и все варианты осуществления настоящего изобретения могут быть взяты в сочетании с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. Также является понятным, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления предназначен для объединения с любым или всеми другими элементами любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

Определения

Признаки и преимущества настоящего изобретения могут быть более понятны специалистам настоящей области техники после прочтения следующего подробного описания. Учитывалось, что определенные признаки настоящего изобретения, которые в целях наглядности описаны выше и ниже в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть объединены с образованием одного варианта осуществления. В свою очередь различные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть объединены с образованием их подкомбинаций. Подразумевалось, что варианты осуществления, определенные в настоящем описании как приводимые в качестве примера или предпочтительные, являются иллюстративными и не ограничивающими.

Если в настоящем описании конкретно не отмечено иное, ссылки, сделанные в форме единственного числа, также могут включать в себя множественное число. Например, формы единственного числа могут относиться или к одному, или к одному или нескольким.

Используемое в настоящем описании выражение "соединения" относится по меньшей мере к одному соединению. Например, соединение формулы (I) включает в себя соединение формулы (I) и два или более соединений формулы (I).

Если не отмечено иное, предполагается, что любой гетероатом с ненасыщенной валентностью содержит атомы водорода в количестве, достаточном для насыщения валентностей.

Определения, излагаемые в настоящем документе, обладают преимуществом над определениями, изложенными в любом патенте, патентной заявке и/или опубликованной патентной заявке, которые включены в настоящее описание посредством ссылки.

Ниже изложены определения различных терминов, используемых для описания настоящего изобретения. Эти определения относятся к терминам, поскольку они используются по всему описанию (если они иным образом не ограничены в конкретных случаях) или отдельно, или как часть большей группы.

По всему описанию группы и их заместители могут быть выбраны специалистом настоящей области техники с получением стабильных фрагментов и соединений.

Согласно используемому в настоящей области техники условному обозначению



использовали в структурных формулах настоящего описания для обозначения связи, которая является точкой присоединения фрагмента или заместителя к ядру или основной структуре.

Используемые в настоящем описании термины "галоген" и "галоген" относятся к F, Cl, Br и I.

Термин "циано" относится к группе -CN.

Термин "амино" относится к группе -NH₂.

Термин "оксо" относится к группе =O.

Используемый в настоящем описании термин "алкил" относится к насыщенным алифатическим углеводородным группам как с разветвленной, так и неразветвленной цепью, содержащим, например, от 1 до 12 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода и от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают в себя без ограничения метил (Me), этил (Et), пропил (например, n-пропил и изопропил), бутил (например, n-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил) и пентил (например, n-пентил, изопентил, неопентил), n-гексил, 2-метилпентил, 2-этилбутил, 3-метилпентил и 4-метилпентил. Если числа стоят в нижнем индексе после символа "C", нижний индекс более конкретно означает число атомов углерода, которое конкретная группа может содержать. Например, "C₁₋₆алкил" означает алкильные группы с неразветвленной и разветвленной цепью с атомами углерода в количестве от одного до шести.

Подразумевается, что используемый в настоящем описании термин "фторалкил" включает насыщенные алифатические углеводородные группы как с разветвленной, так и неразветвленной цепью, замещенные одним или несколькими атомами фтора. Например, подразумевается, что "C₁₋₄фторалкил" включает в себя C₁, C₂, C₃ и C₄ алкильные группы, замещенные одним или несколькими атомами фтора. Иллюстративные примеры фторалкильных групп включают без ограничения -CF₃ и -CH₂CF₃.

Термин "цианоалкил" включает насыщенные алкильные группы с разветвленной и неразветвленной цепью, замещенные одной или несколькими цианогруппами. Например, "цианоалкил" включает в себя -CH₂CN, -CH₂CH₂CN и C₁₋₄цианоалкил.

Термин "аминоалкил" включает насыщенные алкильные группы как с разветвленной, так и неразветвленной цепью, замещенные одной или несколькими аминными группами. Например, "аминоалкил" включает в себя -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂ и C₁₋₄аминоалкил.

Термин "гидроксиалкил" включает насыщенные алкильные группы как с разветвленной, так и с неразветвленной цепью, замещенные одной или несколькими гидроксильными группами. Например, "гидроксиалкил" включает в себя $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ и C_{1-4} гидроксиалкил.

Термин "гидроксифторалкил" включает в себя насыщенные алкильные группы с разветвленной и неразветвленной цепью с одной или несколькими гидроксильными группами и один или несколько атомов фтора. Например, "гидроксифторалкил" включает в себя $-\text{CHFCH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CHF}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ и C_{1-4} гидроксифторалкил.

Используемый в настоящем описании термин "циклоалкил" относится к группе, полученной из неароматической моноциклической или полициклической углеводородной молекулы путем удаления одного атома водорода от атома углерода насыщенного кольца. Иллюстративные примеры циклоалкильных групп включают без ограничения циклопропил, циклопентил и циклогексил. Если числа в индексе стоят после символа "С", то индекс означает более конкретно число атомов углерода, которое может содержать конкретная циклоалкильная группа. Например, " C_3 - C_6 -циклоалкил" означает циклоалкильные группы с атомами углерода в количестве от трех до шести.

Используемый в настоящем описании термин "алкокси" относится к алкильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода, например, метоксигруппе ($-\text{OCH}_3$). Например, " C_{1-3} алкокси" означает алкоксигруппы с атомами углерода в количестве от одного до трех.

Используемый в настоящем описании термин "алкоксиалкил" относится к алкоксигруппе, присоединенной через свой атом кислорода к алкильной группе, которая присоединена к исходному молекулярному фрагменту, например, метоксиметоксигруппа ($-\text{CH}_2\text{OCH}_3$). Например, " C_{2-4} алкоксиалкил" означает алкоксиалкильные группы с двумя-четырьмя атомами углерода, такие как $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

Используемое в настоящем описании выражение "фармацевтически приемлемый" относится к таким соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые по результатам тщательной медицинской оценки подходят для применения при контакте с тканями людей и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений в соответствии с приемлемым соотношением польза/риск.

Соединения формулы (I) могут быть обеспечены в виде аморфных твердых тел или кристаллических твердых тел. Лиофилизация может быть использована для получения соединений формулы (I) в виде аморфных твердых тел.

Кроме того, следует понимать, что сольваты (например, гидраты) соединений формулы (I) также находятся в пределах объема настоящего изобретения. Термин "сольват" означает физическую ассоциацию соединения формулы (I) с одной или несколькими молекулами растворителя, органического или неорганического. Такая физическая ассоциация включает в себя водородную связь. В определенных случаях сольват может быть выделен, например, если одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого тела. "Сольват" охватывает и жидкофазные, и отдельные сольваты. Приводимые в качестве примера сольваты включают в себя гидраты, этаноляты, метаноляты, изопропаноляты, ацетонитриловые сольваты и этилацетатные сольваты.

Способы сольватации известны из области техники.

Различные формы пролекарств хорошо известны из области техники и описаны в:

- The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996);
- Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- A Textbook of Drug Design and Development, P. Krosggaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113 - 191 (Harwood Academic Publishers, 1991); и
- Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa and Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).

Кроме того, соединения формулы (I) после их получения могут быть выделены и очищены с получением композиции, содержащей количество, по массе эквивалентное или более чем 99%, соединения формулы (I) ("в основном чистое"), которую затем использовали или составляли, как описано в настоящем изобретении. Такие "в основном чистые" соединения формулы (I) также рассматривали в настоящем описании как часть настоящего изобретения.

Подразумевается, что "стабильное соединение" и "стабильная структура" обозначают соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы сохраняться после выделения до приемлемой степени чистоты из реакционной смеси и последующего включения в состав эффективного терапевтического средства. Подразумевается, что в настоящем изобретении осуществлены стабильные соединения.

Подразумевается, что "терапевтически эффективное количество" включает в себя количество отдельного соединения по настоящему изобретению или количество комбинации заявленных соединений или количество соединения по настоящему изобретению в комбинации с другими активными ингредиентами, которые эффективно действуют в качестве ингибитора по отношению к TLR7/8/9, или эффективны для лечения или профилактики аутоиммунных и/или воспалительных болезненных состояний, таких как SLE, IBD, рассеянный склероз (MS), синдром Шегрена и ревматоидный артрит.

Используемый в настоящем документе термин "процесс лечения" или "лечение" означает лечение болезненного состояния у млекопитающего, в частности, у человека, и предусматривает: (а) предупреждение возникновения болезненного состояния у млекопитающего, в частности, если такое млекопитающее предрасположено к болезненному состоянию, но еще не диагностировано его наличие; (b) ингибирование болезненного состояния, т.е., прекращение его развития; и/или (с) облегчение болезненного состояния, т.е., обеспечение регрессии болезненного состояния.

Предусмотрено, что соединения по настоящему изобретению включают в себя все изотопы атомов, встречающихся в данных соединениях. Изотопы включают в себя такие атомы, которые имеют то же атомное число, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают в себя дейтерий (D) и тритий (T). Изотопы углерода включают в себя ^{13}C и ^{14}C . Меченые изотопами соединения по настоящему изобретению, как правило, могут быть получены традиционными методиками, известными специалистам настоящей области техники, или способами, аналогичными описываемым в настоящем документе, с использованием приемлемого меченного изотопами реагента вместо немеченого реагента, используемого в противном случае. Например, метил ($-\text{CH}_3$) также включает в себя группы дейтерированного метила, такие как $-\text{CD}_3$.

Полезность

Человеческая иммунная система эволюционирует с целью защиты организма от микроорганизмов, вирусов и паразитов, которые могут вызвать инфекцию, заболевание или смерть. Сложные регуляторные механизмы обеспечивают, чтобы различные клеточные компоненты иммунной системы целенаправленным образом обезвреживали чужеродные вещества или организмы, не нанося при этом необратимого или значительного ущерба индивидууму. Хотя иницирующие факторы в настоящее время не полностью изучены, при аутоиммунных болезненных состояниях иммунная система направляет свою воспалительную реакцию на целевые органы у пораженного индивидуума. Различные аутоиммунные заболевания обычно характеризуются преобладающим или первоначальным поражением целевого органа или целевых тканей, таких как сустав при ревматоидном артрите, щитовидная железа при аутоиммунном тиреоидите, центральная нервная система при рассеянном склерозе, поджелудочная железа при сахарном диабете I типа и кишечник при воспалительном заболевании кишечника.

Соединения по настоящему изобретению ингибируют передачу сигналов с участием Toll-подобного рецептора 7, или 8, или 9 (TLR7, TLR8, TLR9) или их комбинаций. Соответственно, соединения формулы (I) пригодны при лечении патологических состояний, связанных с ингибированием передачи сигналов с участием одного или нескольких из TLR7, TLR8 или TLR9. К таким патологическим состояниям относятся заболевания, связанные с рецепторами TLR7, TLR8 или TLR9, при которых уровни цитокинов модулируются вследствие внутриклеточной передачи сигналов.

В контексте настоящего документа термины "осуществление лечения" или "лечение" охватывают лечение болезненного состояния у млекопитающего, особенно у человека, и включают: (а) предупреждение или отсрочку возникновения болезненного состояния у млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее предрасположено к развитию такого болезненного состояния, но еще не было диагностировано как имеющее его; (b) подавление болезненного состояния, т.е. остановку его развития; и/или (с) достижение полного или частичного уменьшения симптомов или болезненного состояния и/или смягчения, облегчения, ослабления или излечения заболевания или нарушения и/или его симптомов.

Ввиду их активности в качестве селективных ингибиторов TLR7, TLR8 или TLR9 соединения формулы (I) пригодны при лечении заболеваний, связанных с рецепторами семейства TLR7, TLR8 или TLR9, в том числе без ограничения воспалительных заболеваний, таких как болезнь Крона, язвенный колит, астма, реакция "трансплантат против хозяина", отторжение аллотрансплантата, хроническая обструктивная болезнь легких; аутоиммунных заболеваний, таких как болезнь Грейвса, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, волчаночный нефрит, кожная волчанка, псориаз; аутовоспалительных заболеваний, в том числе криопирин-связанных периодических синдромов (CAPS), связанного с рецепторами TNF периодического синдрома (TRAPS), семейной средиземноморской лихорадки (FMF), болезни Стилла, развившейся у взрослых, ювенильного идиопатического артрита с системным началом, подагры, подагрического артрита; нарушений обмена веществ, в том числе сахарного диабета 2-го типа, атеросклероза, инфаркта миокарда; нарушений, приводящих к разрушению костной ткани, таких как заболевание, приводящее к резорбции кости, остеоартрит, остеопороз, связанное с множественной миеломой заболевание костей; пролиферативных нарушений, таких как острый миелогенный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз; ангиогенных нарушений, таких как ангиогенные нарушения, включающие солидные опухоли, неоваскуляризацию глаз и детские гемангиомы; инфекционных заболеваний, таких как сепсис, септический шок и шигеллез; нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, ишемии головного мозга или нейродегенеративное заболевание, вызванное травматическим повреждением, онкологические и вирусные заболевания, такие как метастатическая меланома, саркома Капоши, множественная миелома и ВИЧ-инфекция и ЦМВ-ретинит, СПИД соответственно.

Если конкретнее, к конкретным патологическим состояниям или заболеваниям, которые можно лечить с помощью соединений по настоящему изобретению, относятся без ограничения панкреатит (острый или хронический), астма, аллергия, респираторный дистресс-синдром у взрослых, хроническая об-

структивная болезнь легких, гломерулонефрит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, склеродермия, хронический тиреоидит, болезнь Грейвса, аутоиммунный гастрит, сахарный диабет, аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная нейтропения, тромбоцитопения, атопический дерматит, хронический активный гепатит, миастения гравис, рассеянный склероз, воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, реакция "трансплантат против хозяина", воспалительная реакция, индуцированная эндотоксином, туберкулез, атеросклероз, дегенерация мышц, кахексия, псориагический артрит, синдром Рейтера, подагра, травматический артрит, коревая краснуха, острый синовит, заболевание, связанное с Р-клетками поджелудочной железы; заболевания, характеризующиеся массивной инфильтрацией нейтрофилов; ревматоидный спондилит, подагрический артрит и другие артритные состояния, церебральная малярия, хроническое воспалительное заболевание легких, силикоз, легочный саркоидоз, заболевание, приводящее к резорбции кости, отторжения аллотрансплантата, лихорадка и миалгии из-за инфекции, кахексия, развившаяся на фоне инфекции, образование келоидов, образование рубцовой ткани, язвенный колит, лихорадка, грипп, остеопороз, остеоартрит, острый миелогенный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, метастатическая меланома, саркома Капоши, множественная миелома, сепсис, септический шок и шигеллез; болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, ишемии головного мозга или нейродегенеративное заболевание, вызванное травматическим повреждением; ангиогенные нарушения, включающие солидные опухоли, неоваскуляризацию глаз и детские гемангиомы; вирусные заболевания, включающие острый гепатит (в том числе гепатит А, гепатит В и гепатит С), ВИЧ-инфекцию и ЦМВ-ретинит, СПИД, ARC или злокачественное новообразование и герпес; инсульт, ишемия миокарда, ишемия при инсульте, сердечные приступы, гипоксия органа, гиперплазия сосудов, реперфузионное повреждение сердца и почек, тромбоз, гипертрофия сердца, тромбин-индуцированная агрегация тромбоцитов, эндотоксемия и/или синдром токсического шока, патологические состояния, связанные с простагландин-эндопероксид-синтазой-2, и пузырьчатка обыкновенная. В данный вариант осуществления включены способы лечения, при которых патологическое состояние выбрано из волчанки, в том числе волчаночного нефрита и системной красной волчанки (SLE), болезни Крона, язвенного колита, отторжения аллотрансплантата, ревматоидного артрита, псориаза, анкилозирующего спондилита, псориагического артрита и пузырьчатки обыкновенной. Также включены способы лечения, при которых патологическое состояние выбрано из ишемически-реперфузионного повреждения, в том числе ишемически-реперфузионного повреждения головного мозга, возникающего в результате инсульта, и ишемически-реперфузионного повреждения сердца, возникающего в результате инфаркта миокарда. Другим способом лечения является способ, при котором патологическое состояние представляет собой множественную миелому.

Согласно одному варианту осуществления, соединения формулы (I) пригодны при лечении рака, в том числе макроглобулинемии Вальденстрема (WM), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), кожной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы и первичной лимфомы ЦНС.

Кроме того, ингибиторы TLR7, TLR8 или TLR9 по настоящему изобретению ингибируют экспрессию индуцируемых провоспалительных белков, таких как простагландин-эндопероксид-синтаза-2 (PGHS-2), также называемая циклооксигеназой-2 (COX-2), IL-1, IL-6, IL-18, хемокины. Соответственно, к дополнительным связанным с TLR7/8/9 патологическим состояниям относятся отек, анальгезия, лихорадка и боль, такие как нервно-мышечная боль, головная боль, боль, вызванная раком, зубная боль и боль при артрите. Соединения по настоящему изобретению также можно применять для лечения ветеринарных вирусных инфекций, таких как лентивирусные инфекции, в том числе без ограничения инфекции, вызванные вирусом инфекционной анемии у лошадей; или ретровирусные инфекции, в том числе инфекции, вызванные вирусом иммунодефицита кошек, вирусом иммунодефицита крупного рогатого скота и вирусом иммунодефицита собак.

Таким образом, настоящее изобретение относится к способам лечения таких патологических состояний, предусматривающим введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его соли. "Терапевтически эффективное количество" подразумевают как включающее количество соединения по настоящему изобретению, которое при введении отдельно или в комбинации является эффективным для ингибирования аутоиммунного заболевания или хронического воспалительного заболевания.

Способы лечения патологических состояний, связанных с TLR7, TLR8 или TLR9, могут предусматривать введение соединений формулы (I) отдельно или в комбинации друг с другом и/или другими подходящими терапевтическими средствами, пригодными при лечении таких патологических состояний. Соответственно, "терапевтически эффективное количество" также подразумевают как включающее количество комбинации заявляемых соединений, которое является эффективным для ингибирования TLR7, TLR8 или TLR9 и/или лечения заболеваний, связанных с TLR7, TLR8 или TLR9.

Примеры таких других терапевтических средств включают кортикостероиды, ролипрам, кальфостин, цитокинсупрессирующие противовоспалительные лекарственные средства (CSAID), интерлейкин-10, глюкокортикоиды, салицилаты, оксид азота и другие иммунодепрессанты; ингибиторы ядерной транслокации, такие как дезоксипергуалин (DSG); нестероидные противовоспалительные лекарствен-

ные средства (NSAID), такие как ибупрофен, целекоксиб и рофекоксиб; стероиды, такие как преднизон или дексаметазон; противовирусные средства, такие как абакавир; антипролиферативные средства, такие как метотрексат, лефлуномид, FK506 (такролимус, PROGRAF®); противомалярийные средства, такие как гидроксихлорохин; цитотоксические лекарственные средства, такие как азатиоприн и циклофосфамид; ингибиторы TNF- α , такие как тенитап, антитела к TNF или растворимый рецептор TNF и рапамуцин (сиролимус или RAPAMUNE®) или их производные.

Вышеупомянутые другие терапевтические средства при их использовании в комбинации с соединениями по настоящему изобретению можно применять, например, в тех количествах, которые указаны в Physicians' Desk Reference (PDR), или в тех количествах, которые будут иным образом определены специалистом в настоящей области техники. В способах по настоящему изобретению такое другое одно или несколько терапевтических средств можно вводить до, одновременно с или после введения соединений по настоящему изобретению. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, с помощью которых можно лечить патологические состояния, связанные с рецептором TLR7/8/9, в том числе описанные выше заболевания, опосредованные рецептором семейства IL-1.

Композиции по настоящему изобретению могут содержать другие терапевтические средства, как описано выше, и могут быть введены в состав, например, с использованием общепринятых твердых или жидких носителей или разбавителей, а также фармацевтических вспомогательных соединений того типа, который является подходящим для требуемого способа введения (например, вспомогательные вещества, связующие, консерванты, стабилизаторы, ароматизаторы и т.п.) согласно таким техникам, которые хорошо известны из области техники получения фармацевтических составов.

Соответственно настоящее изобретение дополнительно включает в себя композиции, содержащие одно или несколько соединений формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель.

"Фармацевтически приемлемый носитель" относится к среде, обычно принятой в области для доставки биологически активных средств животным, в частности, млекопитающим. Фармацевтически приемлемые носители были составлены согласно множеству факторов, хорошо известных специалистам настоящей области техники. Они включают в себя без ограничения тип и природу сформулированного активного средства; субъекта, которому вводили содержащую средство композицию; предполагаемый путь введения композиции; и терапевтический признак, который лечили. Фармацевтически приемлемые носители включают в себя как водную, так и не водную жидкую среду, а также различные твердые и полутвердые лекарственные формы. Такие носители могут включать в себя некоторое количество различных ингредиентов и добавок в дополнение к активному средству, такие дополнительные ингредиенты были включены в состав по ряду причин, например, для стабилизации активного средства, связующих и т.п., хорошо известных специалистам настоящей области техники. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, включенных в их выбор, представлены в различных легко доступных источниках, таких как, например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition (1985), которые включены в настоящее описание при помощи ссылки в своей полноте.

Соединения формулы (I) могут быть введены любыми способами, подходящими для состояния, которое лечили, что может зависеть от необходимости в сайт-специфичном лечении или количестве доставляемого соединения формулы (I).

Также настоящее изобретение охватывает класс фармацевтических композиций, содержащих соединения формулы (I) и один или несколько нетоксических, фармацевтически приемлемых носителей, и/или разбавителей, и/или вспомогательных средств (совместно называемых в настоящем документе материалами "носителя") и, при необходимости, другие активные ингредиенты. Соединения формулы (I) могут быть введены любым подходящим путем, предпочтительно в форме фармацевтической композиции, выполненной с возможностью такого пути, и в дозе, эффективной для предусматриваемого лечения. Соединения и композиции в соответствии с настоящим изобретением, например, могут быть введены перорально, через слизистую или парентерально, в том числе интраваскулярно, внутривенно, внутривнутрибрюшинно, подкожно, внутримышечно и внутригрудно в составах единичного дозирования, содержащих традиционные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные средства и среды. Например, фармацевтический носитель может содержать смесь маннита или лактозы и микрокристаллической целлюлозы. Смесь может содержать дополнительные компоненты, такие как смазывающее средство, например, стеарат магния, и разрыхлитель, такой как кросповидон. Смесь носителя может быть помещена в желатиновую капсулу или спрессована в таблетку. Фармацевтическая композиция может быть введена в виде пероральной лекарственной формы или инфузии, например.

Для перорального введения фармацевтическая композиция может иметь форму, например, таблетки, капсулы, жидкой капсулы, суспензии или жидкости. Фармацевтическую композицию предпочтительно выполняют в форме единицы дозирования, содержащей определенное количество активного ингредиента. Например, фармацевтическая композиция может быть представлена в виде таблетки или капсулы, содержащей количество активного ингредиента в диапазоне от приблизительно 0,1 до 1000 мг, предпочтительно от приблизительно 0,25 до 250 мг и более предпочтительно от приблизительно 0,5 до 100 мг. Подходящая суточная доза для человека или другого млекопитающего может широко варьиро-

вать в зависимости от состояния больного и других факторов, и может быть определена с использованием рутинных способов.

Любая фармацевтическая композиция, предусматриваемая в настоящем документе, например, может быть доставлена перорально при помощи любых приемлемых и подходящих пероральных препаратов. Приводимые в качестве примера пероральные препараты включают в себя без ограничения, например, таблетки, пастилки, леденцы, водные и масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые и мягкие капсулы, жидкие капсулы, сиропы и эликсиры. Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального введения, могут быть получены согласно любым способам, известным из уровня техники для изготовления фармацевтических композиций, предназначенных для перорального введения. В целях обеспечения фармацевтических препаратов с приемлемым вкусом фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением может содержать по меньшей мере одно средство, выбранное из подсластителей, ароматизаторов, красителей, обволакивающих средств, антиоксидантов и консервантов.

Таблетка, например, может быть получена путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним нетоксическим фармацевтически приемлемым наполнителем, подходящим для изготовления таблеток. Приводимые в качестве примера наполнители включают в себя без ограничения, например, инертные разбавители, такие как, например, кальция карбонат, натрия карбонат, лактоза, кальция фосфат и натрия фосфат; гранулирующие средства и разрыхлители, такие как, например, микрокристаллическая целлюлоза, натрия кроскармеллоза, кукурузный крахмал и альгиновая кислота; связующие средства, такие как, например, крахмал, желатин, поливинилпирролидон и аравийская камедь; и смазывающие средства, такие как, например, магния стеарат, стеариновая кислота и тальк. Кроме того, таблетка может быть либо непокрытой, либо покрытой известными методиками либо для маскировки плохого привкуса неприятного на вкус лекарственного средства, либо для задержки распада и всасывания активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте с обеспечением тем самым действия активного ингредиента в течение более длительного периода. Приводимые в качестве примера растворимые в воде маскирующие вкус вещества включают в себя без ограничения гидроксипропилметилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу. Приводимые в качестве примера задерживающие время вещества включают в себя без ограничения этилцеллюлозу и ацетобутират целлюлозы.

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

Мягкие желатиновые капсулы, например, могут быть получены путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним растворимым в воде носителем, таким как, например, полиэтиленгликоль; и по меньшей мере с одной масляной средой, такой как, например, ореховое масло, жидкий парафин и оливковое масло.

Водная суспензия может быть получена, например, путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним наполнителем, подходящим для изготовления водной суспензии. Приводимые в качестве примера наполнители, подходящие для изготовления водной суспензии, включают в себя без ограничения, например, суспендирующие средства, такие как, например, натрия карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрия альгинат, альгиновая кислота, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь; диспергирующие или увлажняющие средства, такие как, например, встречающийся в природе фосфатид, например, лецитин; продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, такие как, например, полиоксиэтиленстеарат; продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, такие как, например, гептадекаэтиленоксицетанол; продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такие как, например, полиоксиэтиленсорбитмоноолеат; и продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, такие как, например, полиэтиленсорбитанмоноолеат. Водная суспензия также может содержать по меньшей мере один консервант, такой как, например, этил- и н-пропил-пара-гидроксibenзоат; по меньшей мере один краситель; по меньшей мере один ароматизатор и/или по меньшей мере один подсластитель, в том числе без ограничения, например, сахарозу, сахарин и аспартам.

Масляные суспензии, например, могут быть получены путем суспендирования по меньшей мере одного соединения формулы (I) либо в растительном масле, таком как, например, арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло и кокосовое масло; либо в минеральном масле, таком как, например, жидкий парафин. Масляная суспензия также может содержать по меньшей мере один загуститель, такой как, например, пчелиный воск, твердый парафин и цетиловый спирт. В целях обеспечения съедобной масляной суспензии могут быть добавлены в масляную суспензию по меньшей мере один из подсластителей, уже описанных в настоящем документе выше, и/или по меньшей мере один ароматизатор. Масляная суспензия дополнительно может содержать по меньшей мере один консервант, в том числе без ограничения, например, антиоксидант, такой как, например, бутилированный гидроксианизол и альфа-токоферол.

Диспергируемые порошки и гранулы, например, могут быть получены путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним диспергирующим и/или увлажняющим средством, по меньшей мере с одним суспендирующим средством и/или по меньшей мере с одним консервантом. Подходящие диспергирующие средства, увлажняющие средства и суспендирующие средства уже описаны выше. Приводимые в качестве примера консерванты включают в себя без ограничения, например, антиоксиданты, например, аскорбиновую кислоту. Кроме того, диспергируемые порошки и гранулы также могут содержать по меньшей мере один наполнитель, в том числе без ограничения, например, подсластители, ароматизаторы и красители.

Эмульсия по меньшей мере одного соединения формулы (I), например, может быть получена в виде эмульсии масло-в-воде. Масляная фаза эмульсий, содержащих соединения формулы (I), может быть составлена из известных ингредиентов известным способом. Масляная фаза может быть обеспечена с помощью без ограничения, например, растительного масла, такого как, например, оливковое масло и арахисовое масло; минерального масла, такого как, например, жидкий парафин; и их смесей. Наряду с тем, что фаза может содержать только эмульгатор, она может содержать смесь по меньшей мере одного эмульгатора с жиром или маслом или с жиром, и с маслом. Подходящие эмульгирующие средства включают в себя без ограничения, например, встречающиеся в природе фосфатиды, например соевый лецитин; сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гексита, такие как, например, сорбитанмоноолеат; и продукты конденсации неполных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как, например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Предпочтительно, гидрофильный эмульгатор включен вместе с липофильным эмульгатором, который действует как стабилизатор. Также предпочтительно включать и масло, и жир. Эмульгатор(ы) вместе со стабилизатором(ами) или без такового составляет(ют) так называемый эмульгирующий воск, и воск вместе с маслом и жиром составляет так называемую эмульгирующую мазевую основу, которая формирует масляную диспергируемую фазу составов кремов. Эмульсия также может содержать подсластитель, ароматизатор, консервант и/или антиоксидант. Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсии, подходящие для применения в составе в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя Tween 60, Span 80, цетостеариловый спирт, миритиловый спирт, глицерилмоностеарат, натрия лаурилсульфат, глицерилдистеарат отдельно или с воском, или другие вещества, хорошо известные из уровня техники.

Соединения формулы (I), например, также могут быть доставлены внутривенно, подкожно и/или внутримышечно в любой фармацевтически приемлемой и подходящей инъекционной форме. Приводимые в качестве примера инъекционные формы включают в себя без ограничения, например, стерильные водные растворы, содержащие приемлемые среды и растворители, такие как, например, вода, раствор Рингера и изотонический раствор натрия хлорида; стерильные микроэмульсии масло-в-воде и водные или масляные суспензии.

Составы для парентерального введения могут быть в форме водных или неводных изотонических стерильных инъекционных растворов или суспензий. Эти растворы и суспензии могут быть получены из стерильных порошков или гранул с использованием одного или нескольких из носителей или разбавителей, упомянутых для применения в составах для перорального введения или с использованием других подходящих диспергирующих или увлажняющих средств и суспендирующих средств. Соединения могут быть растворены в воде, полиэтиленгликоле, пропиленгликоле, этаноле, кукурузном масле, хлопковом масле, ореховом масле, кунжутном масле, бензиловом спирте, растворе натрия хлорида, трагакантовой камеди и/или в различных буферах. Другие вспомогательные средства и способы введения хорошо и широко известны в фармацевтической отрасли. Активный ингредиент также может быть введен путем инъекции в виде композиции с подходящими носителями, в том числе с солевым раствором, декстрозой или водой, или с циклодекстрином (т.е., Captisol), солюбилизацией с совместным растворителем (т.е., пропиленгликолем) или мицеллярной солюбилизацией (т.е., Tween 80).

Стерильным инъекционным препаратом также может быть стерильный инъекционный раствор или суспензия в нетоксическом парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Приемлемыми средами и растворителями, которые могут быть использованы, являются вода, раствор Рингера и изотонический раствор натрия хлорида. Кроме того, стерильные нелетучие масла традиционно используют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели может быть использовано любое легкое нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Кроме того в получении инъекционных средств находят применение жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Стерильная инъекционная микроэмульсия масло-в-воде, например, может быть получена путем 1) растворения по меньшей мере одного соединения формулы (I) в масляной фазе, такой как, например, смесь соевого масла и лецитина; 2) объединения содержащей соединения формулы (I) масляной фазы со смесью воды и глицерина и 3) обработки комбинации с образованием микроэмульсии.

Стерильная водная или масляная суспензия может быть получена согласно способам, уже известным из уровня техники. Например, стерильный водный раствор или суспензия могут быть получены с нетоксическим парентерально приемлемым разбавителем или растворителем, таким как, например, 1,3-бутандиол; а стерильная масляная суспензия может быть получена со стерильным нетоксическим прием-

лемым растворителем или суспендирующей средой, такими как, например, стерильные нелетучие масла, например, синтетические моно- или диглицериды; и жирными кислотами, такими как, например, олеиновая кислота.

Фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные средства и среды, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя без ограничения ионные обменники, оксид алюминия, алюминия стеарат, лецитин, самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственного средства (SEDDS), такие как d-альфа-токоферол полиэтиленгликоля 1000 сукцинат, поверхностно-активные вещества, используемые в фармацевтических дозированных формах, такие как Tweens, полиэтиоксилированное касторовое масло, такое как поверхностно-активное вещество CREMOPHOR (BASF), или другие подобные полимерные матрицы для доставки, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, калия сорбат, неполные глицеридные смеси насыщенных жирных кислот растительного происхождения, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, динатрия гидрофосфат, калия гидрофосфат, натрия хлорид, цинковые соли, коллоидный оксид кремния, магния трисиликат, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрия карбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилена и полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и шерстяной жир. Циклодекстрины, такие как альфа-, бета- и гамма-циклодекстрин, или химически модифицированные производные, такие как гидроксилалкилциклодекстрины, в том числе 2-и 3-гидроксипропилциклодекстрины, или другие солюбилизованные производные, также могут быть успешно использованы для улучшения доставки соединений формул, описываемых в настоящем документе.

Фармацевтически активные соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть обработаны согласно традиционным фармацевтическим способам для получения медицинских средств для введения больным, в том числе людям и другим млекопитающим. Фармацевтические композиции могут быть подвергнуты традиционным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или могут содержать традиционные вспомогательные средства, такие как консерванты, стабилизаторы, увлажняющие средства, эмульгаторы, буферы и т.п. Таблетки и пилюли могут быть, кроме того, получены с энтеросолюбильными покрытиями. Такие композиции также могут содержать вспомогательные средства, такие как увлажняющие средства, подсластители, ароматизаторы и отдушки.

Количества вводимых соединений и режим дозировки для лечения болезненного состояния соединениями и/или композициями в соответствии с настоящим изобретением зависят от ряда факторов, в том числе возраста, массы, пола, состояния здоровья субъекта, типа заболевания, тяжести заболевания, пути и частоты введения, а также конкретного используемого соединения. Таким образом, режим дозировки может широко варьировать, и может быть определен по стандартной методике с использованием стандартных способов. Может быть приемлемой суточная доза от приблизительно 0,001 до 100 мг/кг массы тела, предпочтительно от приблизительно 0,0025 до приблизительно 50 мг/кг массы тела и наиболее предпочтительно от приблизительно 0,005 до 10 мг/кг массы тела. Суточная доза может быть введена одной-четырьмя дозами в сутки. Другие схемы дозирования включают в себя одну дозу в неделю и одну дозу в двухсуточный цикл.

Для терапевтических целей активные соединения в соответствии с настоящим изобретением обычно объединяют с одним или несколькими вспомогательными средствами, приемлемыми для указанного пути введения. При пероральном введении соединения могут быть смешаны с лактозой, сахарозой, крахмальным порошком, сложными эфирами целлюлозы и алкановых кислот, алкильными сложными эфирами целлюлозы, тальком, стеариновой кислотой, магния стеаратом, магния оксидом, натриевыми и кальциевыми солями фосфорной и серной кислот, желатином, аравийской камедью, натрия альгинатом, поливинилпирролидоном и/или поливиниловым спиртом, а затем таблетированы или инкапсулированы для удобного введения. Такие капсулы или таблетки могут содержать состав контролируемого высвобождения, который может быть обеспечен в дисперсии активного соединения в гидроксипропилметилцеллюлозе.

Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением содержат по меньшей мере одно соединение формулы (I) и необязательно дополнительное средство, выбранное из какого-либо фармацевтически приемлемого носителя, вспомогательного средства и среды. Альтернативные композиции в соответствии с настоящим изобретением содержат соединение формулы (I), описываемое в настоящем документе, или его пролекарство и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное средство или среду.

Настоящее изобретение также охватывает готовое изделие. Подразумевается, что используемое в настоящем описании готовое изделие включает в себя без ограничения наборы и упаковки. Готовое изделие по настоящему изобретению включает в себя: (a) первый контейнер; (b) фармацевтическую композицию, находящуюся в первом контейнере, причем композиция содержит первое терапевтическое средство, включающее в себя соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую солевую форму и (c) инструкцию по применению, в которой указано, что фармацевтическая композиция может быть использована для лечения воспалительного нарушения и/или аутоиммунного заболевания

(как определено выше). Согласно другому варианту осуществления в инструкции по применению указано, что фармацевтическая композиция может быть использована в комбинации (как определено выше) со вторым терапевтическим средством для лечения воспалительного нарушения и/или аутоиммунного заболевания. Готовое изделие дополнительно может включать в себя: (d) второй контейнер, причем компоненты (a) и (b) находятся во втором контейнере, а компонент (c) находится в или за пределами второго контейнера. Нахождение в первом и втором контейнерах означает, что соответствующий контейнер содержит продукт в своих пределах.

Первый контейнер является приемником, используемым для вмещения фармацевтической композиции. Этот контейнер может быть для изготовления, хранения, перевозки и/или отдельной/массовой продажи. Первый контейнер предназначен для защиты флакона, банки, сосуда, колбы, шприца, тубика (например, для изготовления крема) или любого другого контейнера, используемого для изготовления, содержания, хранения или распределения фармацевтического продукта.

Второй контейнер использовали для содержания первого контейнера и, необязательно, инструкции по применению. Примеры второго контейнера включают в себя без ограничения коробки (например, из картона или пластика), лотки, картонные тары, пакеты (например, бумажные или пластиковые пакеты), паки и мешочки. Инструкция для применения может быть физически прикреплена к внешней части первого контейнера при помощи ленты, клея, скобки или другим способом прикрепления или она может находиться внутри второго контейнера без средств физического прикрепления к первому контейнеру. Альтернативно, инструкция по применению размещена снаружи второго контейнера. Если она размещена снаружи второго контейнера, является предпочтительным, чтобы инструкция по применению была физически прикреплена при помощи ленты, клея, скобки или другим способом прикрепления. Альтернативно, она может примыкать к или касаться внешней части второго контейнера без физического прикрепления.

Инструкция по применению является этикеткой, ярлыком, маркировкой и т.п., где указана информация, которая относится к фармацевтической композиции, находящейся в первом контейнере. Указанную информацию обычно устанавливает контрольный орган, регулирующий области, в которой продается готовое изделие (например, Управление по контролю качества продовольствия и медикаментов США). Согласно одному варианту осуществления в инструкции для применения конкретно указаны показания, для которых была одобрена фармацевтическая композиция. Инструкция по применению может быть сделана из любого материала, на котором пользователь может прочитать содержащуюся в нем или на нем информацию. Например, инструкция по применению сделана из материала, пригодного для печати (например, бумаги, пластика, картона, фольги, покрытой клеем бумаги или пластика и т.п.), на которой была составлена требуемая информация (например, напечатана или нанесена).

Способы получения

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены различными способами, хорошо известными специалисту в области органического синтеза. Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с применением описанных ниже способов вместе со способами синтеза, известными из области органической химии синтеза, или их вариациями, как отмечено специалистами настоящей области техники. Предпочтительные способы включают в себя без ограничения способы, описанные ниже. Все цитируемые в настоящем описании ссылки включены в настоящее описание во всей своей полноте при помощи ссылки.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены с применением реакций и методик, описанных в настоящем разделе. Реакции проводили в растворителях, подходящих для используемых реагентов и веществ, и они являются подходящими для осуществляемых превращений. Также, при описании представленных ниже способов синтеза является понятным, что все предложенные реакционные условия, включая выбор растворителя, реакционную атмосферу, температуру реакции, длительность эксперимента и методики исследования, выбраны, чтобы быть стандартными условиями для такого взаимодействия, которые должны быть легко подтверждены специалистом настоящей области техники. Специалисту области органического синтеза будет понятно, что функциональная группа, присутствующая в различных частях молекулы, должна совпадать с предложенными реагентами и реакциями. Такие ограничения по отношению к заместителям, которые совместимы с реакционными условиями, будут легко очевидны специалисту настоящей области техники, и тогда следует использовать альтернативные способы. Иногда будет необходима модификация порядка стадий синтеза или выбор одной конкретной схемы процесса над другой для получения требуемого соединения по настоящему изобретению. Также будет отмечено, что другим важным принципом при планировании любого пути синтеза в этой области является рациональный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в настоящем изобретении. Авторитетным источником, в котором описаны многие альтернативы для квалифицированного практикующего специалиста, является Greene and Wuts (*Protective Groups In Organic Synthesis, Third Edition, Wiley and Sons, 1999*).

Примеры

Препараты соединений формулы (I) и промежуточные соединения, используемые при получении

соединений формулы (I), могут быть получены с применением процедур, показанных в следующих примерах, и родственными процедурами. Способы и условия, используемые в этих примерах, и фактические соединения, полученные в этих примерах, не предназначены для ограничения, но подразумевается, что они показывают, как соединения формулы (I) могут быть получены. Исходные вещества и реагенты, используемые в этих примерах, когда не были получены процедурой, описанной в настоящем изобретении, обычно являются или коммерчески доступными, или описаны в химической литературе, или могут быть получены с применением процедур, описанных в химической литературе.

Сокращения

Ac	ацетил
ACN	ацетонитрил
AcOH	уксусная кислота
безвод.	безводный
вод.	водный
Bn	бензил
Bu	бутил
Boc	трет-бутоксикарбонил
об.кол.	Объемов колонки
DCE	дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DMAP	диметиламинопиридин
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
EtOAc	этилацетат
Et	этил
EtOH	этанол
H или H ₂	водород
ч, ч. или час.	час(ы)
hex	гексан
i	изо
IPA	изопропиловый спирт
HCl	соляная кислота
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ЖХ	жидкостная хроматография
M	молярный
mM	миллимолярный
Me	метил
MeOH	метанол

МГц	мегагерц
мин.	минута(ы)
мин	минута(ы)
M ⁺¹	(M+H) ⁺
МС	масс-спектрометрия
н или Н	нормальный
NBS	н-бромсукцинимид
нм	нанометр
нМ	нанолярный
NMP	N-метилпирролидин
Pd/C	палладий на углеводе
Ph	фенил
PPh ₃	трифенилфосфин
Pr	пропил
PSI	фунтов на квадратный дюйм
Вр. удерж.	время удерживания
насыщ.	насыщенный
СФХ	сверхкритическая флюидная хроматография
TBAF	фторид тетрабутиламмония
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
ТЗР	2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатриphosphorinane-2,4,6-триоксид
предкатализатор	2-го поколения RuPhos: хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)
предкатализатор	2-го поколения XPhos: хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)

Условия аналитической и препаративной ВЭЖХ:

QC-ACN-AA-XB: Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, 1,7 мкм частицы;
 Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония;
 Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; Градиент:
 0-100% В в течение 3 мин, затем 0,75-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 1,0 мл/мин;
 Детекция: УФ при 220 нм.

QC-ACN-TFA-XB: Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, 1,7 мкм частицы;
 Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой;
 Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; температура: 50°C;
 Градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем 0,75-минутное выдерживание при 100% В;
 Элюция: 1,0 мл/мин; Детекция: УФ при 220 нм.

Методика А1: L3 Acquity: Колонка: (ЖХМС) UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, 1,7 мкм частицы;
 Подвижная фаза: (А) вода; (В) ацетонитрил; Буфер: 0,05% TFA; Интервал градиента: 2%-98% В (0-1 мин) 98%В (до 1,5 мин) 98%-2% В (до 1,6 мин); Время градиента: 1,6 мин; Скорость элюции: 0,8 мл/мин;
 Время анализа: 2,2 мин; Детекция: Детектор 1: УФ при 220 нм; Детектор 2: МС (ESI⁺).

Методика В1: L2 Aquity(4); Колонка: (ЖХМС) UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза: (А) вода; (В) ацетонитрил; Буфер: 0,05% TFA; Интервал градиента: 2%-98% В (0 - 1 мин) 98%В (до 1,5 мин) 98%-2% В (до 1,5 мин); Время градиента: 1,8 мин; Скорость элюции: 0,8 мл/мин;
 Время анализа: 2,2 мин; Детекция: Детектор 1: УФ при 220 нм; Детектор 2: МС (ESI⁺).

Методика D1 SCP: Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, 1,7 мкм частицы;
 Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Температура: 50°C;
 Градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем 0,75-минутное выдерживание при 100% В;
 Элюция: 1,11 мл/мин; Детекция: УФ при 220 нм.

Методика D2 SCP: Колонка: XBridge C18, 19×200 мм, 5 мкм частицы;
 Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 аце-

тонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 10-50% В в течение 20 мин, затем 5-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Детекция: УФ при 220 нм.

Методика D3 SCP: Колонка: XBridge C18, 19×200 мМ, 5 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Градиент: 6-46% В в течение 20 минут, затем 4-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Детекция: УФ при 220 нм.

Методика E1 iPAC: Колонка: Waters Xbridge C18 4,6×50 мм 5 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония. Температура: 50°C; Градиент: 0-100% В в течение 1 минуты; Элюция: 4 мл/мин; Детекция: УФ при 220 нм.

Методика F1 iPAC: Колонка: Waters Acquity BEH C18 2,1×50 мМ 1,7 мкм частицы;

Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой;

Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Температура: 50°C;

Градиент: 0-100% В в течение 2,20 мин; Элюция: 0,800 мл/мин; Детекция: УФ при 220 нм.

Методика G1: Колонка: SyMMetry C8, (250×4,6 мМ), 5 мкм частицы;

Подвижная фаза А: 1:1 ацетонитрил:ТФЕ с 10 мМ ацетата аммония;

Подвижная фаза В: 1:1 ацетонитрил :ТФЕ с 10 мМ ацетата аммония; Температура: 50°C; Градиент: 0-100% В в течение 25 мин, затем 0,75-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 1,0 мл/мин; Детекция: УФ при 220 нм. Методика H1 (СФХ): Колонка: Luxcellulose-4 (250×4,6 мМ), 5 мкм частицы; %CO₂: 50%, % Соразворитель: 50 % 0,4 % изопропил амин в метанол; Температура 30°C; Элюция: 120 г/мин; Детекция: УФ при 230 нм.

(А): Колонка-Ascentis Express C18 (50×2,1 мМ-2,7 мкм) Подв. фаза А: 10 мМ NH₄COOH в воде: ACN (98:02); Подв. фаза В: 10 мМ NH₄COOH в воде: ACN (02:98), Градиент: 0-100% В в течение 3 мин, Элюция = 1 мл/мин.

(D): Kinetex XB-C18 (75×3 мМ) 2,6 мкм; Растворитель А: 10 мМ формиата аммония в воде: ацетонитрил (98:02); Подвижная фаза В: 10 мМ формиата аммония в воде: ацетонитрил (02:98); Температура: 50°C; Градиент: 0-100% В в течение 3 мин; Скорость элюции: 1,1 мл/мин; Детекция: УФ при 220 нм.

(Е): Колонка: Ascentis Express C18 (50×2,1) мм, 2,7 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ NH₄OAc; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ NH₄OAc; Температура: 50°C; Градиент: 0-100% В в течение 3 минут; Элюция: 1,1 мл/мин. (F): Колонка: Ascentis Express C18 (50×2,1) мм, 2,7 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% ТФА; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% ТФА; Температура: 50°C; Градиент: 0-100%В в течение 3 минут; Элюция: 1,1 мл/мин. (G): Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2,1×50 мм), 1,7 мкм; Растворитель А = 100% вода с 0,05% ТФА; Растворитель В = 100% ацетонитрил с 0,05% ТФА; градиент = 2-98% В в течение 1 мин, затем 0,5-минутное выдерживание при 98% В; Скорость элюции: 0,8 мл/мин; Детекция: УФ при 220 нм.

(H): Колонка: Acentis Express C18 (50×2,1 мМ) 1,7 мкм, Acentis C8 NH₄COOH 5 мин. М, Подвижная фаза А: 10 мМ формиата аммония: ACN (98:2), Подвижная фаза В: 10 мМ формиата аммония: ACN (2:98), градиент: 20%-100% В (0-4 мин); 100% В (4-4,6 мин); Элюция: 1 мл/мин

(I) Колонка: Sunfige C18 (4,6×150) мМ, 3,5 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,05% ТФА; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,05% ТФА; Температура: 50°C; Градиент: 10-100%В в течение 12 мин; Элюция: 1 мл/мин.

(J) Колонка: Sunfige C18 (4,6×150) мм, 3,5 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,05% ТФА; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,05% ТФА.

(K) Waters Acquity SDS Подвижная фаза: А: вода В: ACN; 5%-95%В в течение 1 мин;

Интервал градиента: 50%-98% В (0-0,5 мин); 98%В (0,5 мин-1 мин); 98%-2% В (1-1,1 мин);

Время элюции: 1,2 мин; Скорость элюции: 0,7 мл/мин; Время анализа: 1,7 мин; Детекция: Детектор 1: УФ при 220 нм; Детектор 2: МС (ES⁺).

(L) Acquity UPLC BEH C18 (3,0×50 мм) 1,7 мкм. Буфер: 5 мМ ацетата аммония;

Подвижная фаза А: Буфер:АСМ (95:5);

Подвижная фаза В:Буфер:АСМ (5:95) Методика: %В: 0 мин-20%:1,1 мин -90%: 1,7 мин-90%. Время элюции: 2,25 мин; Скорость элюции: 0,7 мл/мин; Детекция: Детектор 1: УФ при 220 нм; Детектор 2: МС (ES⁺).

(M): Kinetex SBC18 (4,6×50 мм) 5 мкм; Растворитель А: 10 мМ формиата аммония в воде: ацетонитрил (98:02);

Подвижная фаза В: 10 мМ формиата аммония в воде:ацетонитрил (02:98); Температура: 50°C; Градиент: 30-100% В (0-4 мин), 100% В (4-4,6 мин), 100-30% В (4,6-4,7 мин), 30% В (4,7-5,0 мин); Скорость элюции: 1,5 мл/мин; Детекция: УФ при 220 нм.

(N): Колонка-Ascentis Express C18 (50×2,1 мМ 2,7 мкм) Подв. фаза А: 10 мМ NH₄COOH в воде: ACN (98:02); Подв. фаза В: 10 мМ NH₄COOH в воде: ACN (02:98), Градиент: 0-100% В (0-1,7 мин); 100% В (1,7-3,4 мин). Элюция = 1 мл/мин.

(O) Waters Acquity SDS Колонка BEH C18 (2,1×50 мм) 1,7 мкм. Фаза А: буфер в воде; Подв. фаза В:

буфер в ACN, Градиент: 20-98% В (0-1,25 мин); 98% В (1,25-1,70 мин); 98%-2% В (1,70-1,75 мин); Элюция = 0,8 мл/мин.

(P): Колонка: XBridge ВЕН XP C18 (50×2,1) мм, 2,5 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ NH₄OAc; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ NH₄OAc; Температура: 50°C; Градиент: 0-100% В в течение 3 мин; Элюция: 1,1 мл/мин.

(Q): Колонка: XBridge ВЕН XP C18 (50×2,1) мм, 2,5 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; Температура: 50°C; Градиент: 0-100% В в течение 3 мин; Элюция: 1,1 мл/мин.

(R): Колонка-ZORBAX SB-C18 (50×4,6 мм- 5,0 мкм) Подв. фаза А: 10 мМ NH₄COOH в воде:АСМ (98:02) Подв. фаза В: 10 мМ NH₄COOH в воде:АСМ (02:98). Градиент: 0 мин-30%, 4,0 мин-100%, 4,6 мин-100%, 4,7 мин -30%. Элюция/мин. 1,5 мл.

(TS): Колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН C18 (2,1×50 мм), 1,7 мкм; Растворитель А =100% вода с 0,05% TFA; Растворитель В = 100% ацетонитрил с 0,05% TFA; градиент = 2-98% В в течение 1 мин, затем 0,5-минутное выдерживание при 98% В; Скорость элюции: 0,8 мл/мин; Детекция: УФ при 254 нм.

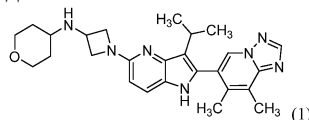
(DDS) Aquity: Колонка: (ЖХМС) UPLC ВЕН C18, 3,0×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза: (А) 10 мМ NH₄OAc: ацетонитрил (95:5) Фаза В) 10 мМ NH₄OAc: ацетонитрил (5:95); Методика:%В: 0 мин-20:2 мин-100:2,3 мин-100:1,8 мин; Скорость элюции: 0,7 мл/мин;

Детекция: Детектор 1: УФ при 220 нм; Детектор 2: МС (ESI⁺).

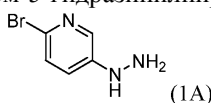
(DDS2) Acquity: Колонка: (ЖХМС) UPLC ВЕН C18, 3,2×50 мм, 1,7 мкм частицы; Буфер: 10 мМ Аммония ацетата Подвижная фаза А:Буфер: ACN (95:5) Подвижная фаза В:Буфер:АСМ (5:95); Методика %В: 0 мин-20%:2 мин-100%:2,2 мин-100%; Скорость элюции = 0,7 мл/мин, Детекция: Детектор 1: УФ при 220 нм; Детектор 2: МС (ESI⁺).

Пример 1.

1-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)азетидин-3-амин



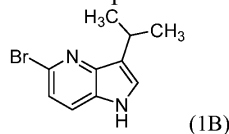
Промежуточное соединение 1А: 2-бром-5-гидразинилпиридин



Раствор 6-бромпиридин-3-амина (10,0 г, 57,8 ммоль) в 6 М водном HCl (111 мл) охлаждали до 0°C. Раствор нитрита натрия (3,99 г, 57,8 ммоль) в воде (148 мл), предварительно охлаждали до 0°C, добавляли в течение 5 мин и реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин при 0°C. Дигидрат хлорида олова(II) (32,6 г, 144 ммоль) суспендировали в 6 М водном HCl (111 мл), предварительно охлаждали до 0°C, и добавляли к реакционной смеси в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 60 мин при 0°C. По завершении, реакцию гасили путем добавления 40 мас.% раствора KOH в воде до защелачивания раствора по окраске pH-бумаги. Смесь разбавляли водой и DCM. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали добавлением DCM. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали с получением 2-бром-5-гидразинилпиридина (8,08 г, 43,0 ммоль, 74,3 % выход). Время удерживания при ЖХМС 0,41 мин [Al]. МС (E⁺) m/z: 190,1 [(M+2)+H⁺].

¹H ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 7,98 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,28 (app d, J=8,5 Hz, 1H), 7,10 (dd, J=8,7, 3,0 Hz, 1H), 5,25 (br app s, 1H), 3,62 (br app s, 2H).

Промежуточное соединение 1В: 5-бром-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин

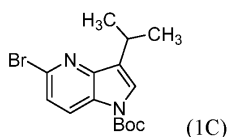


2-бром-5-гидразинилпиридин (8,08 г, 43,0 ммоль) суспендировали в 5% об. H₂SO₄ в воде (215 мл) с получением густой суспензии. 3-Метилбутаналь (5,19 мл, 47,3 ммоль) добавляли и суспензию перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре, затем нагревали с обратным холодильником при 110°C в течение 20 ч. По завершении смесь охлаждали на ледяной бане. Реакцию гасили путем добавления 40 мас.% раствора KOH в воде до защелачивания по окраске pH-бумаги. Воду и DCM добавляли до растворения всех твердых веществ. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали дважды добавлением DCM. Объединенные органические фракции сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали с получением неочищенного оранжевого твердого вещества, которое очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (Hex/EtOAc 0-50%) с получением 5-бром-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридина (6,19 г, 25,9 ммоль, 60% выход). Время удерживания при ЖХМС 0,90 мин [Al].

МС (E^+) m/z : 239,1 (M+H).

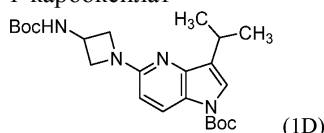
1H ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 8,71-8,43 (m, 1H), 7,48 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,22-7,17 (m, 2H), 3,37 (spt, $J=6,8$ Hz, 1H), 1,35 (d, $J=6,8$ Hz, 6H).

Промежуточное соединение 1C: трет-бутил-5-бром-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат



К раствору 5-бром-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридина (5,0 г, 20,9 ммоль) в THF (84 мл) добавляли Et_3N (4,37 мл, 31,4 ммоль) и DMAP (0,255 г, 2,09 ммоль). Смесь охлаждали до $0^\circ C$. ВОС-ангидрид 30% в толуоле (16,73 г, 23,0 ммоль) добавляли одной порцией и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Еще одну аликвоту ВОС-ангидрида 30% в толуоле (2,0 г, 2,75 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. По завершении реакционную смесь концентрировали и неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (Hex/ $EtOAc$ 0-40%) с получением трет-бутил-5-бром-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (6,98 г, 20,6 ммоль, 98% выход). Время удерживания при ЖХМС 1,14 мин [TS]. МС (E^+) m/z : 339,1 (M+H).

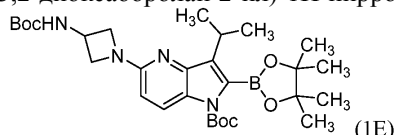
Промежуточное соединение 1D: трет-бутил-5-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)азетидин-1-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат



Суспензию трет-бутил-5-бром-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (1,05 г, 3,10 ммоль), трет-бутил азетидин-3-илкарбамата (0,693 г, 4,02 ммоль), предкатализатора 2-го поколения RuPhos (0,120 г, 0,155 ммоль) и Cs_2CO_3 (3,03 г, 9,29 ммоль) получали в 1,4-диоксане (21 мл). Суспензию дегазировали азотом в течение 5 мин, герметично укупоривали, и помещали в нагревательный блок при $130^\circ C$ на 4 ч 20 мин. По завершении, реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (Hex/ $EtOAc$ 0-50%) с получением трет-бутил-5-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)азетидин-1-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (970 мг, 2,253 ммоль, 72,8% выход). Время удерживания при ЖХМС 0,86 мин [TS]. МС (E^+) m/z : 431,2 (M+H).

1H ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 8,19-7,98 (m, 1H), 7,45-7,29 (m, 1H), 6,26 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 5,07-4,88 (m, 1H), 4,68-4,51 (m, 1H), 4,35 (br t, $J=7,6$ Hz, 2H), 3,78 (dd, $J=8,6, 5,4$ Hz, 2H), 3,24-3,15 (m, 1H), 1,65 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 1,35 (d, $J=7,0$ Hz, 6H).

Промежуточное соединение 1E: трет-бутил-5-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)азетидин-1-ил)-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат

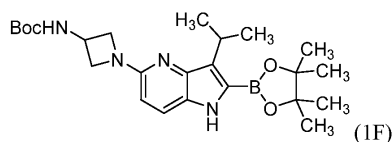


Раствор, содержащий трет-бутил-5-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)азетидин-1-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат (802 мг, 1,86 ммоль) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,49 мл, 2,42 ммоль) в сухом THF (9,3 мл), в атмосфере азота охлаждали до $-78^\circ C$ и обрабатывали LDA (2M в THF) (2,33 мл, 4,66 ммоль). Смесь нагревали до $-30^\circ C$ в течение 30 мин и перемешивали при $-30^\circ C$ в течение 30 мин, затем оставляли медленно нагреваться до $0^\circ C$. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором хлорида аммония, водой и DCM. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали.

Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (Hex/ $EtOAc$ 0-50%) с получением трет-бутил-5-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)азетидин-1-ил)-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (830 мг, 1,49 ммоль, 80% выход). Время удерживания при ЖХМС 1,05 мин [TS]. МС (E^+) m/z : 557,7 (M+H).

1H ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 7,84 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,21 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 5,05-4,86 (m, 1H), 4,70-4,53 (m, 1H), 4,34 (br t, $J=7,5$ Hz, 2H), 3,77 (dd, $J=8,5, 5,3$ Hz, 2H), 3,29-3,14 (m, 1H), 1,64 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 1,44-1,41 (m, 18H).

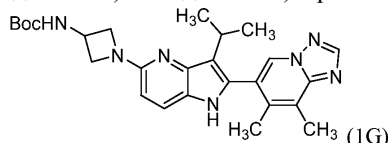
Промежуточное соединение 1F: (1-(3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)азетидин-3-ил)карбамат



трет-бутил-5-(3-((трет-бутоксикарбонил)азетидин-1-ил)-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат (830 мг, 1,49 ммоль) нагрели чистым в атмосфере азота при медленном перемешивании при 165°C в течение 100 мин. По завершении, вещество растворяли в DCM и концентрировали с получением трет-бутил-(1-(3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)азетидин-3-ил)карбамата в виде беловатой пены. Время удерживания при ЖХМС 0,92 мин [TS]. МС (E^+) m/z : 457,7 (M+H).

1H ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 8,06 (br s, 1H), 7,42 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 5,07-4,85 (m, 1H), 4,66-4,54 (m, 1H), 4,39-4,29 (m, 2H), 3,77 (dd, $J=8,7, 5,5$ Hz, 2H), 3,68-3,59 (m, 1H), 1,48 (d, $J=7,0$ Hz, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,34 (s, 12H).

Промежуточное соединение 1G: трет-бутил-(1-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)азетидин-3-ил)карбамат



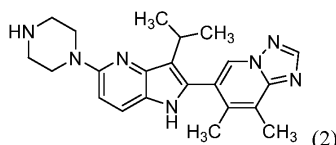
К суспензии трет-бутил-(1-(3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)азетидин-3-ил)карбамата (227 мг, 0,497 ммоль), 6-бром-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (124 мг, 0,547 ммоль), и Xphos предкатализатора 2-го поколения (19,6 мг, 0,025 ммоль) в диоксане (3,3 мл) добавляли 2M водный трехосновный фосфат калия (0,75 мл, 1,49 ммоль). Двухфазную смесь дегазировали азотом в течение 10 мин. Сосуд герметично укупоривали и перемешивали при 70°C в течение 2 ч. По завершении реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Неочищенное вещество переносили в DCM и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% Hex/EtOAc) с получением трет-бутил-(1-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)азетидин-3-ил)карбамата (170 мг, 0,357 ммоль, 72 % выход). Время удерживания при ЖХМС 0,77 мин [TS]. МС (E^+) m/z : 476,6 (M+H).

Пример 1.

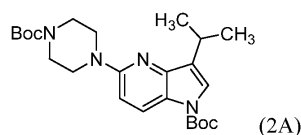
К суспензии трет-бутил-(1-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)азетидин-3-ил)карбамата (170 мг, 0,357 ммоль) в DCM (14 мл) при комнатной температуре добавляли TFA (3,6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. По завершении реакцию смесь концентрировали. Неочищенное вещество переносили в DMF (3,6 мл) и Et_3N (0,15 мл, 1,07 ммоль), тетрагидро-4H-пиран-4-он (71,5 мг, 0,714 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (151 мг, 0,714 ммоль) добавляли последовательно. После перемешивания в течение 3 ч дополнительное количество DMF (3,6 мл) и Et_3N (0,15 мл, 1,07 ммоль), тетрагидро-4H-пиран-4-она (71,5 мг, 0,714 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (151 мг, 0,714 ммоль) добавляли последовательно. После перемешивания в течение еще 2 ч при комнатной температуре, реакцию гасили добавлением воды, водного двухосновного раствора K_2HPO_4 1,5M и DCM. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, концентрировали и неочищенное вещество очищали методом СФХ хроматографии с использованием следующих условий: CHIRAL IC 25x3,0 см ID, 5 мкм колонка; 85,0 мл/мин скорость элюции; 60/40 CO_2 /метанол с 0,1% диэтиламина подвижная фаза; детектор на длине волны 260 нм с получением 1-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)азетидин-3-амин (95 мг, 0,203 ммоль, 57 % выход). Время удерживания при ЖХМС 0,53 мин [TS]. МС (E^+) m/z : 460,7 (M+H).

1H ЯМР (499 МГц, DMSO- d_6) δ 10,80 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,50 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 6,27 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 4,11 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 3,86-3,73 (m, 3H), 3,57 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 3,32-3,25 (m, 3H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,75-1,66 (m, 2H), 1,36 (br d, $J=6,8$ Hz, 6H), 1,31-1,21 (m, 2H).

Пример 2. 6-(3-Изопропил-5-(пиперазин-1-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин



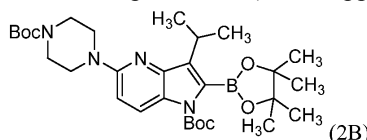
Промежуточное соединение 2A: трет-бутил-5-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат



Суспензию трет-бутил-5-бром-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (2,0 г, 5,90 ммоль), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (1,32 г, 7,07 ммоль), предкатализатора 2-го поколения RuPhos (0,114 г, 0,147 ммоль) и Cs_2CO_3 (4,80 г, 14,7 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в реакционном сосуде с крышкой с предохранительной диафрагмой и магнитной мешалкой дегазировали газообразным азотом в течение 5 мин. Реакционный сосуд герметично укуповивали и помещали в нагревательный блок с перемешиванием при 100°C в течение 3 ч. Параллельно запускали идентичную реакцию в соответствии с тем же протоколом и две реакции объединяли во время обработки и очистки. По завершении, объединенные реакционные смеси фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с помощью прибора Teledyne Isco, элюируя Hex/EtOAc 0-60% с получением трет-бутил-5-(4-(tert-бутоксикарбонил) пиперазин-1-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (4,64 г всего) в виде беловатой пены. Время удерживания при ЖХМС 1,13 [TS]. МС (E^+) 445,3 (M+H).

^1H ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 8,13 (br s, 1H), 7,39 (br s, 1H), 6,65 (br d, $J=9,0$ Hz, 1H), 3,64-3,57 (m, 4H), 3,57-3,50 (m, 4H), 3,28-3,14 (m, 1H), 1,65 (s, 9H), 1,49 (s, 9H), 1,36 (d, $J=6,9$ Hz, 6H).

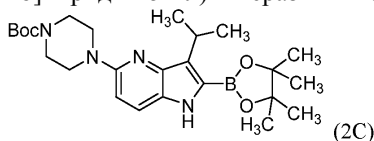
Промежуточное соединение 2B: трет-бутил-5-(4-(tert-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат



Раствор, содержащий трет-бутил-5-(4-(tert-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат (4,64 г, 10,4 ммоль) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (3,19 мл, 15,66 ммоль) в сухом THF (52 мл), в атмосфере азота охлаждали на сухой бане лед/ацетон до -78°C и обрабатывали LDA (2M в THF, 10,4 мл, 20,8 ммоль). Смесь оставляли нагреваться до 0°C в течение 5 часов. По завершении, реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl , воды и EtOAc. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя Hex/EtOAc 0-50% с получением трет-бутил-5-(4-(tert-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (5,29 г, 9,27 ммоль, 89 % выход). Время удерживания при ЖХМС 1,23 [TS]. МС (E^+) m/z: 571,2.

^1H ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 7,86 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 3,62-3,55 (m, 4H), 3,55-3,49 (m, 4H), 3,20 (spt, $J=7,0$ Hz, 1H), 1,64 (s, 9H), 1,49 (s, 9H), 1,44 (d, $J=6,9$ Hz, 6H), 1,42 (s, 12H).

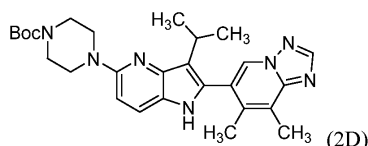
Промежуточное соединение 2C: трет-бутил-4-(3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат



Трет-Бутил-5-(4-(tert-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат (5,29 г, 9,27 ммоль) нагревали чистым при 170°C в атмосфере азота с перемешиванием в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и оставляли при комнатной температуре в течение 3 суток. Реакционную смесь затем повторно нагревали до 170°C в атмосфере азота с перемешиванием в течение еще 4 ч. По завершении, вещество растворяли в DCM и концентрировали с получением трет-бутил-4-(3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (4,02 г, 8,55 ммоль, 92% выход) в виде светло-коричневой пены. Вещество перенесли далее без дополнительной очистки. Наблюдалась значительная конверсия в бороновую кислоту на ЖХМС, хотя ЯМР свидетельствовал о том, что продукт представлял собой чистое соединение. Время удерживания бороновой кислоты при ЖХМС 0,74 [TS]. МС бороновой кислоты (E^+) m/z: 389,1 (M+H). Характеристики продукта: Время удерживания при ЖХМС 0,93 [TS]. МС (E^+) m/z: 471,2 (M+H).

^1H ЯМР (499 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,07 (s, 1H), 7,46 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 3,68-3,55 (m, 5H), 3,55-3,47 (m, 4H), 1,51-1,48 (m, 15H), 1,34 (s, 12H).

Промежуточное соединение 2D: трет-бутил-4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат



К смеси трет-бутил-4-(3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (2,5 г, 5,31 ммоль), 6-бром-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (1,44 г, 6,38 ммоль) и Xphos предкатализатора 2-го поколения (0,209 г, 0,266 ммоль) в 1,4-диоксане (27 мл) добавляли водный раствор K_3PO_4 (2M, 7,97 мл, 15,9 ммоль). Двухфазную смесь дегазировали газообразным азотом в течение 10 мин. Реакционный сосуд герметично укупоривали, присоединяли подачу газообразного азота, и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. По завершении реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc и водой. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали добавлением EtOAc. Объединенный органический слой сушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением неочищенного вещества коричневого масла. Это вещество методом колоночной хроматографии на силикагеле с помощью прибора Tele-dyne Isco, элюируя 0-100% Гек/EtOAc с получением трет-бутил-4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (2,31 г, 4,72 ммоль, 89 % выход). Время удерживания при ЖХМС 0,77 [TS]. МС (E^+) m/z: 490,2 (M+H).

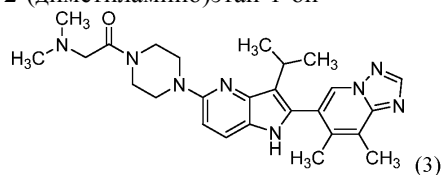
1H ЯМР (499 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,89 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,56 (d, J=8,9 Hz, 1H), 6,77 (d, J=8,9 Hz, 1H), 3,54-3,40 (m, 8H), 2,79 (spt, J=6,8 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,38 (d, J=6,9 Hz, 6H).

Пример 2.

К суспензии трет-бутил-4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (223 мг, 0,455 ммоль) в DCM (5 мл) при комнатной температуре добавляли TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин и затем концентрировали с получением неочищенного вещества 6-(3-изопропил-5-(пиперазин-1-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина. Порцию (10%) этого вещества очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мМ×19 мМ, 5 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 0-минутное выдерживание при 5% В, 5-45% В в течение 20 мин, затем 4-минутное выдерживание при 100% В; Скорость элюции: 20 мл/мин; Температура колонки: 25°C. Отбор фракции запускали по сигналам МС и УФ. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 6-(3-изопропил-5-(пиперазин-1-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (15,9 мг, 0,040 ммоль). Время удерживания при ЖХМС 0,77 мин [QC-ACN-TFA-XB]. МС (E^+) m/z: 390,3 (M+H).

1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,70 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,53 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,71 (d, J=8,9 Hz, 1H), 3,46-3,36 (m, 4H), 2,94-2,85 (m, 4H), 2,85-2,77 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,37 (br d, J=6,6 Hz, 6H).

Пример 3. 1-(4-(2-(7,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)пиперазин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он

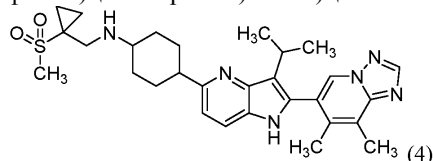


Раствор 6-(3-изопропил-5-(пиперазин-1-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина, TFA (18,9 мг, 0,0376 ммоль) в метаноле превращали в форму HCl соли путем добавления 1 мл 4н HCl в диоксане и концентрирования досуха. Вещество переносили в метанол повторно, добавляли 1 мл 4н HCl в диоксане, и вещество концентрировали досуха. Вещество затем суспендировали в DMF (1 мл) и добавляли диметилглицин (28 мг, 0,272 ммоль), Et_3N (0,10 мл, 0,717 ммоль) и ТЗР 50% в DMF (0,110 мл, 0,188 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. По завершении, реакцию гасили добавлением воды, водного 1,5M раствора K_2HPO_4 , и DCM. Органический слой отделяли, концентрировали, переносили в метанол и очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мМ×19 мМ, 5 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 0-минутное выдерживание при 13% В, 13-53% В в течение 20 мин, затем 4-минутное выдерживание при 100% В; Скорость элюции: 20 мл/мин; Температура колонки: 25°C. Отбор фракции запускали по сигналам МС и УФ. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)пиперазин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-

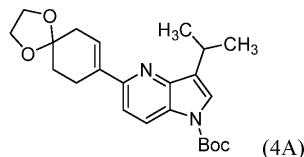
она (12,8 мг, 0,026 ммоль, 69,4% выход). Время удерживания при ЖХМС 0,86 мин [QC-ACN-TFA-XB]. МС (E^+) m/z : 475,3 (M+H).

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,87 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,57 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 3,16 (s, 2H), 2,84-2,73 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,35 (br d, $J=6,7$ Hz, 6H).

Пример 4. 4-(2-(7,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)-N-((1-(метилсульфонил)циклопропил)метил)циклогексан-1-амин

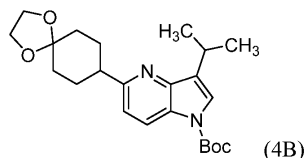


Промежуточное соединение 4A: трет-бутил-3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат



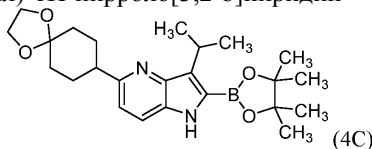
К раствору трет-бутил-5-бром-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (19,00 г, 56,0 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)-1,3,2-диоксаборолана (16,40 г, 61,6 ммоль) и 2 М водного раствора трехосновного фосфата калия (84 мл, 168 ммоль) в THF (300 мл) добавляли PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ аддукт (1,372 г, 1,680 ммоль). Двухфазную смесь дегазировали газообразным азотом в течение 10 минут и герметично закупоривали сосуд перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом и водой. Смесь переносили в делительную воронку и слои разделяли. Объединенные органические фракции промывали насыщенным раствором сульфата натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Далее очистку проводили методом хроматографии на силикагеле, что позволяло получить трет-бутил-3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат (18,00 г, 45,0 ммоль, 86% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,09 мин [Al]. МС m/z : 399,5 (M+H).

Промежуточное соединение 4B: трет-бутил-3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат



К трет-бутил-3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилату (18,00 г, 45,0 ммоль) в аппарате Парра добавляли MeOH (15 мл) и 10 мас.% Pd/C (1,490 г, 1,400 ммоль). Сосуд помещали на аппарат Парра для гидрирования при высоком давлении и с помощью насоса барботировали три раза газообразным азотом. После вакуумирования, сосуд обратно наполняли газообразным водородом приблизительно до 40 фунтов на кв.дюйм и реакционную смесь оставляли встряхиваться в течение 2 ч. Содержимое сосуда разбавляли MeOH (200 мл) и этилацетатом (200 мл) и содержимое фильтровали через плотно набитый целит. После концентрирования, собирали 3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-индол (19,00 г, 47,0 ммоль, 100% выход) в виде темного масла. Время удерживания при ЖХМС 0,95 мин [Al]. МС m/z : 401,6 (M+H).

Промежуточное соединение 4C: 3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин

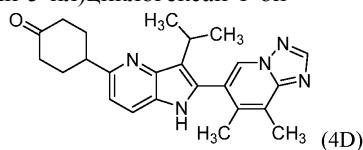


Раствор, содержащий трет-бутил-3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат (1,600 г, 3,99 ммоль) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,467 мл, 7,19 ммоль) в сухом THF (9,99 мл), в атмосфере азота охлаждали на сухой бане лед/ацетон при -78°C. После перемешивания при -78°C в течение 20 мин, LDA (2M в THF) (5,99 мл, 11,98 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин и оставляли нагреваться до -30°C в течение 1 часа и перемешивали при -30°C в течение 30 мин. Реакционную смесь обрабатывали 1,5 М водным раствором K₂HPO₄. Добавляли воду и этилацетат и смесь переносили в делительную воронку. Слои разделяли и объединенные органические фракции промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безвод-

ным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт далее очищали методом хроматографии на силикагеле, что позволяло получить трет-бутил-3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилат (1,7 г, 3,22 ммоль, 81% выход). Время удерживания при ЖХМС 1,00 мин [А1]. МС m/z: 527,3 (М+Н).

трет-Бутил-3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилат (1,7 г, 3,22 ммоль) добавляли в высокий сосуд и сосуд закрывали. Сосуд с помощью насоса барботировали три раза газообразным азотом и оставляли нагреваться при 165°C в атмосфере азота в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и 3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин (1,4 г, 3,28 ммоль, 100% выход) получали и использовали без изменений. Время удерживания при ЖХМС 0,61 мин [А1]. МС m/z: 345,8 (М+Н) (наблюдали массу соответствующей бороновой кислоты).

Промежуточное соединение 4D: 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклогексан-1-он



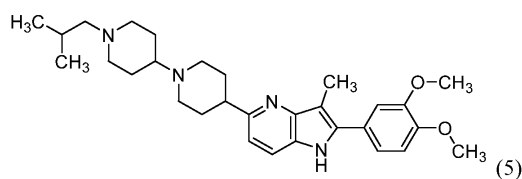
В реакционный сосуд емкостью 40 мл добавляли 3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин (0,500 г, 1,173 ммоль), дихлорид 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия (0,023 г, 0,035 ммоль), 6-бром-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (0,265 г, 1,173 ммоль) и THF (20 мл). Реакционный сосуд герметично закупоривали и с помощью насоса барботировали три раза газообразным азотом. К этому добавляли 2 М водный трехосновный фосфат калия (1,759 мл, 3,52 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой, затем насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток далее очищали методом хроматографии на силикагеле. После концентрирования фракций 6-(3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин собирали в виде рыжеватокоричневого твердого вещества. К этому промежуточному соединению добавляли DCM (0,5 мл), TFA (5 мл) и воду (0,02 мл). Реакционный сосуд закрывали и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем концентрировали в потоке азота. К этому добавляли 1,5 М раствор фосфата калия, воду и DCM. Смесь выливали в делительную воронку и слои разделяли. Органическую фракцию промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклогексан-1-она (0,22 г, 0,548 ммоль, 47% выход). Время удерживания при ЖХМС 0,61 мин [А1]. МС m/z: 402,2 (М+Н).

Пример 4.

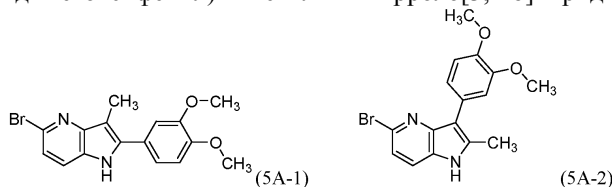
4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклогексан-1-он (0,500 г, 1,245 ммоль), (1-(метилсульфонил)циклопропил) метанамингидрохлорид (0,347 г, 1,868 ммоль) и ТЕА (0,694 мл, 4,98 ммоль) смешивали в DCM (5 мл). Реакционный сосуд закрывали и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение ночи при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли в потоке азота и остаток помещали в атмосфере азота и разбавляли MeOH (5 мл). Это охлаждали до -78°C и боргидрид лития (0,081 г, 3,74 ммоль) добавляли. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры на сухой ледяной бане в течение ночи. Реакцию гасили путем добавления 1,5М раствора K₂HPO₄. Этилацетат добавляли и смесь экстрагировали три раза. Органическую фракцию промывали насыщенным раствором NaCl сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Вещество далее очищали методом хроматографии на силикагеле и затем СФХ. Главный и элюированный первым изолят собирали с получением 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-N-((1-(метилсульфонил)циклопропил)метил)циклогексан-1-амин (0,300 г, 0,555 ммоль, 45% выход) в виде беловатого твердого вещества. ВЭЖХ время удерживания 1,44 мин [Методика С]. МС m/z: 535,4 (М+Н). ВЭЖХ время удерживания 0,845 мин [Методика D].

¹H ЯМР (499 МГц, DMSO-d₆) δ 11,14-11,02 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,66-7,55 (m, 1H), 7,07-6,94 (m, 1H), 3,41-3,29 (m, 2H), 3,17 (d, J=2,9 Hz, 1H), 3,14-3,12 (m, 1H), 3,14 (s, 1H), 3,02 (br d, J=7,0 Hz, 2H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,71 (tt, J=12,0, 3,5 Hz, 1H), 2,45 (br d, J=2,0 Hz, 1H), 2,18(s, 3H), 2,08-1,99 (m, 2H), 1,94 (br d, J=11,8 Hz, 2H), 1,89-1,76 (m, 1H), 1,75-1,56 (m, 2H), 1,40 (d, J=6,8 Hz, 6H), 1,29-1,13 (m, 5H), 1,08-0,94 (m, 2H).

Пример 5. 2-(3,4-Диметоксифенил)-5-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-метил-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин

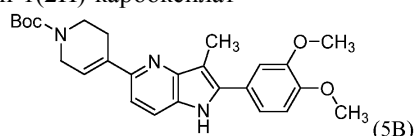


Промежуточные соединения 5A-1 и 5A-2: 5-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин и 5-бром-3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин



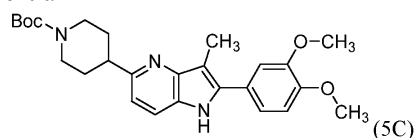
К смеси 6-бром-2-йодпиридин-3-амин (100 мг, 0,34 ммоль), 1,2-диметокси-4-(проп-1-ин-1-ил)бензола (74 мг, 0,42 ммоль), хлорида лития (18 мг, 0,42 ммоль), карбоната натрия (180 мг, 1,68 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (12,5 мг, 0,017 ммоль) в сосуде с завинчивающейся крышкой добавляли DMF (2 мл). Сосуд оборудовали крышкой с покрытой тефлоном диафрагмой. Систему вакуумировали (с помощью иглы из азотной магистрали/вакуумпровода) и обратно наполняли газообразным азотом. Процедуру повторяли трижды. Иглу удаляли и сосуд нагревали при 100°C в течение 16 ч. ЖХМС анализ свидетельствовал об образовании двух изомеров, приблизительно в отношении 3:1. ¹H ЯМР анализ позволил предположить, что главный продукт представляет собой 5-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин (5A-1). Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), выливали в делительную воронку и промывали водным 10% раствором LiCl (2×10 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (10 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в небольшом количестве DCM и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с 15 мин по градиенту 0%-100% DCM/EtOAc с получением 5-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридина (Промежуточное соединение 5A-1), загрязненного промежуточным соединением 5A-2, 5-бром-3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-1Н-пирроло[3,2-*b*] пиридином, m/z (303, M+1), 80 мг (67%).

Промежуточное соединение 5B: трет-бутил-4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



К смеси, содержащей 5-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин (Промежуточное соединение 5A-1) и Промежуточное соединение 5A-2 (100 мг, 0,29 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (111 мг, 0,36 ммоль), и Pd(dppf)Cl₂ (10,5 мг, 0,014 ммоль) в сосуде с завинчивающейся крышкой добавляли THF (2,5 мл) с последующим добавлением 3M водного раствора фосфат трикалия (0,10 мл, 0,3 ммоль). Сосуд оборудовали покрытой тефлоном крышкой с диафрагмой. Систему вакуумировали (с помощью иглы из азотной магистрали/вакуумпровода) и обратно наполняли газообразным азотом. Процедуру повторяли трижды. Иглу удаляли и сосуд нагревали при 75°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали насыщенным водным раствором NaCl (5 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (3×10 мл). Экстракты объединяли, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в небольшом количестве DCM и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 10 мин по градиенту 5%-100% DCM/EtOAc. Разделения не наблюдалось. Смесь трет-бутил-4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (Промежуточное соединение 5B) и региоизомера трет-бутил-4-(3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата выделяли (100 мг, 77 % выход), m/z (550, M+1) и использовали без изменений на следующей стадии.

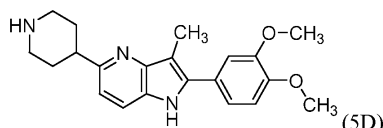
Промежуточное соединение 5C: трет-бутил-4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Смесь трет-бутил-4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил)-5,6-дигид-

ропиридин-1(2H)-карбоксилата (Промежуточное соединение 5B) и региоизомера трет-бутил-4-(3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (95 мг, 0,21 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл) и переносили в аппарат Парра. Смесь барботировали азотом. Катализатор Перлмана (25 мг, 0,036 ммоль) добавляли и давление в аппарате нагнетали газообразным водородом (50 фунтов на кв. дюйм) и встряхивали в течение 22 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали. Полученный остаток растворяли в небольшом количестве DCM и загружали на колонку с силикагелем, которую элюировали в течение 10 мин по градиенту 1%-5% MeOH/DCM с получением смеси трет-бутил-4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (Промежуточное соединение 5C) и региоизомера трет-бутил-4-(3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (82 мг, 80%), m/z (452, M+H).

Промежуточное соединение 5D: 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин



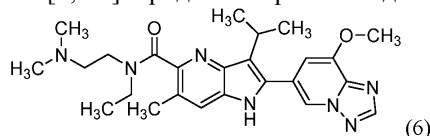
Смесь изомеров (трет-бутил-4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 5C) и трет-бутил-4-(3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (80 мг, 0,18 ммоль) суспендировали в 4 н HCl в диоксане (4 мл, 16,00 ммоль), перемешивали в течение 30 мин и концентрировали досуха. Полученный остаток суспендировали в диэтиловом эфире (1 мл) и твердые вещества отфильтровывали и сушили с получением смеси 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридина (Промежуточное соединение 5D) и 3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридина в виде бис-HCl солей (50 мг, 65%), m/z (352, M+H).

Пример 5.

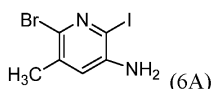
К раствору, содержащему смесь 3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридина 2 HCl (Промежуточное соединение 5D) и 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридина, 2 HCl (30 мг, 0,07 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли 1-изобутилпиперидин-4-он (55 мг, 0,35 ммоль) с последующим добавлением триацетоксиборгидрида натрия (75 мг, 0,35 ммоль) и капли уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали и обрабатывали водным 1 н раствором NaOH (1 мл). Смесь экстрагировали добавлением этилацетата (3X2 мл). Экстракты объединяли и промывали водным 10% раствором LiCl (2x2 мл) и концентрировали. Остаток суспендировали в DMF (2 мл), фильтровали через шприцевой фильтр с нейлоновой мембраной 0,45 мкм. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: Waters XBridge C18, 19x250 мм, 5 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Градиент: 0-40% В в течение 25 мин, затем 5-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридина, 3 TFA (25 мг, 0,03 ммоль, 42%), m/z (491, M+H). Время удерживания, 1,3 мин с использованием ЖХМС Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1x50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетата аммония; Температура: 50°C; Градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем 0,75-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 1,11 мл/мин; Детекция: УФ при 220 нм.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,31-8,17 (m, 1H), 7,35 (br m, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,18 (br d, J=8,1 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (m, 3H), 2,55 (m, 3H), 0,98 (d, J=6 Hz, 6H).

Пример 6. N-(2-(Диметиламино)этил)-N-этил-3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-6-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-карбоксамид



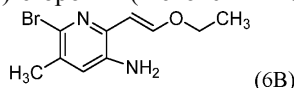
Промежуточное соединение 6A: 6-бром-2-йод-5-метилпиридин-3-амин



К раствору 6-бром-5-метилпиридин-3-амина (10 г, 53,5 ммоль) в DMF (150 мл) добавляли NIS (12,03 г, 53,5 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную массу разбавляли DCM (100 мл), промывали раствором тиосульфата натрия

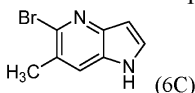
(100 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали путем хроматографии на системе Combi-flash с использованием 120 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 22% EtOAc в петролейном эфире, фракции собирали и концентрировали с получением 6-бром-2-йод-5-метилпиридин-3-амина (16 г, 51,1 ммоль, 96% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 2,14 мин [I]. МС m/z: 314,1 (M+2H).

Промежуточное соединение 6B: (E)-6-бром-2-(2-этоксивинил)-5-метилпиридин-3-амин



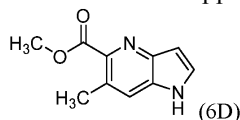
К раствору 6-бром-2-йод-5-метилпиридин-3-амина (16 г, 51,1 ммоль), и (E)-2-(2-этоксивинил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (15,19 г, 77 ммоль) в THF (350 мл) добавляли гидроксид натрия (6,14 г, 153 ммоль). Смесь дегазировали в течение 10 мин азотом, тетраakis(трифенилфосфин)палладий (1,182 г, 1,023 ммоль) добавляли, и смесь далее дегазировали в течение 5 мин. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную массу фильтровали через целит, экстрагировали добавлением EtOAc (100 мл) и промывали водой (2×100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали путем хроматографии на системе Combi-flash с использованием 120 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 22% EtOAc в петролейном эфире, фракции собирали, концентрировали с получением (E)-6-бром-2-(2-этоксивинил)-5-метилпиридин-3-амина (7 г, 27,2 ммоль, 53,2 % выход) в виде коричневого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 2,41 мин [D]. МС m/z: 259,1 (M+2H).

Промежуточное соединение 6C: 5-бром-6-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин



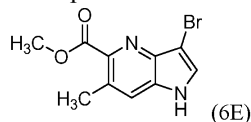
К раствору (E)-6-бром-2-(2-этоксивинил)-5-метилпиридин-3-амина (7,0 г, 27,2 ммоль) в метаноле (300 мл) добавляли соляную кислоту (8,27 мл, 272 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную массу концентрировали с получением 5-бром-6-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридина (5,1 г, 24,16 ммоль, 89 % выход) в виде коричневого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,19 мин [R]. МС m/z: 213,1 (M+2H).

Промежуточное соединение 6D: Метил-6-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-карбоксилат



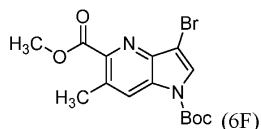
К раствору 5-бром-6-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридина (2,0 г, 9,48 ммоль) в метаноле (70 мл) и DMF (70 мл) добавляли DPPF (1,576 г, 2,84 ммоль) и Pd(OAc)₂ (0,425 г, 1,895 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в течение 10 мин азотом и ТЕА (2,64 мл, 18,95 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при 90°C в присутствии СО с 8 кг давлением в течение 12 ч. Реакционную массу концентрировали, остаток растворяли в DCM (100 мл), промывали водой (2×100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, соединение элюировали 70% этилацетата в петролейном эфире, фракции собирали и концентрировали с получением метил-6-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-карбоксилата (1,1 г, 5,71 ммоль, 60,3 % выход) в виде бледно-желтого твердого продукта. Время удерживания при ЖХМС 0,80 мин [R].

Промежуточное соединение 6E: метил-3-бром-6-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-карбоксилат



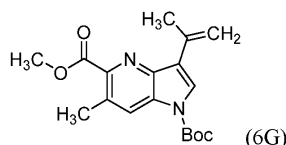
К раствору метил-6-метил-1H-пирроло [3,2-b]пиридин-5-карбоксилата (1,0 г, 5,26 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли по каплям NBS (0,936 г, 5,26 ммоль) в DMF (15,00 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную массу выливали в смесь льда и воды (100 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (3×100 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением метил-3-бром-6-метил-1H-пирроло [3,2-b]пиридин-5-карбоксилата (1,2 г, 4,24 ммоль, 81% выход) в виде коричневого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,17 мин [R]. МС m/z: 269,1 (M+2H).

Промежуточное соединение 6F: 1-трет-бутил-5-метил-3-бром-6-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1,5-дикарбоксилат



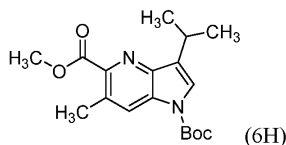
К раствору метил-3-бром-6-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-карбоксилата (1,2 г, 4,46 ммоль) в THF (10 мл) добавляли BOC_2O (1,139 мл, 4,91 ммоль), TEA (1,243 мл, 8,92 ммоль) и DMAP (0,109 г, 0,892 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 0,5 ч. Реакционную массу гасили водой (50 мл), экстрагировали добавлением этилацетата (3×50 мл), объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле путем элюирования 9% EtOAc в петролейном эфире, фракции собирали и концентрировали с получением 1-трет-бутил-5-метил-3-бром-6-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1,5-дикарбоксилата (1,3 г, 3,49 ммоль, 78% выход) в виде белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 3,15 мин [R]. МС m/z: 371,1 (M+H).

Промежуточное соединение 6G: 1-трет-бутил-5-метил-6-метил-3-(проп-1-ен-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1,5-дикарбоксилат



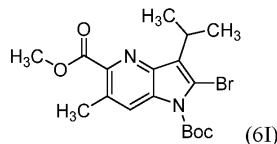
К раствору 1-трет-бутил-5-метил-3-бром-6-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1,5-дикарбоксилата (1,3 г, 3,52 ммоль) в THF (25 мл) и воде (4 мл) добавляли трехосновный фосфат калия (1,840 г, 10,56 ммоль). Смесь дегазировали в течение 10 мин азотом, XPhos Pd G2 (0,083 г, 0,106 ммоль) добавляли, и смесь далее дегазировали в течение 5 мин. Затем 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (0,769 г, 4,58 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционную массу фильтровали через целит, экстрагировали добавлением EtOAc (100 мл), промывали водой (2×100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле. Соединение элюировали 6% EtOAc в петролейном эфире, и фракции собирали и концентрировали с получением 1-трет-бутил-5-метил-6-метил-3-(проп-1-ен-2-ил)-1Н-пирроло [3,2-б]пиридин-1,5-дикарбоксилата (1,1 г, 3,26 ммоль, 93 % выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 3,08 мин [R]. МС m/z: 331,1 (M+H).

Промежуточное соединение 6H: 1-трет-бутил-5-метил-3-изопропил-6-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1,5-дикарбоксилат



К раствору 1-трет-бутил-5-метил-6-метил-3-(проп-1-ен-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1,5-дикарбоксилата (1,1 г, 3,33 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли Pd/C (0,6 г, 0,564 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре с присоединенным баллоном водорода в течение 3 ч. Суспензию фильтровали через слой целита, фильтрат собирали и концентрировали с получением 1-трет-бутил-5-метил-3-изопропил-6-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1,5-дикарбоксилата (0,65 г, 1,869 ммоль, 56% выход) в виде беловатого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 3,7 мин [R]. МС m/z: 333,1 (M+H).

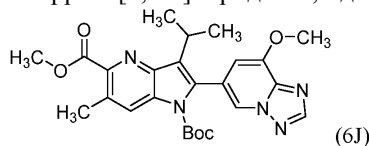
Промежуточное соединение 6I: 1-трет-бутил-5-метил-2-бром-3-изопропил-6-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1,5-дикарбоксилат



К раствору 1-трет-бутил-5-метил-3-изопропил-6-метил-1Н-пирроло[3,2-б] пиридин-1,5-дикарбоксилата (0,55 г, 1,655 ммоль) в DCE (20 мл) добавляли NBS (0,442 г, 2,482 ммоль) порциями. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), экстрагировали добавлением DCM (2×50 мл), объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, соединение элюировали 5% EtOAc/петролейным эфиром, фракции собирали и концентрировали с получением 1-трет-бутил-5-метил-2-бром-3-изопропил-6-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1,5-дикарбоксилата (0,4 г, 0,807

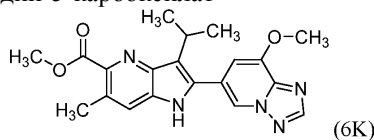
ммоль, 49% выход) в виде желтого масла. Время удерживания при ЖХМС 4,12 мин [D]. МС m/z: 411,1 (M+H).

Промежуточное соединение 6J: 1-трет-бутил-5-метил-3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-6-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1,5-дикарбоксилат



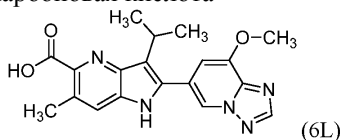
Раствор 1-трет-бутил-5-метил-2-бром-3-изопропил-6-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1,5-дикарбоксилата (0,2 г, 0,486 ммоль), 8-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (0,147 г, 0,535 ммоль) и трехосновного фосфата калия (0,254 г, 1,459 ммоль) в смеси растворителей диоксана (10 мл) и воды (1 мл) дегазировали N₂ в течение 10 мин. Затем PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ аддукт (0,040 г, 0,049 ммоль) добавляли и смесь дегазировали вновь в течение 5 мин. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь экстрагировали добавлением этилацетата (20 мл), промывали водой (2×10 мл), насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, соединение элюировали 22% этилацетата в петролейном эфире, фракции собирали и концентрировали с получением 1-трет-бутил-5-метил-3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-6-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1,5-дикарбоксилата (0,2 г, 0,396 ммоль, 81% выход) в виде коричневого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 2,96 мин [R]. МС m/z: 480,1 (M+H).

Промежуточное соединение 6K: метил-3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-6-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-карбоксилат



К раствору 1-трет-бутил-5-метил-3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-6-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1,5-дикарбоксилата (0,2 г, 0,417 ммоль) в DCM (2 мл) по каплям добавляли 4 М соляную кислоту в диоксане (0,209 мл, 0,834 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме и твердые вещества промывали диэтиловым эфиром с получением метил-3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-6-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-карбоксилата (0,15 г, 0,376 ммоль, 95% выход) в виде желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,91 мин [R]. МС m/z: 380,1 (M+H).

Промежуточное соединение 6L: 3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-6-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-карбоновая кислота



К раствору метил-3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-6-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-карбоксилата (0,15 г, 0,395 ммоль) в смеси растворителей метанола (2 мл), THF (2 мл) и воды (1 мл) добавляли гидроксид лития (0,095 г, 3,95 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме, разбавляли водой (5 мл) и нейтрализовали 1,5 н HCl. Водный слой экстрагировали добавлением DCM (3×50 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-6-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-карбоновой кислоты (0,1 г, 0,235 ммоль, 59,5% выход) в виде желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 0,98 мин [R]. МС m/z: 366,1 (M+H).

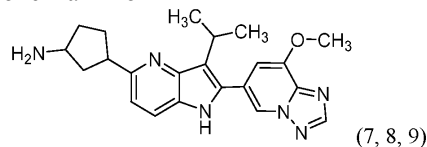
Пример 6.

К раствору 3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-6-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-карбоновой кислоты (0,02 г, 0,055 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли N1-этил-N2,N2-диметилэтан-1,2-диамин (6,36 мг, 0,055 ммоль), ТЕА (0,015 мл, 0,109 ммоль) и 3-оксидгексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридиния (НАТУ) (0,023 г, 0,060 ммоль) при комнатной температуре. Затем смесь перемешивали при той же температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали водой (2×20 мл), сушили над сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ЖХ/МС с использованием методики D2, содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением N-(2-(диметиламино)этил)-N-этил-3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-6-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-карбоксамид (7,8

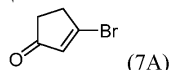
мг, 0,017 ммоль, 31% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,30 мин [E]. MS m/z: 464,1 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 11,49-11,45 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,52 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,08 (d, J=1,0 Hz, 3H), 3,90 (s, 1H), 3,63 (t, J=7,1 Hz, 2H), 3,56-3,50 (m, 1H), 3,19-3,07 (m, 3H), 2,72 (br. s., 2H), 2,40 (br. s., 4H), 2,32 (s, 3H), 1,97-1,89 (m, 3H), 1,55-1,47 (m, 6H).

Примеры 7, 8, и 9. 3-(3-Изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)циклопентан-1-он



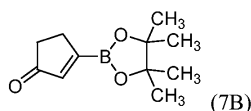
Промежуточное соединение 7A: 3-бромциклопент-2-ен-1-он



К перемешиваемому раствору трифенилфосфина (23,53 г, 90 ммоль) в DCM (350 мл), добавляли бром (4,62 мл, 90 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 15 мин. Затем TEA (13,64 мл, 98 ммоль) и циклопентан-1,3-дион (8 г, 82 ммоль) в DCM (350 мл) добавляли. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную массу концентрировали, очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, фракции собирали и концентрировали с получением 3-бромциклопент-2-ен-1-она (8,9 г, 55,3 ммоль, 68 % выход) в виде масла.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 6,57 (s, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,52 (m, 2H).

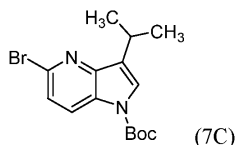
Промежуточное соединение 7B: 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопент-2-ен-1-он



К перемешиваемому раствору 3-бромциклопент-2-ен-1-она (10 г, 62,1 ммоль) в 1,4-диоксане (250 мл) добавляли бис(пинаколато)дифторбор (18,93 г, 74,5 ммоль) и ацетат калия (12,19 г, 124 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N_2 в течение 10 мин, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ аддукт (3,55 г, 4,35 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную массу разбавляли EtOAc, фильтровали через целит, промывали EtOAc, фильтрат собирали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ISCO методом колоночной хроматографии на силикагеле, фракции собирали и концентрировали с получением 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопент-2-ен-1-она (10,9 г, 52,4 ммоль, 84 % выход) в виде белого твердого вещества.

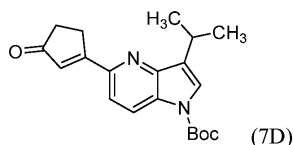
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 6,43 (s, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,18 (s, 9H).

Промежуточное соединение 7C: трет-бутил-5-бром-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат



К перемешиваемому раствору 5-бром-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридина (5 г, 20,91 ммоль) в THF (100 мл) добавляли DIPEA (41,8 ммоль) и Вос-ангидрид (7,28 мл, 31,4 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 3 ч. Реакционную массу экстрагировали добавлением этилацетата и промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил-5-бром-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (6,5 г, 19,16 ммоль, 92 % выход) в виде беловатого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 2,03 мин [L]. MS m/z: 341 (M+H).

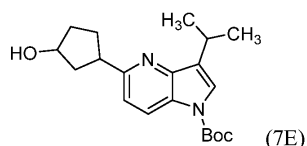
Промежуточное соединение 7D: трет-бутил-3-изопропил-5-(3-оксоциклопент-1-ен-1-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат



К перемешиваемому раствору трет-бутил-5-бром-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-

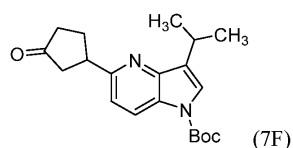
карбоксилата (16 г, 47,2 ммоль) в диоксане (400 мл) добавляли 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопент-2-ен-1-он (14,72 г, 70,7 ммоль) и трехосновный фосфат калия (20,02 г, 94 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 10 мин и затем $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ аддукт (3,85 г, 4,72 ммоль) добавляли. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную массу фильтровали через слой целита, промывали EtOAc и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил-3-изопропил-5-(3-оксоциклопент-1-ен-1-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилата (15 г, 44,1 ммоль, 93% выход) в виде коричневого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,76 мин [L]. МС m/z: 341,6 (M+H).

Промежуточное соединение 7E: трет-бутил-5-(3-гидроксициклопентил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б] пиридин-1-карбоксилат



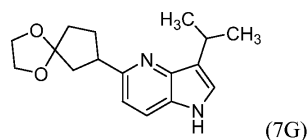
К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-изопропил-5-(3-оксоциклопент-1-ен-1-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилата (10 г, 29,4 ммоль) в MeOH (20 мл) при 0°C добавляли гексагидрат хлорида никеля(II) (0,698 г, 2,94 ммоль) и NaBH_4 (4,45 г, 118 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакцию гасили раствором NH_4Cl . Реакционную смесь концентрировали для удаления метанола, остаток экстрагировали добавлением EtOAc , промывали водой, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением трет-бутил-5-(3-гидроксициклопентил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилата (10 г, 29,0 ммоль, 99% выход) в виде коричневого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,71 мин [L]. МС m/z: 345,6 (M+H).

Промежуточное соединение 7F: трет-бутил-3-изопропил-5-(3-оксоциклопентил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилат



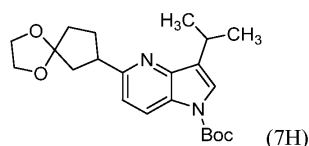
К перемешиваемому раствору трет-бутил-5-(3-гидроксициклопентил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилата (1 г, 2,90 ммоль) в DCM (25 мл) добавляли перйодинан Десса-Мартина (6,16 г, 14,52 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную массу разбавляли водным раствором NaHCO_3 , твердые вещества отфильтровывали, водный слой экстрагировали добавлением DCM , органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил-3-изопропил-5-(3-оксоциклопентил)-1Н-пирроло[3,2-б] пиридин-1-карбоксилата (380 мг, 1,110 ммоль, 38% выход) в виде беловатого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,75 мин [L]. МС m/z: 343,6 (M+H).

Промежуточное соединение 7G: 3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.4]нонан-7-ил)-1Н-пирроло[3,2-б] пиридин



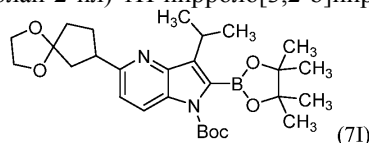
К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-изопропил-5-(3-оксоциклопентил)-1Н-пирроло[3,2-б] пиридин-1-карбоксилата (2,8 г, 8,18 ммоль) в толуоле (40 мл) добавляли этиленгликоль (0,692 мл, 12,26 ммоль) и п-толуолсульфоновую кислоту (0,282 г, 1,635 ммоль) при комнатной температуре. Затем смесь перемешивали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную массу концентрировали, разбавляли EtOAc , и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, фракции собирали и концентрировали с получением 3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.4]нонан-7-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридина (2,8 г, 7,24 ммоль, 89 % выход) в виде беловатого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,18 мин [L]. МС m/z: 287,5 (M+H).

Промежуточное соединение 7H: трет-бутил-3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.4]нонан-7-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилат



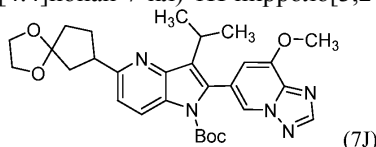
К перемешиваемому раствору 3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.4]нонан-7-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридина (2,2 г, 7,68 ммоль) в THF (30 мл), добавляли Вос-ангидрид (2,68 мл, 11,52 ммоль), DIPEA (2,68 мл, 15,36 ммоль) и DMAP (0,939 г, 7,68 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию гасили водой. Реакционную смесь экстрагировали добавлением EtOAc, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали с помощью ISCO методом колоночной хроматографии на силикагеле, фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил-3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.4]нонан-7-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (2,8 г, 7,24 ммоль, 94% выход) в виде белой пены. Время удерживания при ЖХМС 1,96 мин [L]. МС m/z : 387,6 (M+H).

Промежуточное соединение 7I: трет-бутил-3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.4]нонан-7-ил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат.



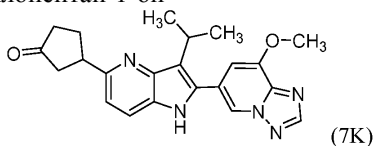
К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.4]нонан-7-ил)-1H-пирроло [3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (2,8 г, 7,24 ммоль) в THF (20 мл) добавляли LDA (10,87 мл, 21,73 ммоль) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч и затем медленно добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (3,00 мл, 14,49 ммоль). Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили водой. Реакционную смесь экстрагировали добавлением EtOAc, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил-3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.4]нонан-7-ил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (2,9 г, 5,66 ммоль, 78% выход) в виде беловатого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 2,29 мин [L]. МС m/z : 513,7 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 7J: трет-бутил-3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-5-(1,4-диоксаспиро[4.4]нонан-7-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат



К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.4]нонан-7-ил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (3 г, 5,85 ммоль) в диоксане (100 мл) и воде (2 мл) добавляли 6-бром-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (1,602 г, 7,03 ммоль) и трехосновный фосфат калия (3,73 г, 17,56 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N_2 в течение 10 мин и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ аддукт (0,478 г, 0,585 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную массу разбавляли EtOAc, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил-3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-5-(1,4-диоксаспиро[4.4]нонан-7-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (2,9 г, 5,43 ммоль, 93 % выход) в виде беловатого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,62 мин [L]. МС m/z : 534,7 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 7K: 3-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)циклопентан-1-он



К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-5-(1,4-диоксаспиро[4.4]нонан-7-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (2,9 г, 5,43 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли TFA (2,093 мл, 27,2 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, экстрагировали добавлением EtOAc, промывали водой, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением 3-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-

ил)циклопентан-1-она (2,1 г, 5,43 ммоль, 93% выход) в виде смолистого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,14 мин [L]. МС m/z: 390,6 [M+H]⁺.

Примеры 7, 8 и 9.

К перемешиваемому раствору 3-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклопентан-1-она (2,5 г, 6,42 ммоль) в THF (3 мл), DMF (3 мл) добавляли ацетат аммония (4,95 г, 64,2 ммоль), хлорид аммония (3,43 г, 64,2 ммоль) и уксусную кислоту (0,367 мл, 6,42 ммоль) при комнатной температуре.

Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 16 ч, затем добавляли NaCNBH₃ (1,210 г, 19,26 ммоль) и перемешивали в течение еще 2 ч при комнатной температуре. Реакционную массу концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали методом преп. ВЭЖХ для разделения изомеров. После очисток методом преп. ВЭЖХ, фракции собирали, концентрировали и лиофилизировали с выделением трех изомеров/смесей.

Пример 7: Изомер 1: смесь диастереомеров, Время удерживания при ЖХМС 1,79 мин [E].

МС m/z: 391,4 (M+H).

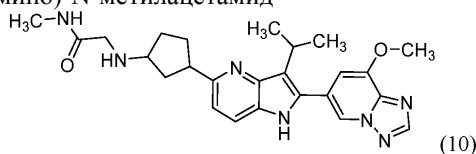
Пример 8: Изомер 2: гомохиральный, Время удерживания при ЖХМС 1,78 мин [E].

МС m/z: 391,2 (M+H).

Пример 9: Изомер 3: смесь диастереомеров, Время удерживания при ЖХМС 1,56 мин [E].

МС m/z: 391,3 (M+H).

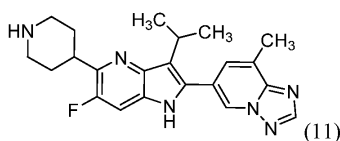
Пример 10. 2-((3-(3-Изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклопентил)амино)-N-метилацетамид



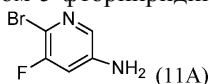
К перемешиваемому раствору 3-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклопентан-1-амина (20 мг, 0,051 ммоль) (Пример 9) в DMF (2 мл) добавляли ТЕА (0,021 мл, 0,154 ммоль) и 2-хлор-N-метилацетамид (6,61 мг, 0,061 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 16 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС с использованием методики D2, содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 2-((3-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклопентил)амино)-N-метилацетамида (3 мг). Время удерживания при ЖХМС 1,29 мин [E]. МС m/z: 462,3 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 11,30 (s, 1H), 8,63 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,17-3,11 (m, 4H), 2,90 (s, 1H), 2,63 (d, J=4,9 Hz, 3H), 2,32-2,23 (m, 1H), 2,00(q, J=7,4 Hz, 2H), 1,94-1,81 (m, 3H), 1,74-1,61 (m, 2H), 1,61-1,50 (m, 6H).

Пример 11. 6-(6-Фтор-3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

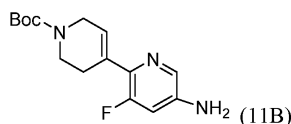


Промежуточное соединение 11А: 6-бром-5-фторпиридин-3-амин



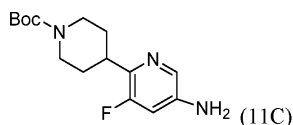
К раствору 5-фторпиридин-3-амина (4,5 г, 40,1 ммоль) в DMF (80 мл) добавляли NBS (7,14 г, 40,1 ммоль) порциями при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Смесь затем делили между EtOAc (300 мл) и вода (300 мл), оба слоя разделяли, органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO₃, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, соединение элюировали 52 % этилацетат/гексан, фракции собирали и концентрировали с получением 6-бром-5-фторпиридин-3-амина (4,7 г, 24,61 ммоль, 61% выход) в виде коричневого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 0,98 мин [R]. МС m/z: 193,1 (M+2H).

Промежуточное соединение 11В: трет-бутил-5-амино-3-фтор-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-карбоксилат



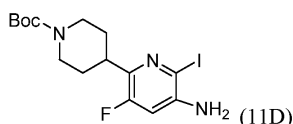
трет-бутил-5-амино-3-фтор-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-Г(2'Н)-карбоксилат (6,5 г, 22,16 ммоль, 94 % выход) получали в соответствии с общей методикой, описанной для промежуточного соединения 5В, с использованием 6-бром-5-фторпиридин-3-амина (4,5 г, 23,56 ммоль) в качестве исходного промежуточного соединения. Время удерживания при ЖХМС 1,94 мин [R]. МС m/z: 293,1 (M+H).

Промежуточное соединение 11С: трет-бутил-4-(5-амино-3-фторпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



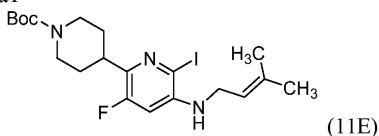
Раствор трет-бутил-5-амино-3-фтор-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-Г(2'Н)-карбоксилата (6,5 г, 22,16 ммоль) и этилацетата (150 мл) барботировали азотом (N₂). Затем Pd/C (3,30 г, 3,10 ммоль) добавляли и реакционную смесь вновь барботировали N₂ три раза. Газообразный водород (H₂) вводили с помощью баллона в смесь. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Суспензию фильтровали через слой целита, фильтрат собирали и концентрировали с получением трет-бутил-4-(5-амино-3-фторпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (5,8 г, 19,64 ммоль, 89 % выход) в виде желтого масла. Время удерживания при ЖХМС 1,68 мин [R]. МС m/z: 296,1 (M+H).

Промежуточное соединение 11D: трет-бутил-4-(5-амино-3-фтор-6-йодпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



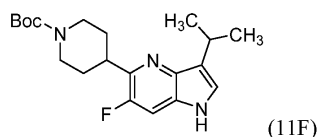
К раствору трет-бутил-4-(5-амино-3-фторпиридин-2-ил) пиперидин-1-карбоксилата (5,6 г, 18,96 ммоль) в DMF (120 мл) добавляли NIS (4,27 г, 18,96 ммоль) порциями. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную массу разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (3×200 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали путем хроматографии на системе Combiflash методом колоночной хроматографии на силикагеле, соединение элюировали 25% этилацетатом/петролевым эфиром, фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил-4-(5-амино-3-фтор-6-йодпиридин-2-ил) пиперидин-1-карбоксилата (5,8 г, 13,77 ммоль, 73% выход) в виде коричневого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 2,46 мин [R]. МС m/z: 322,1 (M+H).

Промежуточное соединение 11E: трет-бутил-4-(3-фтор-6-йод-5-((3-метилбут-2-ен-1-ил)амино) пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



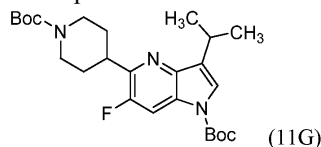
К раствору трет-бутил-4-(5-амино-3-фтор-6-йодпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (3,0 г, 7,12 ммоль) и 3-метилбут-2-енала (2,72 мл, 28,5 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли уксусную кислоту (1 мл, 17,47 ммоль). Полученный светло-желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем цианоборгидрид натрия (2,238 г, 35,6 ммоль) добавляли при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную массу концентрировали для удаления метанола, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (3×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле. Соединение элюировали 28% этилацетатом/петролевым эфиром, фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил-4-(3-фтор-6-йод-5-((3-метилбут-2-ен-1-ил)амино)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,7 г, 3,35 ммоль, 47% выход) в виде бледно-желтого масла. Время удерживания при ЖХМС 3,39 мин [R]. МС m/z: 490,1 (M+H).

Промежуточное соединение 11F: 4-(6-фтор-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



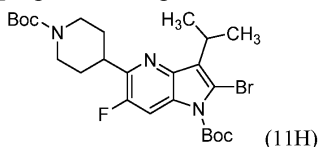
Раствор трет-бутил-4-(3-фтор-6-йод-5-((3-метилбут-2-ен-1-ил)амино)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,6 г, 3,27 ммоль), карбоната калия (0,497 г, 3,60 ммоль) и бромида тетрабутиламмония (3,16 г, 9,81 ммоль) в DMF (20 мл) дегазировали в течение 10 мин азотом, и Pd(OAc)₂ (0,073 г, 0,327 ммоль) добавляли. Реакционную смесь далее дегазировали в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 14 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл). Реакционную смесь промывали водой (2×100 мл), насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, соединение элюировали 65% этилацетатом/петролейным эфиром, фракции собирали, и концентрировали с получением трет-бутил-4-(6-фтор-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,5 г, 1,383 ммоль, 42% выход) в виде бледно-желтого масла. Время удерживания при ЖХМС 3,80 мин [R]. МС m/z: 362,1 (M+H).

Промежуточное соединение 11G: трет-бутил-5-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилат



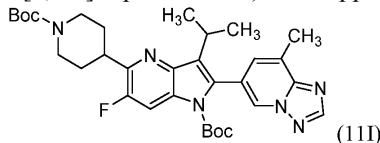
К раствору трет-бутил-4-(6-фтор-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,3 г, 0,830 ммоль) в THF (2 мл) добавляли TEA (0,231 мл, 1,660 ммоль), ВОС2О (0,212 мл, 0,913 ммоль), и DMAP (0,020 г, 0,166 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле путем элюирования 9% EtOAc: петролейным эфиром, фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил-5-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилата (0,33 г, 0,715 ммоль, 86% выход) в виде белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 3,92 мин [R]. МС m/z: 462,1 (M+H).

Промежуточное соединение 11H: трет-бутил-2-бром-5-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилат



трет-бутил-2-бром-5-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилат (0,6 г, 0,766 ммоль, 58,9% выход) получали в соответствии с общей методикой, описанной для промежуточного соединения 6I, с использованием трет-бутил-5-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилата (0,6 г, 1,300 ммоль) в качестве исходного промежуточного соединения. Время удерживания при ЖХМС 4,32 мин [D]. МС m/z: 541,1 (M+H).

Промежуточное соединение 11I: трет-бутил-5-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилат



трет-бутил-5-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилат (0,25 г, 0,359 ммоль, 64% выход) получали в соответствии с общей методикой, описанной для промежуточного соединения 7J, с использованием трет-бутил-2-бром-5-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилата (0,3 г, 0,555 ммоль) в качестве исходного вещества. Время удерживания при ЖХМС 4,16 мин [R]. МС m/z: 593,1 (M+H).

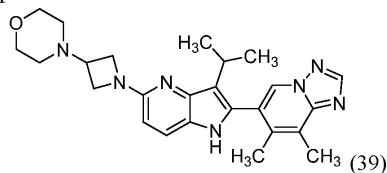
Пример 11.

К раствору трет-бутил-5-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилата (0,25 г, 0,422 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли 4 М соляную кислоту в диоксане (2 мл, 8,00 ммоль) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную массу концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ЖХ/МС с использованием методики D2, содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом

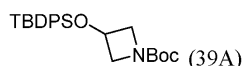
центробежного испарения с получением 6-(6-фтор-3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло [1,5-a]пиридина (11,3 мг, 0,029 ммоль, 7% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,26 мин [E]. МС m/z: 393,1 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 11,45 (br. s., 1H), 8,85 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,53 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,18-3,13 (m, 2H), 2,82-2,72 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,06 (s, 2H), 1,83-1,76 (m, 2H), 1,53 (d, J=6,8 Hz, 6H).

Пример 39. 4-(1-(2-(7,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)азетидин-3-ил)морфолин



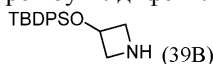
Промежуточное соединение 39A: трет-бутил-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)азетидин-1-карбоксилат



трет-Бутил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат (2,05 г, 11,8 ммоль) растворяли в DCM (40 мл) и имидазол (1,61 г, 23,7 ммоль) и трет-бутилхлордифенилсилан (3,58 г, 13,0 ммоль) добавляли последовательно. Реакционную смесь перемешивали в течение 17 часов при комнатной температуре. По завершении, реакцию гасили добавлением воды и DCM. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали добавлением DCM. Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали с получением прозрачного масла. Это вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с помощью прибора Teledyne Isco, элюируя Гек/ЭтОАс 0-15% с получением трет-бутил-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)азетидин-1-карбоксилата (11,8 ммоль). Время удерживания при ЖХМС 1,22 [TS]. МС (E⁺) m/z: 823,4 (2M+H).

¹H ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 7,63-7,57 (m, 4H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 4H), 4,52 (tt, J=6,6, 4,7 Hz, 1H), 3,97-3,90 (m, 2H), 3,89-3,83 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,06 (s, 9H).

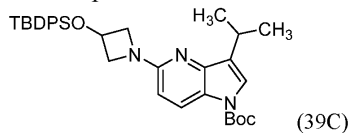
Промежуточное соединение 39B: 3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)азетидин



Промежуточное соединение 39A (11,8 ммоль) растворяли в DCM (20 мл), охлаждали до 0°C и предварительно охлаждали 0°C TFA (20 мл) добавляли. Когда реакция завершалась по данным ЖХМС анализа, реакционную смесь концентрировали, повторно растворяли в DCM, и защелачивали добавлением 1 М водного раствора NaOH. Водный слой экстрагировали добавлением DCM, и объединенные органические фракции сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали с получением 3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)азетидина (11,8 ммоль). Время удерживания при ЖХМС 0,84 [TS]. МС (E⁺) m/z: 312,2 (M+1).

¹H ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 7,64-7,59 (m, 4H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 4H), 4,62 (quin, J=6,5 Hz, 1H), 3,70-3,61 (m, 2H), 3,55-3,47 (m, 2H), 1,05 (s, 9H).

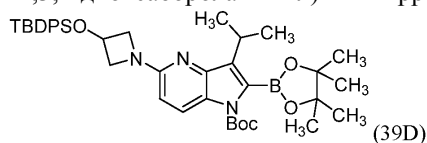
Промежуточное соединение 39C: трет-бутил-5-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)азетидин-1-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат



трет-Бутил-5-бром-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат (1 г, 2,95 ммоль), 3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)азетидин (1,19 г, 3,83 ммоль), предкатализатор 2-го поколения RuPhos (0,114 г, 0,147 ммоль), и Cs₂CO₃ (2,88 г, 8,84 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (20 мл) в реакционном сосуде с крышкой с предохранительной диафрагмой и магнитной мешалкой. Суспензию дегазировали газообразным азотом в течение 10 мин и затем герметично укупоривали и помещали в нагревательный блок с перемешиванием при 130°C в течение 45 мин. По завершении реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с помощью прибора Teledyne Isco, элюируя Гек/ЭтОАс 0-30% с получением трет-бутил-5-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)азетидин-1-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (1,42 г, 2,49 ммоль, 85% выход). Время удерживания при ЖХМС 1,09 [TS]. МС (E⁺) m/z: 570,4 (M+H).

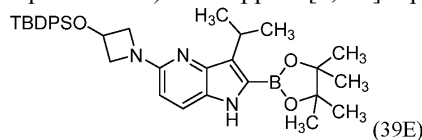
¹H ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 8,06 (br s, 1H), 7,69-7,63 (m, 4H), 7,47-7,33 (m, 7H), 6,23 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,79-4,71 (m, 1H), 4,14 (dd, J=8,6, 6,5 Hz, 2H), 3,95 (dd, J=8,7, 5,0 Hz, 2H), 3,25-3,15 (m, 1H), 1,64 (s, 9H), 1,36 (d, J=6,8 Hz, 6H), 1,07 (s, 9H).

Промежуточное соединение 39D: трет-бутил-5-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)азетидин-1-ил)-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат



Раствор, содержащий трет-бутил-5-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)азетидин-1-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат (1,42 г, 2,49 ммоль) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,661 мл, 3,24 ммоль) в сухом THF (12,5 мл), в атмосфере азота охлаждали на сухой бане лед/ацетон до -78°C и обрабатывали LDA (2M в THF, 1,87 мл, 3,74 ммоль). Смесь оставляли нагреваться до -30°C в течение 30 мин и перемешивали при -30°C в течение 30 мин. По завершении, реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl , воды и DCM. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с помощью прибора Teledyne Isco с загрузкой в гексанах и элюированием Hex/EtOAc 0-40% с получением трет-бутил-5-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)азетидин-1-ил)-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (1,64 г, 2,36 ммоль, 95% выход). Время удерживания при ЖХМС 1,14 [TS]. МС (E+) m/z: 696,5 (M+H).

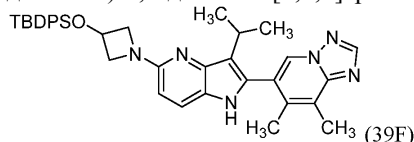
Промежуточное соединение 39E: 5-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)азетидин-1-ил)-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин



трет-Бутил-5-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)азетидин-1-ил)-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат (1,64 г, 2,36 ммоль) нагревали чистым при 165°C в сосуде с крышкой с предохранительной диафрагмой и магнитной мешалкой в атмосфере азота с подачей газообразного азота. Реакционную смесь нагревали в течение двух часов, насыщали при комнатной температуре в течение ночи, и затем нагревали в течение еще часа в течение всего трех часов чистого нагревания при 165°C . По завершении, реакционную смесь растворяли в DCM и концентрировали с получением 5-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)азетидин-1-ил)-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридина (1,40 г, 2,35 ммоль, 100% выход) в виде светло-коричневой пены. Примечание: на ЖХМС наблюдалась частичная конверсия в соответствующую бороновую кислоту, хотя ЯМР свидетельствовал о том, что продукт представлял собой чистое соединение. Время удерживания бороновой кислоты при ЖХМС 0,98 [TS]. МС бороновой кислоты (E+) m/z: 514,1 (M+H). Характеристики продукта: Время удерживания при ЖХМС 1,07 [TS]. МС (E+) m/z: 596,1 (M+H).

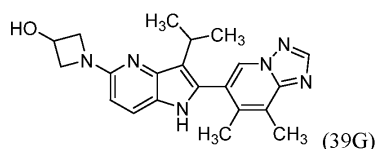
^1H ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 8,04 (s, 1H), 7,69-7,63 (m, 4H), 7,46-7,37 (m, 7H), 6,27 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,80-4,70 (m, 1H), 4,13 (dd, J=8,7, 6,4 Hz, 2H), 3,95 (dd, J=8,7, 5,2 Hz, 2H), 3,64 (spt, J=7,0 Hz, 1H), 1,50 (d, J=7,0 Hz, 6H), 1,35 (s, 12H), 1,07 (s, 9H).

Промежуточное соединение 39F: 6-(5-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)азетидин-1-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин



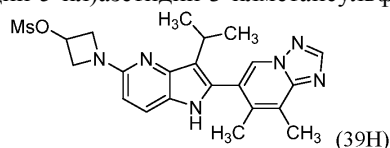
К смеси 5-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)азетидин-1-ил)-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридина (500 мг, 0,839 ммоль), 6-бром-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (209 мг, 0,923 ммоль), и Xphos предкатализатора 2-го поколения (33,0 мг, 0,042 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) добавляли водный K_3PO_4 (2M, 1,26 мл, 2,52 ммоль). Двухфазную смесь дегазировали газообразным азотом в течение 10 мин. Реакционный сосуд герметично укупоривали с крышкой с предохранительной диафрагмой и перемешивали при 70°C в течение 1,5 ч. По завершении, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, и суспендировали в DCM для очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле с помощью прибора Teledyne Isco, элюируя Hex/EtOAc 0-100% с получением 6-(5-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)азетидин-1-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (355 мг, 0,577 ммоль, 68,8 % выход). Время удерживания при ЖХМС 0,99 [TS]. МС (E+) m/z: 615,2 (M+H).

Промежуточное соединение 39G: 1-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)азетидин-3-ол



К перемешиваемому раствору 6-(5-(3-((трет-бутилдифенилсил)окси)азетидин-1-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (355 мг, 0,577 ммоль) в THF (3,8 мл) добавляли TBAF (0,69 мл, 0,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. По завершении, реакционную смесь концентрировали непосредственно, переносили в DCM, и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с помощью прибора Tele-dyne Isco, элюируя 0-100% Hex/EtOAc с получением 1-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)азетидин-3-ола (195 мг, 0,518 ммоль, 90% выход). Время удерживания при ЖХМС 0,59 [TS]. МС (E^+) m/z : 377,1 (M+H).

Промежуточное соединение 39H: 1-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)азетидин-3-илметансульфонат



К перемешиваемому раствору 1-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)азетидин-3-ола (190 мг, 0,505 ммоль) в THF (10 мл) при 25°C последовательно добавляли Et_3N (176 мкл, 1,26 ммоль) и MsCl (43,3 мкл, 0,555 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и затем еще одну аликвоту каждого из Et_3N (176 мкл, 1,26 ммоль) и MsCl (43,3 мкл, 0,555 ммоль) добавляли. После добавления этих аликвот реакция быстро подходила к концу. Реакцию гасили добавлением воды и DCM. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали добавлением DCM. Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали с получением 1-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)азетидин-3-илметансульфоната (219 мг, 0,482 ммоль, 95% выход). Время удерживания при ЖХМС 0,64 [TS]. МС (E^+) m/z : 455,1 (M+H).

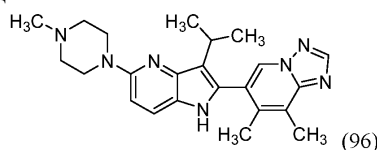
1H ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 8,55 (br s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,56 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 5,42 (tt, $J=6,4, 4,5$ Hz, 1H), 4,47-4,40 (m, 2H), 4,19 (dd, $J=10,3, 4,6$ Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,87 (spt, $J=6,9$ Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,39 (d, $J=6,8$ Hz, 6H).

Пример 39.

Раствор 1-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)азетидин-3-илметансульфоната (22 мг, 0,048 ммоль), Et_3N (0,034 мл, 0,242 ммоль) и морфолина (0,013 мл, 0,145 ммоль) в DMF (1 мл) нагревали до 80°C с перемешиванием в течение 2,5 ч и реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Еще одну аликвоту морфолина (0,050 мл, 0,574 ммоль) добавляли, и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 20 ч. По завершении, реакционную смесь разбавляли DMF и очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 19×200 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 19-59% В в течение 20 мин, затем 4-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 4-(1-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)азетидин-3-ил)морфолина (5,3 мг, 0,011 ммоль, 23% выход). Время удерживания при ЖХМС 0,77 [QC-ACN-TFA-XB]. МС (E^+) m/z : 446,1 (M+H).

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,85 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,52 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 6,28 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 3,99 (br t, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,73 (brt, $J=6,4$ Hz, 2H), 3,64-3,54 (m, 4H), 3,27-3,18 (m, 1H), 2,80 (dt, $J=13,7, 6,9$ Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,35 (br s, 4H), 2,15 (s, 3H), 1,35 (br d, $J=6,4$ Hz, 6H).

Пример 96. 6-(3-Изопропил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

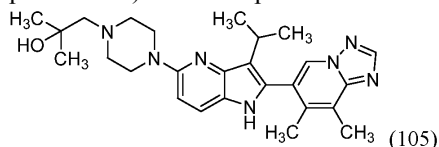


6-(3-изопропил-5-(пиперазин-1-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин, TFA (18,93 мг, 0,0376 ммоль) и Et_3N (0,1 мл, 0,717 ммоль) смешивали в DMF (1 мл) при комнатной температуре. Формальдегид (37 мас.% в воде, 25 мкл, 0,336 ммоль) добавляли к реакционной смеси с последующим триацетоксиборгидрид натрия (36 мг, 0,170 ммоль). Через 1 ч реакцию гасили добавлением воды, водного раствора 1,5 М K_2HPO_4 , и DCM. Органический слой отделя-

ли, концентрировали, переносили в метанол и очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мМ×19 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 0-минутное выдерживание при 15% В, 15-55% В в течение 19 мин, затем 5-минутное выдерживание при 100% В; Скорость элюции: 20 мл/мин; Температура колонки: 25°C. Отбор фракции запускали по сигналам УФ. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 6-(3-изопропил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (13,9 мг, 0,033 ммоль, 88 % выход). Время удерживания при ЖХМС 1,31 мин [QC-ACN-AA-XB]. МС (E⁺) m/z: 404,3 (M+H). Выбранные пики ЯМР:

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,91 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,59 (d, J=8,9 Hz, 1H), 6,80 (d, J=8,9 Hz, 1H), 2,84-2,73 (m, 1H), 2,59 (br s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,35 (br d, J=6,7 Hz, 6H).

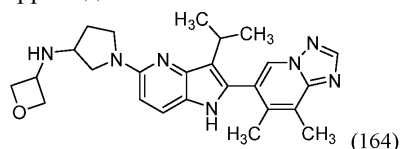
Пример 105. 1-(4-(2-(7,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б] пиридин-5-ил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



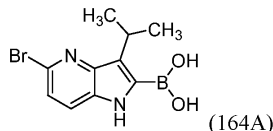
6-(3-изопропил-5-(пиперазин-1-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин, TFA (18,93 мг, 0,0376 ммоль) и карбонат калия (27 мг, 0,195 ммоль) смешивали в этаноле (1 мл). 2,2-диметилоксиран (24 мг, 0,333 ммоль) добавляли к реакционной смеси. Реакционный сосуд герметично укупоривали и нагревали до 80°C с перемешиванием в течение 3 ч. По завершении реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, концентрировали, переносили в DMSO и очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мМ×19 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 0-минутное выдерживание при 27% В, 27-67% В в течение 20 мин, затем 4-минутное выдерживание при 100% В; Скорость элюции: 20 мл/мин; Температура колонки: 25°C. Отбор фракции запускали по сигналам МС и УФ. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (9,9 мг, 0,021 ммоль, 57,0% выход). Время удерживания при ЖХМС 1,92 [QC-ACN-AA-XB]. МС (E⁺) m/z: 461,9 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,81 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,53 (d, J=8,9 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,9 Hz, 1H), 3,54-3,38 (m, 4H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,66 (br s, 4H), 2,57 (s, 3H), 2,26 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,36 (br d, J=6,7 Hz, 6H), 1,12 (s, 6H).

Пример 164. 1-(2-(7,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-N-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-амин



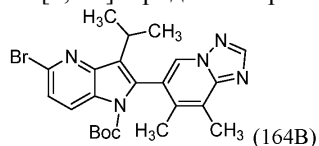
Промежуточное соединение 164А: 5-бром-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин



Раствор, содержащий трет-бутил-5-бром-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилат (3,00 г, 8,84 ммоль) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (2,71 мл, 13,27 ммоль) в сухом THF (30 мл), в атмосфере азота охлаждали на сухой бане лед/ацетон при -78°C и обрабатывали LDA (2М в THF) (5,53 мл, 11,05 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин и оставляли нагреваться до -30°C в течение 1 ч и перемешивали при -30°C в течение 30 мин. Реакцию обрабатывали 1,5 М водным раствором KН₂РO₄, водой и DCM. Слои разделяли и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил-5-бром-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилата. Время удерживания при ЖХМС 1,32 мин [Методика А]. МС m/z: 465,1 (M+H). Это вещество переносили в высокий сосуд емкостью 40 мл, который закрывали и продували газообразным азотом. Реакционную смесь перемешивали и нагревали при 160°C в течение 1,5 ч и 5-бром-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин (2,1 г, 5,75 ммоль, 65% выход) получали в виде желтого твердого вещества. При-

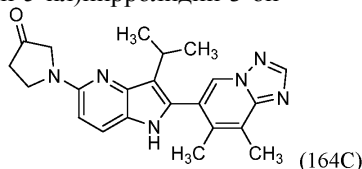
мечание: вещество превращалось в свободную бороновую кислоту на ЖХМС и наблюдалось в неизменном виде: Время удерживания при ЖХМС 0,85 мин [Методика А]. МС m/z: 282,9/284,9 (M+H/(M+2)+H).

Промежуточное соединение 164В: трет-бутил-5-бром-2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилат



В реакционный сосуд емкостью 40 мл добавляли 5-бром-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин (1,500 г, 4,11 ммоль), 6-бром-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (1,14 г, 4,90 ммоль), и Xphos предкатализатор 2-го поколения (0,162 г, 0,205 ммоль) и THF (20 мл). Реакционный сосуд герметично укупоривали и с помощью насоса барботировали три раза газообразным азотом. Трехосновный фосфат калия (6,16 мл, 12,33 ммоль) добавляли и реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой, затем насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали. К этому добавляли THF (20 мл), кристалл DMAP и ВОС-ангидрид (0,954 мл, 4,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов и концентрировали в потоке газообразного азота. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил-5-бром-2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилата (2,1 г, 5,75 ммоль, 65% выход) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,22 мин [Методика А]. МС m/z: 486,2 (M+H).

Промежуточное соединение 164С: 1-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)пирролидин-3-он



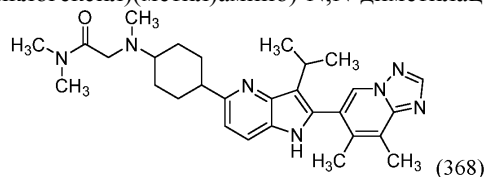
В сосуд емкостью 1 драм добавляли трет-бутил-5-бром-2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилат (0,150 г, 0,310 ммоль), предкатализатор 2-го поколения RuPhos (0,024 г, 0,031 ммоль), 1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан (0,060 г, 0,464 ммоль) и карбонат цезия (0,303 г, 0,929 ммоль). Реакционный сосуд закрывали покрытой тефлоном крышкой и с помощью насоса барботировали дважды газообразным азотом. К этому, в атмосфере азота, добавляли диоксан (2 мл) и реакционный сосуд с помощью насоса барботировали три раза и оставляли нагреваться при 100°C в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил-2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-5-(1,4-диокса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилата в виде рыжевато-коричневого масла. Время удерживания при ЖХМС 1,06 мин [Методика А]. МС m/z: 533,4 (M+H). К этому добавляли TFA (2 мл) и 1 каплю воды и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч, затем концентрировали в потоке газообразного азота. Остаток разбавляли 1,5М раствором K₂HPO₄ и DCM. Смесь переносили в делительную воронку и слои разделяли. Органическую фракцию сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 1-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)пирролидин-3-она (50 мг, 0,206 ммоль, 42% выход) в виде коричневатого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 0,79 мин [Методика А]. МС m/z: 389,3 (M+H).

Пример 164.

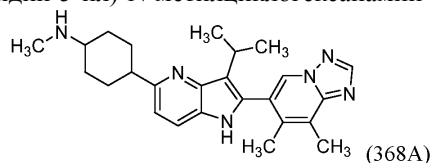
В сосуд емкостью 1 драм добавляли 1-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)пирролидин-3-он (0,025 г, 0,064 ммоль), DCM (1 мл) и оксетан-3-амин (0,014 г, 0,193 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 25°C, затем триацетоксиборгидрид натрия (0,041 г, 0,193 ммоль) добавляли. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при той же температуре. Навеску концентрировали, разбавляли DMF, фильтровали и очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 19×200 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 10-50% В в течение 24 мин, затем 5-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 1-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-N-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-амин в виде рацемической смеси (6,7 мг, 0,0150 ммоль, 23% выход), m/z (446,4, M+H). Время удерживания, 1,450 мин с использованием ЖХМС Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная

фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ.

Пример 368. 2-((4-(2-(7,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклогексил)(метил)амино)-N,N-диметилацетамид

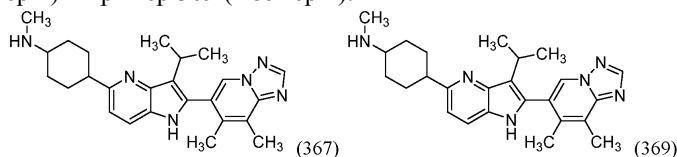


Промежуточное соединение 368А: 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-N-метилциклогексанамин



4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклогексан-1-он (0,015 г, 0,037 ммоль) и метиламин в THF (0,093 мл, 0,187 ммоль) смешивали в DMF (1 мл) и AcOH (6,42 мкл, 0,112 ммоль). К этому добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,040 г, 0,187 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов. Реакцию гасили путем добавления 1,5М K₂HPO₄. Этилацетат добавляли и смесь экстрагировали три раза (3×50 мл). Органическую фракцию объединяли, промывали насыщенный раствором NaCl, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 368А. Промежуточное соединение 368А разделяли на цис/транс-изомеры в соответствии с приведенными ниже условиями. Альтернативно, неочищенное промежуточное соединение 368А могло быть перенесено далее в виде цис/транс смеси для дальнейшей дериватизации и последующего разделения с получением отдельных дериватизированных изомеров.

Пример 367 (Изомер 1) и пример 369 (Изомер 2).



Промежуточное соединение 368А очищали и разделяли на цис- и транс-изомеры методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 19×200 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония;

Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 10-50% В в течение 20 минут, затем 4-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Фракции, содержащие отдельные изомеры, сушили методом центростремительного испарения с получением следующего:

Пример 367: Изомер 1: 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-N-метилциклогексанамин (4,3 мг, 0,00970 ммоль, 26% выход), m/z (417,2, M+H). Время удерживания, 1,204 мин [Методика С].

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,16-10,99 (m, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,62 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J=8,2 Hz, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,90 (br s, 2H), 2,71 (br s, 1H), 2,60 (s, 2H), 2,55 (s, 1H), 2,32 (s, 2H), 2,18 (s, 2H), 2,06 (br d, J=14,3 Hz, 1H), 1,86 (br s, 2H), 1,81-1,72 (m, 1H), 1,65 (br s, 2H), 1,56-1,47 (m, 1H), 1,40 (br d, J=6,7 Hz, 4H), 1,24 (s, 3H), 1,00 (d, J=6,4 Hz, 1H), 0,86 (brt, J=6,7 Hz, 1H).

Пример 369.

Изомер 2: 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-N-метилциклогексанамин (2,4 мг, 0,00576 ммоль, 11% выход), m/z (417,2, M+H). Время удерживания, 1,323 мин [Методика С].

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,19-11,01 (m, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,60 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,01 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 2,96-2,83 (m, 1H), 2,72 (br t, J=11,9 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,18 (s, 2H), 2,11-1,92 (m, 4H), 1,83 (br s, 3H), 1,75-1,58 (m, 2H), 1,40 (br d, J=6,7 Hz, 6H), 1,34-1,20 (m, 2H).

Пример 368.

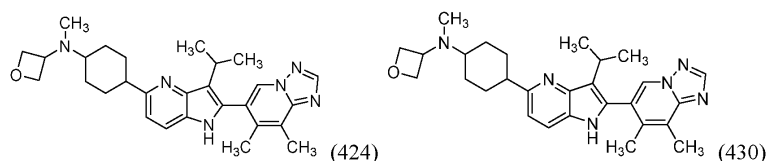
В сосуд емкостью 1 драм добавляли промежуточное соединение 368а, 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-N-метилциклогексанамин (0,020 г, 0,048 ммоль), DCM (1 мл) и DBU (0,025 мл, 0,164 ммоль). Вещество переходило в раствор и 2-хлор-N,N-диметилацетамид (0,018 г, 0,144 ммоль) добавляли. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч. Смесь затем концентрировали в потоке газообразного азота, разбавляли 90:10:0,1 ацетонитрил:вода:ТФА, фильтровали и очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих усло-

виях: Колонка: XBridge C18, 19×200 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 10-50% В в течение 24 минут, затем 5-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 2-((4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклогексил)(метил)амино)-N,N-диметилацетамида в виде единственного циклогексильного изомера (0,9 мг, 0,00160 ммоль, 3,3% выход), m/z (502,3, M+H). Время удерживания, 1,249 мин с использованием ЖХМС Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ.

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,23-11,03 (m, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,67-7,50 (m, 1H), 7,00 (d, J=8,3 Hz, 1H), 3,06 (s, 2H), 2,93-2,79 (m, 4H), 2,77-2,66 (m, 2H), 2,60 (s, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,99 (br d, J=12,6 Hz, 2H), 1,89 (br s, 2H), 1,66 (br d, J=11,9 Hz, 3H), 1,50-1,35 (m, 9H).

Пример 424 и пример 430.

N-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклогексил)-N-метилоксетан-3-амин



Промежуточное соединение 368А, 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-N-метилциклогексанамин (0,025 г, 0,060 ммоль) и оксетан-3-он (8,65 мг, 0,120 ммоль) смешивали в DCM (1 мл). К этому добавляли AcOH (0,344 мкл, 6,00 мкмоль) и триацетоксиборгидрид натрия (0,038 г, 0,180 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 25°C затем гасили путем добавления 1,5 М раствора K₂HPO₄. Дополнительное количество DCM добавляли и содержимое переносили в делительную воронку и слои разделяли. Объединенные органические фракции промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 19×200 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 10-50% В в течение 24 минут, затем 5-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением следующих разделенных продуктов:

Пример 424.

Изомер 1: N-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклогексил)-N-метилоксетан-3-амин (2,5 мг, 0,00519 ммоль, 7% выход), m/z (473,2, M+H). Время удерживания, 1,384 мин [Методика С].

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,08 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,60 (br d, J=8,2 Hz, 1H), 7,00 (br d, J=8,2 Hz, 1H), 4,52 (br d, J=6,7 Hz, 4H), 4,04-3,90 (m, 1H), 3,18 (br s, 2H), 2,95-2,84 (m, 1H), 2,68 (br s, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,45-2,32 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 1,97 (brd, J= 11,3 Hz, 2H), 1,75 (br d, J=11,6 Hz, 2H), 1,64 (br d, J=12,8 Hz, 2H), 1,40 (br d, J=6,7 Hz, 8H).

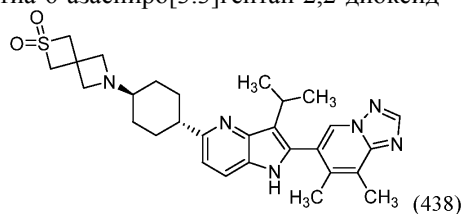
Пример 430.

Изомер 2: N-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклогексил)-N-метилоксетан-3-амин (6,8 мг, 0,0140 ммоль, 18% выход), m/z (473,3, M+H). Время удерживания, 1,537 мин [Методика С].

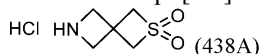
¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,10 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,63 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,48 (quin, J=6,3 Hz, 4H), 3,95-3,81 (m, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,90 (s, 2H), 2,61 (s, 2H), 2,41-2,16 (m, 6H), 2,07 (s, 3H), 1,90 (br s, 2H), 1,74 (br s, 3H), 1,45 (br d, J=7,0 Hz, 7H).

Пример 438.

6-((1r,4r)-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклогексил)-2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-2,2-диоксид



Промежуточное соединение 438А: 2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-2,2-диоксидгидрохлорид

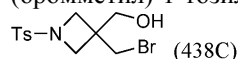


Промежуточное соединение 438В: 6-тозил-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан



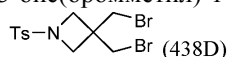
К раствору EtOH (500 мл) и 3-бром-2,2-бис(бромметил)пропан-1-ола (14,00 г, 43,1 ммоль) добавляли 4-метилбензолсульфонамид (16,23 г, 95 ммоль) при 25°C и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 20 ч. Растворитель удаляли путем выпаривания и к этому добавляли 100 мл 8% раствор NaOH. Суспензию перемешивали в течение еще 2 ч, фильтровали и желтый осадок на фильтре промывали вода и сушили в течение ночи воздухом с получением 6-тозил-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана (9,05 г, 35,7 ммоль, 83% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 0,72 мин [Методика А]. МС m/z: 254,3 (M+H).

Промежуточное соединение 438С: (3-(бромметил)-1-тозилазетидин-3-ил)метанол



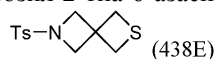
К суспензии 6-тозил-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана (10,50 г, 41,5 ммоль) в диэтиловом эфире (300 мл) при 0°C добавляли раствор бромистоводородной кислоты в уксусной кислоте (7,16 мл, 43,5 ммоль) в 20 мл эфира, по каплям. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем 1н NaOH добавляли до pH = 8. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали добавлением этилацетата (3×150 мл). Объединенные органические фракции сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме с получением (3-(бромметил)-1-тозилазетидин-3-ил)метанола (13,5 г, 36,4 ммоль, 88% выход) в виде твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 0,80 мин [Методика А]. МС m/z: 336,2 (M+H)

Промежуточное соединение 438D: 3,3-бис(бромметил)-1-тозилазетидин



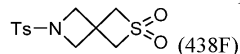
В круглодонной колбе емкостью 500 мл (3-(бромметил)-1-тозилазетидин-3-ил) метанол (14,44 г, 38,9 ммоль) растворяли в DCM (250 мл) и тетрабромид углерода (21,93 г, 66,1 ммоль) добавляли. Раствор охлаждали на ледяной бане и трифенилфосфин (17,34 г, 66,1 ммоль) добавляли одной порцией. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем нагревали до 25°C и перемешивали в течение 4 ч. Диэтиловый эфир (200 мл) добавляли и полученный желтый осадок отфильтровывали и дискардировали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления и очищали методом хроматографии на силикагеле с получением 3,3-бис(бромметил)-1-тозилазетидина (11 г, 27,7 ммоль, 71,2% выход) в виде белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 0,99 мин [Методика А]. МС m/z: 398,1 (M+H)

Промежуточное соединение 438Е: 6-тозил-2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан



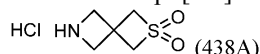
К раствору 3,3-бис(бромметил)-1-тозилазетидина (36,0 г, 91 ммоль) в смеси ацетонитрила (30 мл) и воды (5 мл) добавляли наонагидрат сульфида натрия (43,5 г, 181 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 часов. Это концентрировали в условиях пониженного давления и разбавляли EtOAc (100 мл) и 1н раствором NaOH (30 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали добавлением EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические фракции промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали с получением 6-тозил-2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептана (21,2 г, 79 ммоль, 87% выход) в виде желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 0,9 мин [Методика А]. МС m/z: 270,2 (M+H).

Промежуточное соединение 438F: 6-тозил-2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-2,2-диоксид



В круглодонную колбу емкостью 100 мл добавляли 6-тозил-2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан (3,50 г, 12,99 ммоль) и DCM (50 мл). Смесь охлаждали до 0°C и mCPBA (8,74 г, 39,0 ммоль) добавляли. Реакционную смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 4 ч. Смесь концентрировали, разбавляли MeOH (50 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Суспензию фильтровали и твердое вещество промывали дополнительным количеством MeOH и сушили воздухом с получением 6-тозил-2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-2,2-диоксида (3,5 г, 11,61 ммоль, 90% выход) в виде белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 0,72 мин [Методика А]. МС m/z: 302,2 (M+H)

Промежуточное соединение 438А: 2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-2,2-диоксидгидрохлорид



В круглодонной колбе емкостью 250 мл растворяли 6-тозил-2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-2,2-диоксид (0,750 г, 2,489 ммоль) в MeOH (30 мл). Свежий магний (0,907 г, 37,3 ммоль) добавляли и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 16 ч при энергичном перемешивании. Реакционную смесь затем концентрировали почти досуха и полученное сероватое вещество суспендировали в диэтиловом эфире (100 мл). Декагидрат сульфата натрия (8,02 г, 24,89 ммоль) добавляли и смесь перемешивали в течение 1 ч, затем фильтровали, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Белое твердое вещество растворяли в DCM (2 мл) и 4М HCl/диоксан (5 мл) добавляли. Белое твердое вещество выпада-

ло в осадок и суспензию оставляли на 30 мин, затем концентрировали. Диэтиловый эфир добавляли и суспензию перемешивали в течение 30 мин. Твердое вещество отфильтровывали с помощью фритты и промывали диэтиловым эфиром с получением 2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-2,2-диоксида HCl (0,250 г, 1,361 ммоль, 54,7% выход) в виде белого твердого вещества.

Пример 438.

4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)циклогексан-1-он (Промежуточное соединение 4D, 0,755 г, 1,880 ммоль), 2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-2,2-диоксидгидрохлорид (0,518 г, 2,82 ммоль) и DBU (0,567 мл, 3,76 ммоль) смешивали в DCM (6 мл) с уксусной кислотой (1,076 мкл, 0,019 ммоль). Реакционный сосуд закрывали. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 25°C. Летучие вещества удаляли в потоке газообразного азота и остаток разбавляли MeOH (1 мл). Реакционную смесь охлаждали до -78°C и боргидрид лития (2M в THF) (2,82 мл, 5,64 ммоль) добавляли по каплям в течение 10 минут. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч и затем реакцию гасили добавлением 1,5 M водного раствора K₂HPO₄. DCM добавляли и смесь переносили в делительную воронку и слои разделяли. Водный слой экстрагировали добавлением DCM (3×50 мл) и объединенные органические фракции промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 1,4 г неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали методом препаративной СФХ с использованием следующих условий: Получение навески: 1,4 г / 36 мл MeOH:DCM(4:1), 38,88 мг/мл; Колонка: Cellulose-4 (3×25 см, 5 мкм, #121391); температура = 35°C; скорость элюции: 200 мл/мин; давление BPR: 100 бар; подвижная фаза: CO₂/ MeOH:MeCN (1:1) с 0,1% NH₄OH (45/55); программа разделения: Общий вкол; Вкол: 3,5 мл Время цикла: 4,2 мин; производительность: 1,9 г/ч; Длина волны детектора: 220 нм. Содержащие продукт фракции концентрировали и далее очищали в соответствии со следующей методикой: Приблизительно 900 мг белого твердого вещества после СФХ очистки растворяли в кипящей смеси этилацетат: метанол (4:1). Колбу закрывали и выдерживали при комнатной температуре в течение 48 часов. Белое твердое вещество отфильтровывали и промывали этилацетатом, с последующим MeOH. Твердое вещество сушили и собирали с получением 6-((1г,4г)-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)циклогексил)-2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-2,2-диоксида (0,57 г, 1,070 ммоль, 56,9% выход) в виде белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 0,56 мин [Методика А]. MS m/z: 533,5 (M+H).

Исследование условий восстановительного аминирования в получении соединения согласно примеру 438:

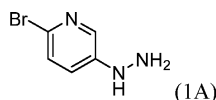
Восстановитель	Растворитель	Темп.	Отношение *цис : транс : **спирт
NaBH ₄	DMF	25 °C	8 : 1 : 0
NaBH ₄	DCM	25 °C	8 : 1 : 0
NaBH ₄	MeOH	-78 °C	No Reaction
LiBH ₄	MeOH	-78 °C	1 : 3 : 1
LiBH ₄	***DCM/MeOH	25 °C / -78 °C	1 : 6 : 1

*Приблизительные отношения получали по данным ВЭЖХ.

**Спиртовое отношение относится к восстановлению кетона до спирта.

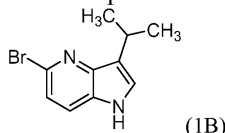
***Иминий предварительно образовывался в DCM при 25°C, Восстановление проводили при -78°C в MeOH.

Альтернативный синтез соединения согласно примеру 438 промежуточное соединение 1A: 2-бром-5-гидразинилпиридин:



К раствору 6-бромпиридин-3-амин (50 г, 289 ммоль) в HBr в 47% воды (570 мл) при 0°C в многогорлой круглодонной колбе емкостью 5 л, добавляли по каплям раствор нитрита натрия (19,94 г, 289 ммоль) в воде (312,5 мл). Через 1 ч при 0°C, раствор дигидрата хлорида олова(II) (157 г, 694 ммоль) в HBr, 47% в воде (345 мл) медленно добавляли при 0°C. По завершении такого добавления, реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 часа при 0°C. Твердое вещество собирали путем фильтрации и сушили над 30 мин воздухом и затем промывали диэтиловым эфиром (500 мл). После сушки для удаления диэтилового эфира, 2-бром-5-гидразинилпиридиндигидробромид (65 г, 186 ммоль, 64,3% выход) собирали в виде твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 0,68 мин [DDS]. MS m/z: 188,1 (M+H).

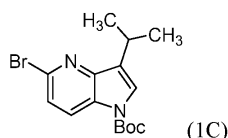
Промежуточное соединение 1B: 5-бром-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин



Изовалеральдегид (23,70 мл, 220 ммоль) добавляли к раствору 2-бром-5-гидразинил-

пиридиндигидробромида (70 г, 200 ммоль) в серной кислоте (70 мл, 1313 ммоль) в воде (630 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (2000 мл) и промывали водой (200 мл). Отделенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 5-бром-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридина (200 ммоль) в виде коричневой жидкости. Вещество переносили далее без дополнительной очистки. Время удерживания при ЖХМС 1,64 мин [DDS]. МС m/z: 241,1 (M+H).

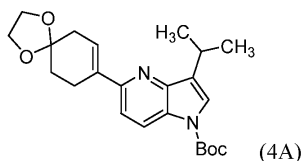
Промежуточное соединение 1C: трет-бутил-5-бром-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат



К раствору 5-бром-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридина (55 г, 193 ммоль) в THF (550 мл) при 0°C добавляли TEA (42,4 мл, 304 ммоль) в течение 10 мин с последующим добавлением DMAP (2,360 г, 19,32 ммоль) при 0°C, ВОС-ангидрид 30% в толуоле (16,73 г, 23,0 ммоль) добавляли одной порцией и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Еще одну алиquotу ВОС-ангидрида (67,3 мл, 290 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 25°C. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме и неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил-5-бром-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (37 г, 104 ммоль, 53,6% выход). Время удерживания при ЖХМС 1,59 мин [DDS]. МС m/z: 339,0 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,22 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,52 (d, J=8,5 Hz, 1H), 3,27-3,08 (m, 1H), 1,63 (s, 9H), 1,32 (d, J=7,0 Hz, 6H).

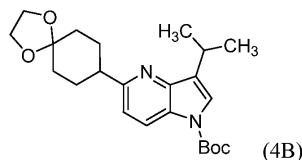
Промежуточное соединение 4A: трет-бутил-3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат



В герметично закупоренную колбу емкостью 1000 мл добавляли трет-бутил-5-бром-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат (42 г, 124 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)-1,3,2-диоксаборолан (34,6 г, 130 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (360 мл) и воды (42 мл). К этому добавляли трехосновный фосфат калия (52,6 г, 248 ммоль) и предкатализатор 2-го поколения X-Phos (3,90 г, 4,95 ммоль). Двухфазную смесь дегазировали газообразным азотом в течение 10 мин и герметично закупоривали сосуд и перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом и водой. Смесь переносили в делительную воронку и слои разделяли. Объединенные органические фракции промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Далее очистку проводили методом хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил-3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (39,00 г, 98,0 ммоль, 79% выход) Время удерживания при ЖХМС 2,53 мин [DDS2]. МС m/z: 399,5 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,08 (d, J=9,0 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,41 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 1H), 7,24-7,14 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,69-3,59 (m, 1H), 3,36-3,29 (m, 1H), 3,17-3,01 (m, 2H), 2,74 (s, 1H), 2,48 (s, 1H), 2,25 (d, J=7,0 Hz, 3H), 2,08 (s, 9H).

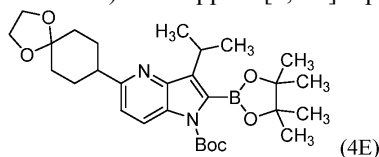
Промежуточное соединение 4B: трет-бутил-3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат



К трет-бутил-3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилату (80 г, 201 ммоль) в этилацетате (800 мл) добавляли 10 мас.% Pd-C (29,9 г, 28,1 ммоль). Колбу помещали в вакууме и с помощью насоса барботировали газообразным азотом. После вакуумирования, сосуд обратно наполняли газообразным водородом с помощью баллона с водородом и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2-3 ч. Сосуд разбавляли этилацетатом и содержимое фильтровали через плотно набитый целит. После концентрирования, неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил-3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (67,00 г, 167,0 ммоль, 83% выход) в виде желтого масла. Время удерживания при ЖХМС 1,86 мин [DDS2]. МС m/z: 401,4 (M+H).

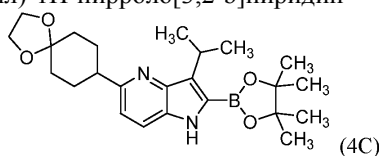
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,22-8,08 (m, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 1H), 4,01 (d, J=7,0 Hz, 1H), 3,89-3,86 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 2,25-2,18 (m, 2H), 2,18-2,10 (m, 2H), 1,89-1,72 (m, 6H), 1,60 (s, 3H), 1,59-1,53 (m, 1H), 1,32 (d, J=7,0 Hz, 4H), 1,23-1,18 (m, 1H), 1,16-1,13 (m, 1H), 1,18-1,13 (m, 2H), 1,16-1,12 (m, 2H)

Промежуточное соединение 4E: трет-бутил-3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу емкостью 1 л добавляли трет-бутил-3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат (45 г, 112 ммоль) в тетрагидрофуране (675 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали на сухой бане лед/ацетон до -78°C. К этому медленно добавляли LDA (112 мл, 225 ммоль) и смесь перемешивали при -78°C в течение 45-50 мин. 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (34,5 мл, 169 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1-2 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором K₂HPO₄ при той же температуре, затем добавляли воду и этилацетат и смесь переносили в делительную воронку. Слои разделяли и объединенные органические фракции промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт далее очищали методом хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил-3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (35,0 г, 66,5 ммоль, 60% выход). Время удерживания при ЖХМС 2,05 мин [DDS2]. МС m/z: 527,5 (M+H).

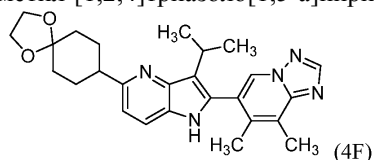
Промежуточное соединение 4C: 3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин



трет-Бутил-3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат (35 г, 66,5 ммоль) добавляли в круглодонную колбу емкостью 500 мл. Реакционную смесь с помощью насоса барботировали три раза газообразным азотом и оставляли нагреваться при 150°C в атмосфере азота в течение 7-8 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем 200 мл петролейного эфира добавляли и перегоняли полностью. Твердое вещество промывали эфиром и сушили в течение 1-2 ч с получением 3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридина (23,0 г, 54,0 ммоль, 81% выход) в виде желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,47 мин [DDS2]. МС m/z: 427,5 (M+H).

¹H ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 8,25 (br s, 1H), 7,52 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,03 (t, J=2,6 Hz, 4H), 3,83-3,71 (m, 1H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,13-1,90 (m, 6H), 1,79 (br s, 2H), 1,56 (d, J=6,9 Hz, 6H), 1,39 (s, 12H).

Промежуточное соединение 4F: 6-(3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин

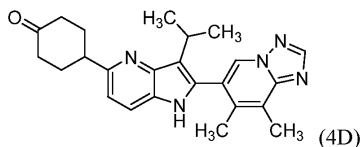


В герметично укупоренной колбе емкостью 1 л, 3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (22,5 г, 52,8 ммоль), и 6-бром-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (11,93 г, 52,8 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (225 мл) и воде (22,5 мл). Трехосновный фосфат калия (33,6 г, 158 ммоль) добавляли, затем смесь барботировали газообразным азотом в течение 5 мин. Дихлорид 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия (1,720 г, 2,64 ммоль) добавляли и реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 2-3 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой, затем насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток далее очищали методом хроматографии на силикагеле с получением 6-(3-изопропил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (19,0 г, 42,6 ммоль, 81% выход) в виде беловатого твердого вещества.

Время удерживания при ЖХМС 1,70 мин [DDS2]. МС m/z: 446,6 (M+H).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,04 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,60 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J=8,6 Hz, 1H), 3,91 (t, J=2,8 Hz, 4H), 3,09-3,08 (m, 1H), 2,97-2,74 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,97-1,77 (m, 5H), 1,75-1,58 (m, 2H), 1,41 (d, J=6,9 Hz, 6H)

Промежуточное соединение 4D: 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)циклогексан-1-он



В герметично закупоренной колбе емкостью 1 л, 6-(3-изопропил-5-(1,4-диоксапиро[4.5]декан-8-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (36 г, 81 ммоль) смешивали в тетрагидрофуране (660 мл). Затем HCl (101 мл, 1212 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный фосфат калия раствор до pH = 8 и этилацетат (500 мл \times 2). Смесь выливали в делительную воронку и слои разделяли. Органическую фракцию промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество обрабатывали петролейным эфиром (200 мл) и перемешивали в течение 15 минут. Осадок на фильтре промывали дополнительным количеством петролейного эфира и сушили с получением 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)циклогексан-1-она (30,0 г, 74,8 ммоль, 92% выход) в виде беловатого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,53 мин [DDS2]. МС m/z: 402,4 (M+H).

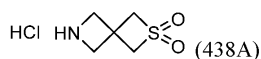
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,12-10,98 (m, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,58 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,31 (s, 4H), 2,97-2,81 (m, 1H), 2,59 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,13-2,00 (m, 1H), 1,97-1,76 (m, 4H), 1,72-1,53 (m, 2H), 1,39 (d, J=6,5 Hz, 3H), 1,18-0,98 (m, 2H)

Пример 438.

В круглодонную колбу емкостью 2 л добавляли 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)циклогексан-1-он (29 г, 72,2 ммоль), 2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-2,2-диоксидгидрохлорид (19,90 г, 108 ммоль), DCM (435 мл) и уксусную кислоту (0,413 мл, 7,22 ммоль). К этому добавляли DBU (32,7 мл, 217 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли в условиях пониженного давления и полученный остаток растворяли в метаноле (435 мл). Смесь охлаждали до -78 $^\circ\text{C}$ к этому добавляли боргидрид лития (54,2 мл, 217 ммоль) с помощью шприца в течение 30-40 мин. Реакцию перемешивали при -78 $^\circ\text{C}$ в течение 2 часов. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и гасили насыщенным раствором фосфата калия. Это разбавляли водой (150 мл), экстрагировали добавлением этилацетата (300 мл \times 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество переносили в 100 мл IPA и перемешивали в течение 30-40 минут при 50 $^\circ\text{C}$. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, и промывали 20 мл IPA с получением беловатого твердого вещества, содержащего 90% транс-продукта. Далее очистку проводили методом препаративной СФХ с использованием следующих условий: Получение навески: 18 г неочищенного вещества; Колонка: Lux Cellulose-4 (250 \times 4,6) мм 5 мкм; температура = 30 $^\circ\text{C}$; BPR давление: 100 бар; подвижная фаза: 0,2% NH $_4$ OH в ACN:MeOH (1:1); Вкол: 10 мл; Длина волны детектора: 220 нм. Содержащие продукт фракции концентрировали и далее очищали в соответствии со следующей методикой: Это вещество затем улавливали (метанол, THF, ацетонитрил) и твердое вещество переносили в 30% водный IPA 60 мл (18 мл вода: 48 мл IPA), затем нагревали до 70 $^\circ\text{C}$ в течение 1 ч. Смесь доводили до комнатной температуры, фильтровали, промывали IPA (20 мл) и сушили над 10-12 часов с получением 6-((1r,4r)-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)циклогексил)-2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-2,2-диооксида (16,0 г, ммоль, 41,4% выход)) в виде белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,31 мин [DDS2]. МС m/z: 533,4 (M+H).

^1H ЯМР (499 МГц, DMSO- d_6) δ 11,16-11,02 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,59 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,32 (s, 4H), 4,10 (q, J=5,2 Hz, 1H), 3,17 (d, J=5,2 Hz, 3H), 2,88 (quin, J=6,9 Hz, 1H), 2,74-2,56 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 2,13-1,99 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,84 (br d, J=10,7 Hz, 2H), 1,71-1,55 (m, 2H), 1,40 (d, J=6,9 Hz, 6H), 1,19-0,97 (m, 2H).

Альтернативный синтез промежуточного соединения 438A: 2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-2,2-диоксидгидрохлорид



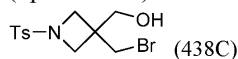
Промежуточное соединение 438B: 6-тозил-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан



KOH (276 г, 4926 ммоль) растворяли в этаноле (2,5 л) и к этому раствору добавляли 3-бром-2,2-бис(бромметил)пропан-1-ол (500 г, 1539 ммоль) и 4-метилбензолсульфонамид (316 г, 1847 ммоль). Реак-

ционную смесь нагревали до 85°C в течение 2 суток, затем охлаждали до комнатной температуры и к этому добавляли 8% раствор гидроксида натрия (2,5 л). Смесь перемешивали в течение 2 ч и белое твердое вещество отфильтровывали. Собранное твердое вещество перемешивали в воде (1 л) и фильтровали. Этот способ повторяли 3 раза. Твердое вещество затем перемешивали с метанолом (1 л), фильтровали и сушили воздухом с получением 6-тозил-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана (250 г, 984 ммоль, 64% выход) в виде беловатого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,16 мин [DDS2]. МС m/z: 254,2 (M+H)

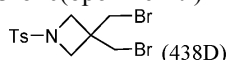
Промежуточное соединение 438C: (3-(бромметил)-1-тозилазетидин-3-ил)метанол



К суспензии 6-тозил-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана (240 г, 947 ммоль) в диэтиловом эфире (2,5 л) при 0°C добавляли раствор бромистоводородной кислоты в уксусной кислоте (171 мл, 1042 ммоль) в диэтиловом эфире (1,5 л) по каплям. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин, нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 2 ч. К этому добавляли 10% раствор бикарбоната натрия до достижения pH значения 8. МТВЕ добавляли и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали добавлением этилацетата, и объединенные органические фракции промывали водой и затем насыщенным соевым раствором, затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (3-(бромметил)-1-тозилазетидин-3-ил)метанола (302 г, 904 ммоль, 95% выход) в виде белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,34 мин [DDS2]. МС m/z: 334,1/336,1 (M+H).

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,83-7,64 (m, 2H), 7,47-7,32 (m, 2H), 3,69 (d, J=5,0 Hz, 2H), 3,65-3,59 (m, 2H), 3,58-3,52 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,71 (t, J=5,0 Hz, 1H).

Промежуточное соединение 438D: 3,3-бис(бромметил)-1-тозилазетидин



В круглодонной колбе емкостью 1 л, (3-(бромметил)-1-тозилазетидин-3-ил)метанол (54 г, 162 ммоль) растворяли в DCM (540 мл) и тетрабромид углерода (86 г, 259 ммоль) добавляли. Раствор охлаждали на ледяной бане и трифенилфосфин (67,8 г, 259 ммоль) добавляли порциями. Полученную смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали и этилацетат добавляли и смесь перемешивали в течение 10 мин, затем белое твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления и очищали методом хроматографии на силикагеле с получением 3,3-бис(бромметил)-1-тозилазетидина (50 г, 126 ммоль, 78% выход) в виде белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,87 мин [DDS2]. МС m/z: 398,1 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,81-7,70 (m, 2H), 7,42 (d, J=8,0 Hz, 2H), 3,61 (s, 4H), 3,55 (s, 4H), 2,50 (s, 3H).

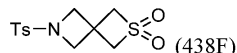
Промежуточное соединение 438E: 6-тозил-2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан



К раствору 3,3-бис(бромметил)-1-тозилазетидин (35 г, 88 ммоль) в смеси ацетонитрила (350 мл) и воды (35 мл) добавляли наонагидрат сульфида натрия (106 г, 441 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления и разбавляли EtOAc и водой. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали добавлением EtOAc. Объединенные органические фракции промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали с получением 6-тозил-2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептана (21 г, 78 ммоль, 88% выход) в виде белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,56 мин [DDS2]. МС m/z: 270,1 (M+H).

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,76-7,68 (m, 2H), 7,37 (d, J=7,9 Hz, 2H), 3,78 (s, 4H), 3,14 (s, 4H), 2,46 (s, 3H).

Промежуточное соединение 438F: 6-тозил-2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-2,2-диоксид



В колбу емкостью 4 л добавляли 6-тозил-2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан (175 г, 650 ммоль) и DCM (2,75 л). Смесь охлаждали до 0°C и mCPBA (320 г, 1299 ммоль) добавляли в течение 30 мин, затем реакционную смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 3 ч. Смесь разбавляли DCM и промывали 5% раствор NaOH (3×1 л). Объединенные органические фракции промывали водой и насыщенным соевым раствором, затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле с получением 6-тозил-2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-2,2-диоксида (135 г, 449 ммоль, 69% выход) в виде белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,16 мин [DDS2]. МС m/z: 302,1 (M+H).

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,79-7,66 (m, 2H), 7,40 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,12 (s, 4H), 3,97 (s, 4H), 2,47 (s, 3H).

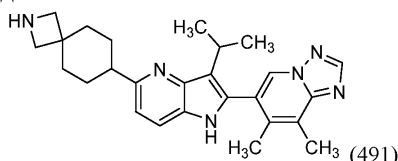
Промежуточное соединение 438A: 2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-2,2-диоксидгидрохлорид



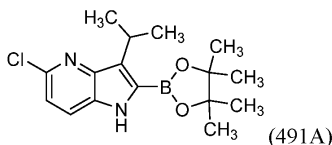
6-тозил-2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-2,2-диоксид (40 г, 133 ммоль) и магний (32,3 г, 1327 ммоль) переносили в сухой метанол (1600 мл) и нагревали до 50°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 18 ч. К этому добавляли декагидрат сульфата натрия (428 г, 1327 ммоль) и DCM (2 л) и смесь перемешивали в течение 1 ч и фильтровали. Твердое вещество суспендировали в DCM (2 л), перемешивали и суспензию фильтровали. Объединенный фильтрат концентрировали почти досуха. Остаточную воду упаривали и полученный твердого вещества переносили в DCM (200 мл). Суспензию фильтровали через сульфат натрия и фильтрат собирали. К этому добавляли 4М HCl в диоксане (25 мл) и полученный твердое вещество отфильтровывали и промывали DCM с получением 2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-2,2-диоксида HCl (15,2 г, 65% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (499 МГц, DMSO-d₆) δ 9,47-9,16 (m, 2H), 4,50 (s, 4H), 4,30-4,09 (m, 4H).

Пример 491. 6-(3-Изопропил-5-(2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин

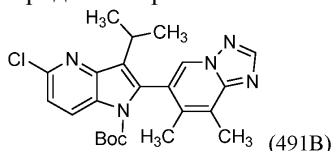


Промежуточное соединение 491A: 5-хлор-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин



трет-Бутил-5-хлор-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат получали в соответствии с общей методикой, описанной выше для получения промежуточного соединения 1С. Раствор, содержащий трет-бутил-5-хлор-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат (3,00 г, 10,18 ммоль) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (3,11 мл, 15,27 ммоль) в сухом THF (25 мл), в атмосфере азота, охлаждали на сухой бане лед/ацетон при -78°C и обрабатывали LDA (2М в THF) (6,36 мл, 12,72 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин и оставляли нагреваться до -30°C в течение 1 ч и перемешивали при -30°C в течение 30 мин. Реакционную смесь обрабатывали 1,5 М водным раствором KН₂РO₄, водой и DCM. Органический слой собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил-5-хлор-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата. Время удерживания при ЖХМС 1,31 мин [Методика А]. МС m/z: 420,8/422,3 (M+H). Это вещество переносили в сосуд емкостью 40 мл и продували газообразным азотом. Смесь герметично закупоривали и нагревали при 160°C в течение 1,5 ч с получением 5-хлор-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридина (2,4 г, 7,49 ммоль, 74% выход) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,16 мин [Методика А]. МС m/z: 321,1/323,1 (M+H).

Промежуточное соединение 491В: трет-бутил-5-хлор-2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат



В реакционный сосуд емкостью 40 мл добавляли 5-хлор-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (1,000 г, 3,12 ммоль), дихлорид 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия (0,041 г, 0,062 ммоль) 6-бром-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (0,705 г, 3,12 ммоль) и THF (40 мл). Реакцию герметично закупоривали и с помощью насоса барботировали три раза газообразным азотом. К этому добавляли водный трехосновный фосфат калия (2М, 4,68 мл, 9,36 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой, затем насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле с получением 6-(5-хлор-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина в виде рыжевато-коричневого/коричневого твердого вещества. К этому добавляли THF (100 мл) и ВОС-ангидрид (0,724 мл, 3,12 ммоль). Кристалл DMAP добавляли и реакционную смесь закупоривали и перемешивали в течение 18 ч при 25°C, затем

концентрировали в условиях пониженного давления. К этому остатку добавляли DCM и вода и смесь переносили в делительную воронку. Слои разделяли и объединенные органические фракции промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 5а: трет-бутил-5-хлор-2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилата (0,9 г, 2,046 ммоль, 65% выход). Время удерживания при ЖХМС 1,17 мин [Методика А]. МС m/z: 440,1 (M+H)

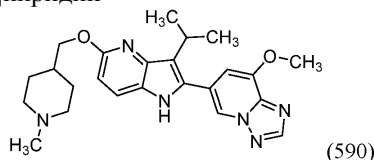
Пример 491.

К раствору трет-бутил-5-хлор-2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,455 ммоль), трет-бутил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-азаспиро[3.5]нон-6-ен-2-карбоксилат (0,119 г, 0,341 ммоль), и трехосновного фосфата калия (0,682 мл, 1,364 ммоль) в THF (300 мл) добавляли PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ аддукт (9,28 мг, 0,011 ммоль) и двухфазную смесь дегазировали азотом в течение 10 мин. Реакционный сосуд герметично закупоривали. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч, затем разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили с сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил-5-(2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилата.

Время удерживания при ЖХМС 1,114 мин [Методика А]. МС m/z: 629,5 (M+H). К 0,2 г этого промежуточного соединения, в аппарате Парра добавляли этилацетат (15 мл) и 10% Pd/C (0,015 г, 0,014 ммоль) в атмосфере азота. Сосуд помещали аппарат Парра и с помощью насоса барботировали три раза газообразным азотом. В сосуде затем нагнетали давление до 50 фунтов на кв.дюйм газообразным водородом и встряхивали в течение 1 ч. Сосуд разбавляли 100 мл метанола и содержимое фильтровали через плотно набитый целит. После концентрирования 0,020 г неочищенного вещества остаток очищали методом препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 19×200 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 10-50% В в течение 24 мин, затем 5-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 6-(3-изопропил-5-(2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (6,0 мг, 0,0140 ммоль); m/z (429,4, M+H). Время удерживания, 1,262 мин с использованием ЖХМС Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,12-11,08 (m, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,61 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J=8,2 Hz, 1H), 3,61-3,39 (m, 1H), 2,89 (br t, J=6,9 Hz, 1H), 2,70 (br s, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,55 (s, 5H), 2,17 (s, 3H), 2,14-2,03 (m, 2H), 1,91-1,75 (m, 6H), 1,68-1,50 (m, 4H), 1,39 (br d, J=6,7 Hz, 6H).

Пример 590. 6-(3-Изопропил-5-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



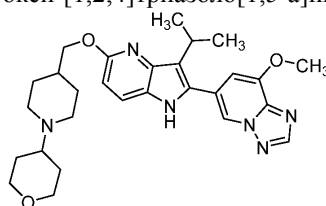
В сосуд емкостью 1 драм с предохранительной диафрагмой добавляли 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-илметокси)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин, 2 TFA (15 мг, 0,023 ммоль), DMF (1 мл), и DIEA (4,04 мкл, 0,023 ммоль). Формальдегид (37% в воде) (8,61 мкл, 0,116 ммоль) добавляли. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли уксусную кислоту (1,324 мкл, 0,023 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (4,90 мг, 0,023 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 19×200 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 0-100% В в течение 19 мин, затем 5-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения. Вещество далее очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 19×200 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 14-39% В в течение 25 мин, затем 2-минутное выдерживание при 39% В; Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения. ЖХ/МС использовали для анализа конечного соединения. Условия вкола 1: Колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Температура: 50°C; Градиент: 0 %В - 100 %В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при

100 %B; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 1: Наблюдаемая масса: 435,39 (M+H); Время удерживания: 1,17 мин. Условия вкола 2: Колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1 % трифторуксусной кислотой; Температура: 50°C; Градиент: 0%B - 100%B в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100%B;

Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 2: Наблюдаемая масса: 435,43 (M+H); Время удерживания: 0,94 мин. Выделяли 6-(3-изопропил-5-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (5,9 мг, 0,013 ммоль, 56,9 % выход).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,30-11,25 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,69 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,58 (d, J=8,9 Hz, 1H), 4,20-4,14 (m, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,63-3,51 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 2H), 3,03 (brd, J=11,6 Hz, 2H), 2,37-2,28 (m, 4H), 1,81 (brd, J=11,0 Hz, 4H), 1,52-1,46 (m, 6H), 1,45-1,35 (m, 2H).

Пример 591. 6-(3-Изопропил-5-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-b] пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин



(591)

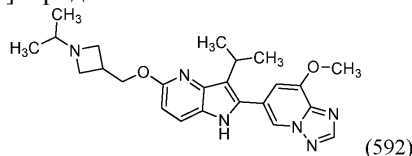
В сосуд емкостью 1 драм, содержащий 6-(3-изопропил-5-((пиперидин-4-илметокси)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин, 2 TFA (15 мг, 0,023 ммоль) добавляли DMF (0,5 мл), DIEA (0,012 мл, 0,069 ммоль) и дигидро-2H-пиран-4(3H)-он (2,316 мг, 0,023 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. Триацетоксиборгидрид натрия (14,71 мг, 0,069 ммоль) и уксусную кислоту (1,324 мкл, 0,023 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: Xbridge C18, 19×200 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 10-50% В в течение 19 мин, затем 5-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения. ЖХ/МС использовали для анализа конечного соединения. Условия вкола 1: Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; Температура: 50°C; Градиент: 0 %B - 100 %B в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100 %B; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 1: Наблюдаемая масса: 505,53 (M+H);

Время удерживания: 1,23 мин. Условия вкола 2: Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Температура: 50°C; Градиент: 0%B - 100%B в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100 %B; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 2: Наблюдаемая масса: 505,52 (M+H); Время удерживания: 1 мин.

Выделяли 6-(3-изопропил-5-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (10,8 мг, 0,021 ммоль, 89 % выход).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,29 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,57 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,17 (br d, J=6,4 Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,89-3,82 (m, 2H), 3,29-3,22 (m, 2H), 2,91 (br d, J=10,4 Hz, 2H), 2,09 (br t, J=11,1 Hz, 2H), 1,90 (s, 2H), 1,82-1,71 (m, 3H), 1,66 (br d, J=12,5 Hz, 2H), 1,54-1,50 (m, 6H), 1,41 (qd, J=12,0, 4,7 Hz, 2H), 1,33-1,21 (m, 2H).

Пример 592. 6-(3-Изопропил-5-((1-изопропилазетидин-3-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин



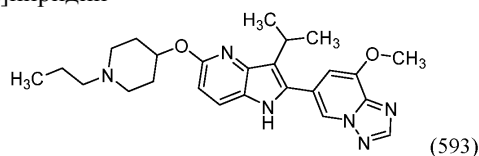
(592)

В сцинтиляционный флакон емкостью 20 мл, содержащий 6-(5-(азетидин-3-илметокси)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (15 мг, 0,038 ммоль) добавляли DMF (1 мл) и пропан-2-он (2,220 мг, 0,038 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Уксусную кислоту (2,188 мкл, 0,038 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (24,3 0 мг, 0,115 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Каплю воды добавляли, и неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: Xbridge C18, 19×200 мМ, 5-мкм частицы;

Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 10-50% В в течение 22 мин, затем 4-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения. ЖХ/МС использовали для анализа конечного соединения. Условия вкола 1: Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Температура: 50°C; Градиент: 0%В -100%В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100%В; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 1: Наблюдаемая масса: 435,24 (М+Н); Время удерживания: 1,27 мин. Условия вкола 2: Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Температура: 50°C; Градиент: 0%В - 100%В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100 %В; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 2: Наблюдаемая масса: 435,21 (М+Н); Время удерживания: 1,08 мин. Выделяли 6-(3-изопропил-5-((1-изопропилазетидин-3-ил)метокси)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (5,4 мг, 0,012 ммоль, 31,5 % выход).

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,32 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,68 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,57 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,41 (br d, J=6,7 Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,33-3,19 (m, 3H), 2,98 (br t, J=6,7 Hz, 2H), 2,81-2,70 (m, 1H), 2,36-2,25 (m, 1H), 1,56-1,48 (m, 6H), 0,86-0,81 (m, 6H).

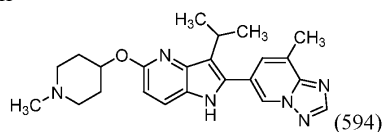
Пример 593. 6-(3-Изопропил-5-((1-пропилпиперидин-4-ил)окси)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



В сосуд емкостью 1 драм, содержащий 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-илокси)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин, 2 TFA (15 мг, 0,024 ммоль) добавляли DMF (500 мкл), DIEA (12,39 мкл, 0,071 ммоль) и пропионовый альдегид (4,12 мг, 0,071 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Уксусную кислоту (1,353 мкл, 0,024 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (15,03 мг, 0,071 ммоль) добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: Xbridge C18, 19×200 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 15-55% В в течение 19 минут, затем 5-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения. ЖХ/МС использовали для анализа конечного соединения. Условия вкола 1: Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Температура: 50°C; Градиент: 0%В - 100%В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100%В; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 1: Наблюдаемая масса: 448,94 (М+Н); Время удерживания: 1,3 мин. Условия вкола 2: Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Температура: 50°C; Градиент: 0%В - 100%В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100%В; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 2: Наблюдаемая масса: 449,05 (М+Н); Время удерживания: 1,05 мин. Выделяли 6-(3-изопропил-5-((1-пропилпиперидин-4-ил)окси)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (8,6 мг, 0,019 ммоль, 79% выход).

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,29 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,55 (d, J=8,9 Hz, 1H), 5,05-4,93 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,31-3,19 (m, 1H), 2,77 (br s, 2H), 2,27 (br t, J=7,3 Hz, 2H), 2,19 (br t, J=9,8 Hz, 2H), 2,12-2,03 (m, 2H), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,51 (s, 6H), 1,48-1,41 (m, 2H), 0,86 (t, J=7,2 Hz, 3H).

Пример 594. 6-(3-Изопропил-5-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



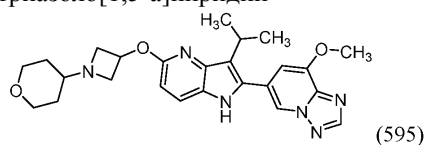
В сосуд емкостью 1 драм, содержащий 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-илокси)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин, 2 TFA (27 мг, 0,044 ммоль) добавляли DMF (0,5 мл), DIEA (0,023 мл, 0,131 ммоль), и формальдегид (0,016 мл, 0,218 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. Уксусную кислоту (2,499 мкл, 0,044 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия

(27,8 мг, 0,131 ммоль) добавляли. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Вещество растворяли в DMF (2 мл) и очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: Xbridge C18, 19×200 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 10-50% В в течение 20 минут, затем 4-минутное выдерживание при 100% В;

Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения. ЖХ/МС использовали для анализа конечного соединения. Условия вкола 1: Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Температура: 50°C; Градиент: 0%В - 100%В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100%В; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 1: Наблюдаемая масса: 405,36 (М+Н); Время удерживания: 1,01 мин. Условия вкола 2: Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Температура: 50°C; Градиент: 0%В - 100%В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100%В; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 2: Наблюдаемая масса: 405,37 (М+Н); Время удерживания: 1,25 мин. Выделяли 6-(3-изопропил-5-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (0,8 мг, 1,879 мкмоль, 4,3% выход).

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,33 (br s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 6,53 (d, J=8,7 Hz, 1H), 4,99 (br s, 1H), 3,33-3,12 (m, 2H), 2,26-2,11 (m, 5H), 2,06 (br d, J=10,9 Hz, 2H), 1,76 (s, 4H), 1,74-1,65 (m, 2H), 1,54-1,44 (m, 6H).

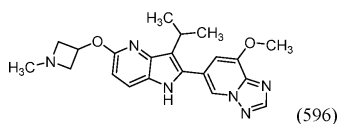
Пример 595. 6-(3-Изопропил-5-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)азетидин-3-ил)окси)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



В сосуд емкостью 1 драм, содержащий 6-(5-(азетидин-3-илокси)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (10 мг, 0,026 ммоль) добавляли DMF (1 мл), DIEA (0,014 мл, 0,079 ммоль) и тетрагидро-4Н-пиран-4-он (2,65 мг, 0,026 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. Уксусную кислоту (1,513 мкл, 0,026 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (28,0 мг, 0,132 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: Xbridge C18, 19×200 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 10-50% В в течение 22 мин, затем 5-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения. Вещество далее очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: Xbridge C18, 19×200 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Градиент: 5-45% В в течение 20 мин, затем 4-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения. ЖХ/МС использовали для анализа конечного соединения. Условия вкола 1: Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Температура: 50°C; Градиент: 0%В - 100%В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100%В; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 1: Наблюдаемая масса: 463,0 (М+Н); Время удерживания: 1,45 мин. Условия вкола 2: Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Температура: 50°C; Градиент: 0%В - 100%В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100% В; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 2: Наблюдаемая масса: 463,4 (М+Н); Время удерживания: 1,09 мин. Выделяли 6-(3-изопропил-5-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)азетидин-3-ил)окси)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин, 2 TFA (2,8 мг, 3,95 мкмоль, 15% выход).

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,47 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,71 (br s, 1H), 5,41 (br t, J=10,3 Hz, 1H), 5,10-5,02 (m, 1H), 4,13-4,04 (m, 3H), 3,96-3,88 (m, 2H), 3,63-3,52 (m, 1H), 3,65-3,52 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,60-1,47 (m, 2H), 1,32 (dd, J=17,1, 7,1 Hz, 6H).

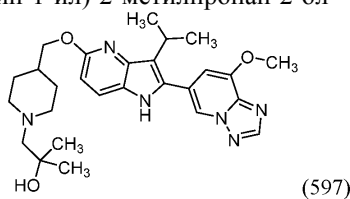
Пример 596. 6-(3-Изопропил-5-((1-метилазетидин-3-ил)окси)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



В сосуд емкостью 1 драм, содержащий 6-(5-(азетидин-3-илокси)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (10 мг, 0,026 ммоль) добавляли DMF (1 мл), формальдегид (9,84 мкл, 0,132 ммоль) и DIEA (0,014 мл, 0,079 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и уксусную кислоту (1,513 мкл, 0,026 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (28,0 мг, 0,132 ммоль) добавляли к реакционной смеси. Через 10 мин каплю воды добавляли и неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: Xbridge C18, 19×200 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 10-50% В в течение 20 мин, затем 4-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения. ЖХ/МС использовали для анализа конечного соединения. Условия вкола 1: Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Температура: 50°C; Градиент: 0%В -100%В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100%В; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 1: Наблюдаемая масса: 393,08 (М+Н); Время удерживания: 1,01 мин. Условия вкола 2: Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Температура: 50°C; Градиент: 0%В - 100%В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100%В; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 2: Наблюдаемая масса: 393,22 (М+Н); Время удерживания: 1 мин. Выделяли 6-(3-изопропил-5-((1-метилазетидин-3-ил)окси)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a] пиридин (1,6 мг, 3,95 ммоль, 15% выход).

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,38 (br s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,55-8,49 (m, 1H), 7,74-7,67 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,60 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 5,16-5,07 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,82 (brt, J=6,1 Hz, 1H), 3,32-3,19 (m, 1H), 3,19-3,11 (m, 1H), 3,05-2,93 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,55-1,48 (m, 6H).

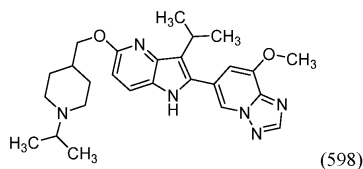
Пример 597. 1-(4-(((3-Изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-пирроло[3,2-b] пиридин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



В сосуд емкостью 1 драм, содержащий 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-илметокси)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин, 2 TFA (25 мг, 0,039 ммоль), добавляли MeOH (500 мкл), карбонат калия (10,65 мг, 0,077 ммоль), и 2,2-диметилоксиран (8,34 мг, 0,116 ммоль). Сосуд герметично закупоривали и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Твердое вещество вещество растворяли в DMF и неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: Xbridge C18, 19×200 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 15-55% В в течение 19 мин, затем 5-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения. ЖХ/МС использовали для анализа конечного соединения. Условия: Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Температура: 50°C; Градиент: 0%В - 100%В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100%В; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 1: Наблюдаемая масса: 493,58 (М+Н); Время удерживания: 1,28 мин. Выделяли 1-(4-(((3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (11 мг, 0,022 ммоль, 57,9% выход).

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,33-11,26 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,68 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,57 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,17 (br d, J=6,1 Hz, 2H), 4,08-4,03 (m, 3H), 3,29-3,18 (m, 1H), 2,99 (br d, J=11,0 Hz, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,26 (s, 2H), 2,17 (brt, J=11,3 Hz, 2H), 1,69 (br d, J=12,2 Hz, 2H), 1,54-1,47 (m, 6H), 1,43-1,29 (m, 2H), 1,10-1,04 (m, 6H).

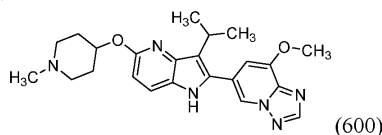
Пример 598. 6-(3-Изопропил-5-((1-изопропилпиперидин-4-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин



В сосуд емкостью 1 драм с предохранительной диафрагмой добавляли 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-илметокси)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин, 2 TFA (15 мг, 0,023 ммоль), DMF (1 мл), и DIEA (4,04 мкл, 0,023 ммоль). Ацетон (8,49 мкл, 0,116 ммоль) добавляли. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Уксусную кислоту (1,324 мкл, 0,023 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (4,90 мг, 0,023 ммоль) добавляли. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: Xbridge C18, 19×200 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Градиент: 5-50% В в течение 20 мин, затем 5-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения. ЖХ/МС использовали для анализа конечного соединения. Условия вкола 1: Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; Температура: 50°C; Градиент: 0%В -100%В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100%В; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 1: Наблюдаемая масса: 463,26 (М+Н); Время удерживания: 1,46 мин. Условия вкола 2: Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Температура: 50°C; Градиент: 0%В - 100%В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100%В; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 2: Наблюдаемая масса: 462,98 (М+Н); Время удерживания: 1,22 мин. Выделяли 6-(3-изопропил-5-((1-изопропилпиперидин-4-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин, 2 TFA (11,1 мг, 0,016 ммоль, 67,4% выход).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,35 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,53-8,47 (m, 1H), 7,70 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,59 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,22 (d, J=5,8 Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,45-3,36 (m, 2H), 3,28-3,19 (m, 1H), 3,02-2,84 (m, 3H), 2,14-2,05 (m, 1H), 2,02 (br d, J=15,3 Hz, 2H), 1,66-1,54 (m, 2H), 1,51 (d, J=7,0 Hz, 6H), 1,24 (d, J=6,4 Hz, 6H).

Пример 600. 6-(3-Изопропил-5-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин

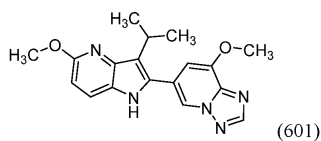


В сосуд емкостью 20 мл, содержащий трет-бутил-5-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)окси)-3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат (60 мг, 0,099 ммоль), добавляли DCM (500 мкл) и TFA (500 мкл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в потоке азота и сушили в вакууме. К реакционной смеси добавляли DMF (1 мл), DIEA (17,27 мкл, 0,099 ммоль), формальдегид (37% в воде) (36,8 мкл, 0,494 ммоль), и уксусную кислоту (5,66 мкл, 0,099 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут. Триацетоксиборгидрид натрия (62,9 мг, 0,297 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Каплю воды добавляли и неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: Xbridge C18, 19×200 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 10-50% В в течение 20 минут, затем 4-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения. ЖХ/МС использовали для анализа конечного соединения. Условия вкола 1: Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, 1,7-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; Температура: 50°C; Градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем 0,75-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 1,0 мл/мин; Детекция: УФ при 220 нм. Условия вкола 2: Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, 1,7-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Температура: 50°C; Градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем 0,75-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 1,0 мл/мин; Детекция: УФ при 220 нм. Выделяли 6-(3-изопропил-5-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (25,9 мг, 0,060

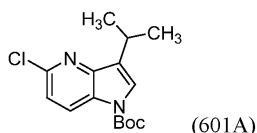
ммоль, 61,0% выход). ЖХ/МС вр. удерж= 0,971 (m+1 = 421) [QC-ACN-TFA-XB].

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,30 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,55 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,00 (br s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,32-3,11 (m, 1H), 2,70 (br s, 1H), 2,57-2,54 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,07 (br s, 2H), 1,91 (br s, 2H), 1,72 (br d, J=9,8 Hz, 2H), 1,52 (br d, J=6,7 Hz, 6H).

Пример 601. 6-(3-Изопропил-5-метокси-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a] пиридин



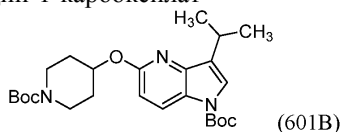
Промежуточное соединение 601A: трет-бутил-5-хлор-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу емкостью 100 мл, охлажденную до 0°C, добавляли 5-хлор-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (1,33 г) [вещество, синтезированное аналогично приведенному выше для получения промежуточного соединения 1B] THF (10 мл), TEA (1,428 мл, 10,25 ммоль), и DMAP (0,083 г, 0,683 ммоль). ВОС-ангидрид (1,745 мл, 7,52 ммоль) медленно добавляли в течение 10 мин и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакцию концентрировали в вакууме с получением масла. Масло очищали методом колоночной хроматографии с помощью прибора Teledyne Isco (24 г силикагеля, 100% Гексаны-80% EtOAc/Гексаны). Схожие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением Бсветло-желтого масла, трет-бутил-5-хлор-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (2,06 г). ЖХ/МС вр. удерж.=1,20 мин. (m+1 =295) [B1].

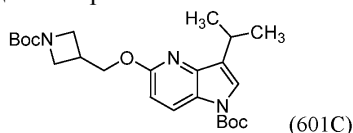
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,28 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,38 (d, J=8,7 Hz, 1H), 3,22-3,08 (m, 1H), 1,62 (s, 9H), 1,31 (d, J=6,8 Hz, 6H).

Промежуточное соединение 601B: трет-бутил-5-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)окси)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат



Сосуд емкостью 1 драм, содержащий трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (137 мг, 0,678 ммоль), карбонат цезия (166 мг, 0,509 ммоль), толуол (1 мл), и метансульфонато(2-(ди-трет-бутилфосфино)-3-метокси-6-метил-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (8,53 мг, 10,18 мкмоль) в атмосфере азота нагревали до 90°C в течение 3 мин. трет-бутил-5-хлор-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат (100 мг, 0,339 ммоль) добавляли к реакционной смеси и нагревали в течение ночи при 90°C. Температуру повышали до 110°C в течение 4 ч. Реакцию фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Полученное масло очищали методом колоночной хроматографии с помощью прибора Teledyne Isco (24 г силикагеля, 100% Гексаны-100% EtOAc). Схожие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-5-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)окси)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (37 мг, 0,081 ммоль, 24% выход). ЖХ/МС вр. удерж=1,33 мин. (m+1 =460) [B1].

Промежуточное соединение 601C: трет-бутил-5-((1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метокси)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат

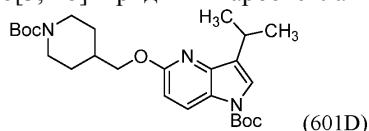


Сосуд емкостью 1 драм, содержащий трет-бутил-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилат (60,7 мг, 0,324 ммоль), карбонат цезия (158 мг, 0,486 ммоль), толуол (2 мл), и метансульфонато(2-(ди-трет-бутилфосфино)-3-метокси-6-метил-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (8,16 мг, 9,73 мкмоль) в атмосфере азота, нагревали до 105°C в течение 5 мин. трет-Бутил-5-бром-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат (110 мг, 0,324 ммоль) в толуоле (1 мл) добавляли к реакционной смеси и нагревали в течение ночи при 105°C. Реакцию разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (3×10 мл). Органические слои объединяли и пропускали через слой целита и концентрировали в вакууме с получением прозрачного масла. Очищали методом колоночной хроматографии с помощью прибора Teledyne Isco (24 г силикагеля, 100% Гексаны-50% EtOAc/гексаны). Схожие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-5-

((1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метокси)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилата (107 мг, 0,228 ммоль, 70,4% выход). ЖХ/МС вр. удерж.=1,26 мин. (m+1 =446) [B1].

¹Н ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,27-8,09 (m, 1H), 7,44 (br. s., 1H), 6,64 (d, J=8,9 Hz, 1H), 4,51 (d, J=6,7 Hz, 2H), 4,08 (t, J=8,6 Hz, 2H), 3,85 (dd, J=8,7, 5,4 Hz, 2H), 3,21 (dt, J=13,2, 6,7 Hz, 1H), 3,02 (dquin, J=13,6, 6,8 Hz, 1H), 1,67 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 1,38 (d, J=7,0 Hz, 6H).

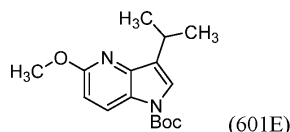
Промежуточное соединение 601D: трет-бутил-5-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)метокси)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилат



Сосуд емкостью 1 драм, содержащий трет-бутил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (337 мг, 1,565 ммоль), карбонат цезия (765 мг, 2,348 ммоль), толуол (5 мл), и метансульфонато(2-(ди-трет-бутилфосфино)-3-метокси-6-метил-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (39,4 мг, 0,047 ммоль) в атмосфере азота, нагревали до 105°C в течение 5 мин. трет-Бутил-5-бром-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилат (531 мг, 1,565 ммоль) в толуоле (1 мл) добавляли к реакционной смеси и нагревали в течение 3 ч при 105°C. Реакцию разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (3×10 мл). Органические слои объединяли и пропускали через слой целита и концентрировали в вакууме с получением прозрачного масла. Очищали методом колоночной хроматографии с помощью прибора Teledyne Isco (24 г силикагеля, 100% Гексаны-50% EtOAc/гексаны). Схожие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-5-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)метокси)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилата (408 мг, 0,861 ммоль, 55,0% выход). ЖХ/МС вр. удерж.=1,33 мин (m+1= 474) [B1].

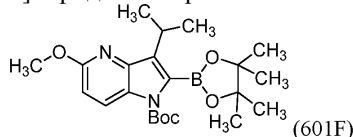
¹Н ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,26-8,00 (m, 1H), 7,50-7,33 (m, 1H), 6,67-6,57 (m, 1H), 4,24 (d, J=6,5 Hz, 2H), 4,21-4,02 (m, 2H), 3,26-3,14 (m, 1H), 2,64 (br d, J=7,5 Hz, 2H), 2,10-1,92 (m, 1H), 1,87-1,79 (m, 2H), 1,74-1,61 (m, 9H), 1,49-1,44 (m, 9H), 1,38 (d, J=6,8 Hz, 6H), 1,33-1,22 (m, 2H).

Промежуточное соединение 601E: трет-бутил-3-изопропил-5-метокси-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилат



Сосуд емкостью 1 драм, содержащий метанол (0,918 мл, 22,70 ммоль), карбонат цезия (1109 мг, 3,40 ммоль), толуол (5 мл), и метансульфонато(2-(ди-трет-бутилфосфино)-3-метокси-6-метил-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (38,1 мг, 0,045 ммоль) в атмосфере азота, нагревали до 105°C в течение 5 минут. трет-Бутил-5-бром-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилат (770 мг, 2,270 ммоль) в толуоле добавляли к реакционной смеси и нагревали при 105°C. Через 30 мин реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (3×10 мл). Органические слои объединяли и пропускали через слой целита и концентрировали в вакууме с получением прозрачного масла. Очищали методом колоночной хроматографии с помощью прибора Teledyne Isco (24 г силикагеля, 100% Гексаны-50% EtOAc/гексаны). Схожие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-3-изопропил-5-метокси-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилата (48 мг, 0,165 ммоль, 7,3% выход. ЖХ/МС вр. удерж.=1,22 мин. (m+1 =291) [B1].

Промежуточное соединение 601F: трет-бутил-3-изопропил-5-метокси-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилат



В продутый азотом сосуд с предохранительной диафрагмой емкостью 20 мл добавляли трет-бутил-3-изопропил-5-метокси-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилат (70 мг, 0,241 ммоль), THF (2 мл) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,054 мл, 0,265 ммоль). Сосуд охлаждали до -40°C на сухой бане лед/NMP. LDA (0,301 мл, 0,603 ммоль) добавляли по каплям в течение 15 мин. Реакцию нагревали до 0°C. Реакцию охлаждали до -40°C и гасили насыщенным KHSO₄. Реакцию нагревали до комнатной температуры, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (3×10 мл). Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме с получением прозрачного масла. Прозрачное масло очищали методом колоночной хроматографии с помощью прибора Teledyne Isco (12 г силикагеля, 100% Гексаны-50% EtOAc/Гексаны). Схожие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-3-изопропил-5-метокси-2-(4,4,5,5-

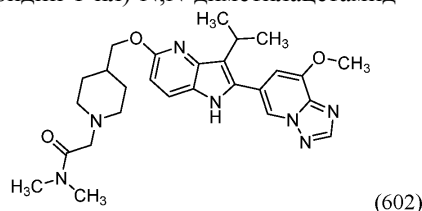
тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (50 мг, 0,120 ммоль, 49,8% выход). ЖХ/МС вр. удерж=1,34 мин. (m+1=417) [B1].

Пример 601.

В сосуд емкостью 2 драм с предохранительной диафрагмой добавляли трет-бутил-3-изопропил-5-метокси-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат (50 мг, 0,120 ммоль), 6-бром-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (27,4 мг, 0,120 ммоль), Xphos предкатализатор 2-го поколения (4,72 мг, 6,00 мкмоль) и THF (1 мл). Реакцию вакуумировали и продували азотом несколько раз. Водный фосфат трикалия (3 М, 0,040 мл, 0,120 ммоль) добавляли и сосуд вакуумировали и продували азотом несколько раз. Реакцию нагревали при 65°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным солевым раствором (1 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (3×2 мл). Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и сушили в вакууме. Полученное масло очищали методом колоночной хроматографии с помощью прибора Teledyne Isco (12 г силикагеля, 100% гексаны-100% EtOAc). Схожие фракции объединяли и концентрировали в вакууме. Полученное масло обрабатывали 1:1 TFA:DCM в течение 30 мин, затем концентрировали в потоке азота. Полученное масло нейтрализовывали бикарбонатом натрия и экстрагировали добавлением EtOAc. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением твердого вещества, 6-(3-изопропил-5-метокси-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (11,4 мг, 0,032 ммоль, 26,7% выход). ЖХ/МС вр. удерж=0,77 мин. (m+1= 338) [B1].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,31 (s, 1H), 8,60 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,68 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,19 (d, J=1,1 Hz, 1H), 6,59 (d, J=8,7 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,57-1,52 (m, 6H).

Пример 602. 2-(4-(((3-Изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид

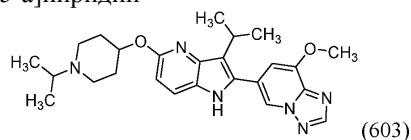


В сосуд емкостью 1 драм, содержащий 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-илметокси)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин, 2 TFA (15 мг, 0,023 ммоль) добавляли DMF (1 мл), DIEA (0,012 мл, 0,069 ммоль) и 2-хлор-N,N-диметилацетамид (4,22 мг, 0,035 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: Xbridge C18, 19×200 мм, 5-мкм частицы;

Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 15-55% В в течение 20 мин, затем 5-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения. ЖХ/МС использовали для анализа конечного соединения. Условия вкола 1: Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; Температура: 50°C; Градиент: 0%В - 100%В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100%В; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 1: Наблюдаемая масса: 506,1 (M+H); Время удерживания: 1,28 мин. Условия вкола 2: Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Температура: 50°C; Градиент: 0%В - 100%В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100%В; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 2: Наблюдаемая масса: 506,25 (M+H); Время удерживания: 1,01 мин. Выделяли 2-(4-(((3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (4,2 мг, 8,06 мкмоль, 34,8% выход).

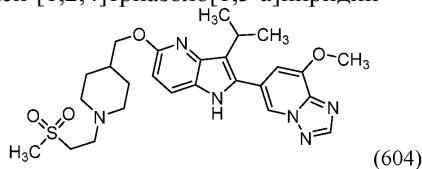
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,30 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,57 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,18 (d, J=6,1 Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,29-3,20 (m, 1H), 3,09 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,88-2,82 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,00 (br t, J=10,7 Hz, 2H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,73 (br d, J=12,2 Hz, 2H), 1,53 (br d, J=1,0 Hz, 6H), 1,37-1,25 (m, 2H).

Пример 603. 6-(3-ИЗОПРОПИЛ-5-((1-изопропилпиперидин-4-ил)окси)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин



В сосуд емкостью 2 драм, содержащий трет-бутил-5-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)окси)-3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилат (31 мг, 0,051 ммоль), добавляли DCM (1 мл) и TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали в потоке азота и сушили в вакууме. В полученное масло добавляли DMF (1 мл), DIEA (0,027 мл, 0,153 ммоль) и ацетон (0,019 мл, 0,255 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Триацетоксиборгидрид натрия (54,1 мг, 0,255 ммоль) и уксусную кислоту (2,93 мкл, 0,051 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: Xbridge C18, 19×200 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Градиент: 5-45% В в течение 27 мин, затем 3-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения. Выход продукта 4,5 мг. ЖХ/МС использовали для анализа конечного соединения. Условия вкола 1: Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Температура: 50°C; Градиент: 0%В - 100%В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100%В; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 1: Наблюдаемая масса: 449 (М+Н); Время удерживания: 1,22 мин. Условия вкола 2: Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Температура: 50°C; Градиент: 0%В - 100%В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100%В; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 2: Наблюдаемая масса: 449,29 (М+Н); Время удерживания: 1,07 мин.

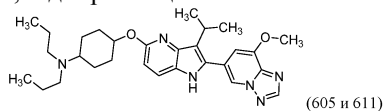
Пример 604. 6-(3-Изопропил-5-((1-(2-(метилсульфонил)этил)пиперидин-4-ил)метокси)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



В сосуд емкостью 1 драм, содержащий 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-илметокси)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин, 2 TFA (15 мг, 0,023 ммоль) добавляли DMF (0,75 мл), DIEA (4,04 мкл, 0,023 ммоль) и 1-бром-2-(метилсульфонил)этан (4,33 мг, 0,023 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 3 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: Xbridge C18, 19×200 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 20-60% В в течение 19 мин, затем 5-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения. ЖХ/МС использовали для анализа конечного соединения. Условия вкола 1: Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Температура: 50°C; Градиент: 0%В - 100%В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100%В; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 1: Наблюдаемая масса: 527,45 (М+Н); Время удерживания: 1,5 мин. Условия вкола 2: Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Температура: 50°C; Градиент: 0%В - 100%В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100%В; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 2: Наблюдаемая масса: 527,47 (М+Н); Время удерживания: 0,98 мин. Выделяли 6-(3-изопропил-5-((1-(2-(метилсульфонил)этил)пиперидин-4-ил)метокси)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (3,8 мг, 7,00 мкмоль, 30,3% выход).

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,29 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,57 (d, J=8,9 Hz, 1H), 4,18 (br d, J=6,4 Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,89 (s, 1H), 3,29-3,20 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,92 (br d, J=11,0 Hz, 2H), 2,68 (t, J=6,7 Hz, 2H), 1,95 (br t, J=10,8 Hz, 2H), 1,87-1,79 (m, 1H), 1,78-1,72 (m, 2H), 1,55-1,49 (m, 6H), 1,37-1,24 (m, 2H).

Примеры 605 и 611. 4-((3-Изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)окси)-N,N-дипропилциклогексан-1-амин



В сосуд емкостью 1 драм, содержащий 4-((3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)окси)циклогексан-1-амин, 2 TFA (15 мг, 0,023 ммоль) добавляли DCM (1 мл), DMF (0,5 мл), DIEA (8,08 мкл, 0,046 ммоль), и пропионовый альдегид (3,32 мкл, 0,046 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Уксусную кислоту (1,324 мкл, 0,023 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (14,71 мг, 0,069 ммоль) добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Каплю воды и DMF (1 мл) добавляли, и затем неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: Xbridge C18, 19×200 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 22-62% В в течение 20 мин, затем 4-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением двух соединений: Изолят 1 и Изолят 2. Эти соединения представляли собой цис-и транс-изомеры, но идентичности изомеров в изолятах определены не были.

Пример 605.

Изолят 1: 4-((3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)окси)-N,N-дипропилциклогексан-1-амин (9,9 мг, 0,020 ммоль, 85% выход). ЖХ/МС использовали для анализа конечного соединения. Условия вкола 1: Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; Температура: 50°C; Градиент: 0%В - 100%В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100%В; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 1: Наблюдаемая масса: 505,48 (М+Н); Время удерживания: 1,51 мин. Условия вкола 2: Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Температура: 50°C; Градиент: 0%В - 100%В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100% В; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 2: Наблюдаемая масса: 505,46 (М+Н); Время удерживания: 1,24 мин.

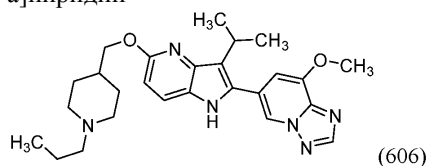
¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,28 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,68-7,60 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,50 (d, J=8,9 Hz, 1H), 4,86 (br s, 1H), 4,27 (q, J=7,0 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,25 (br dd, J=10,2, 6,0 Hz, 1H), 3,19-3,10 (m, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,70-2,67 (m, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,47-2,33 (m, 3H), 2,26 (br s, 1H), 1,79 (br s, 1H), 1,53 (br d, J=6,7 Hz, 6H), 1,44-1,33 (m, 6H), 1,32-1,20 (m, 1H), 0,99 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,84 (t, J=7,3 Hz, 4H).

Пример 611.

Изолят 2: 4-((3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)окси)-N,N-дипропилциклогексан-1-амин (4,2 мг, 7,91 мкмоль, 34,2% выход). ЖХ/МС использовали для анализа конечного соединения. Условия вкола 1: Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; Температура: 50°C; Градиент: 0%В - 100%В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100%В; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 1: Наблюдаемая масса: 505,46 (М+Н); Время удерживания: 1,57 мин. Условия вкола 2: Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Температура: 50°C; Градиент: 0%В - 100%В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100%В; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 2: Наблюдаемая масса: 505,46 (М+Н); Время удерживания: 1,3 мин.

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,28 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,66 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,58 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,20 (br s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,29-3,22 (m, 1H), 3,19-3,11 (m, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,46-2,34 (m, 2H), 2,13 (br s, 1H), 1,76 (br s, 1H), 1,60 (br d, J=8,9 Hz, 3H), 1,51 (br d, J=6,7 Hz, 5H), 1,42-1,35 (m, 4H), 0,99 (d, J=6,1 Hz, 3H), 0,84 (t, J=7,2 Hz, 6H).

Пример 606. 6-(3-Изопропил-5-((1-пропилпиперидин-4-ил)метокси)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



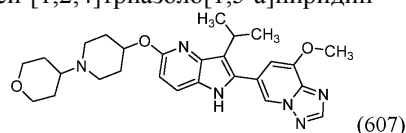
В сосуд емкостью 1 драм, содержащий 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-илметокси)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин, 2 TFA (15 мг, 0,023 ммоль), добавляли DMF (0,5 мл), DIEA (0,012 мл, 0,069 ммоль), пропионовый альдегид (6,72 мг, 0,116 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. Триацетоксиборгидрид натрия (14,71 мг, 0,069 ммоль) и уксусную кислоту (1,324 мкл, 0,023 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Одну каплю воды добавляли и неочищенное вещество очищали методом препара-

тивной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: Xbridge C18, 19×200 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 10-50% В в течение 25 мин, затем 5-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин.

Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения. ЖХ/МС использовали для анализа конечного соединения. Условия вкола 1: Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Температура: 50°C; Градиент: 0%В - 100%В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100%В; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 1: Наблюдаемая масса: 462,94 (М+Н); Время удерживания: 1,51 мин. Условия вкола 2: Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Температура: 50°C; Градиент: 0%В - 100%В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100% В; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 2: Наблюдаемая масса: 463,3 (М+Н); Время удерживания: 1,25 мин. Выделяли 6-(3-изопропил-5-((1-пропилпиперидин-4-ил)метокси)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (8,6 мг, 0,019 ммоль, 80% выход).

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,33-11,26 (m, 1H), 8,62-8,55 (m, 1H), 8,53-8,47 (m, 1H), 7,71-7,63 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,58 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,21-4,16 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,30-3,19 (m, 1H), 2,89 (br d, J=10,7 Hz, 2H), 2,23 (brt, J=7,3 Hz, 2H), 1,93-1,80 (m, 3H), 1,75 (brd, J=12,2 Hz, 2H), 1,52 (brd, J=7,0 Hz, 6H), 1,44 (dq, J=14,5, 7,4 Hz, 2H), 1,38-1,26 (m, 2H), 0,84 (t, J=7,5 Hz, 3H).

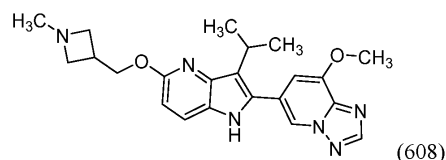
Пример 607. 6-(3-Изопропил-5-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)окси)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



В сосуд емкостью 1 драм, содержащий 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-илокси)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин, 2 ТФА (15 мг, 0,024 ммоль), добавляли DMF (500 мкл), DIEA (12,39 мкл, 0,071 ммоль), и дигидро-2Н-пиран-4(3Н)-он (2,367 мг, 0,024 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Уксусную кислоту (1,353 мкл, 0,024 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (15,03 мг, 0,071 ммоль) добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: Xbridge C18, 19×200 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 10-50% В в течение 20 мин, затем 4-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения. Вещество далее очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: Xbridge C18, 19×200 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 5-45% В в течение 20 мин, затем 3-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения. ЖХ/МС использовали для анализа конечного соединения. Условия вкола 1: Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Температура: 50°C; Градиент: 0%В - 100%В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100%В; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 1: Наблюдаемая масса: 491,21 (М+Н); Время удерживания: 1,33 мин. Условия вкола 2: Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Температура: 50°C; Градиент: 0%В - 100%В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100%В; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 2: Наблюдаемая масса: 491,16 (М+Н); Время удерживания: 1,07 мин. Выделяли 6-(3-изопропил-5-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)окси)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (6,7 мг, 0,013 ммоль, 56% выход).

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,28 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,66 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,54 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,03-4,93 (m, 1H), 4,11-4,03 (m, 3H), 3,88 (br d, J=7,6 Hz, 2H), 3,32-3,21 (m, 3H), 2,86 (br d, J=10,4 Hz, 2H), 2,41-2,32 (m, 2H), 2,13-2,03 (m, 2H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,73-1,61 (m, 4H), 1,51 (br d, J=7,0 Hz, 6H), 1,48-1,36 (m, 2H).

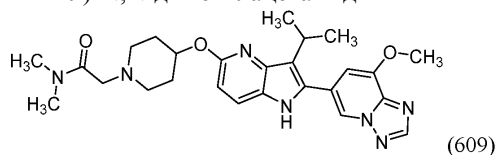
Пример 608. 6-(3-Изопропил-5-((1-метилазетидин-3-ил)метокси)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



В скнтиляционный флакон емкостью 20 мл, содержащий трет-бутил-5-((1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метокси)-3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат (40 мг, 0,067 ммоль), добавляли DCM (500 мл) и TFA (500 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, концентрировали в потоке азота и сушили в вакууме. Полученное масло растворяли в DMF (1 мл) и DIEA (0,035 мл, 0,202 ммоль) и формальдегид (37% в воде) (0,025 мл, 0,337 ммоль) добавляли. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Уксусную кислоту (3,86 мкл, 0,067 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (42,9 мг, 0,202 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: Xbridge C18, 19×200 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 10-50% В в течение 19 мин, затем 5-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения. Вещество далее очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: Xbridge C18, 19×200 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Градиент: 8-33% В в течение 25 минут, затем 2-минутное выдерживание при 33% В; Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения. ЖХ/МС использовали для анализа конечного соединения. Условия вкола 1: Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Температура: 50°C; Градиент: 0%В - 100%В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100%В; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 1: Наблюдаемая масса: 407,34 (М+Н); Время удерживания: 0,96 мин. Условия вкола 2: Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Температура: 50°C; Градиент: 0%В - 100%В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100%В; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 2: Наблюдаемая масса: 406,93 (М+Н); Время удерживания: 1,11 мин. Выделяли 6-(3-изопропил-5-((1-метилазетидин-3-ил)метокси)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин, 2 TFA (1,7 мг, 2,63 мкмоль, 3,9% выход).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,47-11,38 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,74 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,68 (dd, J=8,5, 5,9 Hz, 1H), 4,54-4,40 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 1H), 3,49-3,42 (m, 1H), 3,29-3,23 (m, 2H), 2,90-2,81 (m, 3H), 2,73 (s, 1H), 1,54 (brd, J=5,6 Hz, 6H).

Пример 609. 2-(4-((3-Изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-пирроло[3,2-b] пиридин-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид

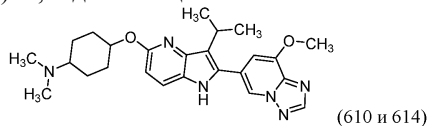


В сосуд емкостью 1 драм, содержащий 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-илокси)-1H-пирроло[3,2-b] пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин, 2 TFA (20 мг, 0,032 ммоль), добавляли DMF (1 мл), DIEA (0,017 мл, 0,095 ммоль) и 2-хлор-N,N-диметилацетамид (11,50 мг, 0,095 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: Xbridge C18, 19×200 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 10-50% В в течение 20 мин, затем 4-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения. ЖХ/МС использовали для анализа конечного соединения. Условия вкола 1: Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Температура: 50°C; Градиент: 0%В - 100%В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100%В; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 1: Наблюдаемая масса: 492,13 (М+Н); Время удерживания: 1,25 мин. Условия вкола 2: Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Температура: 50°C; Градиент: 0%В - 100%В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100%В; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220

нм). Результаты вкола 2: Наблюдаемая масса: 492,01 (M+H); Время удерживания: 1,28 мин. Выделяли 2-(4-((3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (11,2 мг, 0,023 ммоль, 71,6% выход).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,30 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,55 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,04-4,96 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,32-3,22 (m, 1H), 3,18 (s, 2H), 3,04 (s, 2H), 2,89-2,73 (m, 4H), 2,36 (br t, J=9,3 Hz, 2H), 2,12-2,05 (m, 2H), 1,90 (br s, 1H), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,56-1,48 (m, 6H), 1,24 (s, 1H).

Примеры 610 и 614. 4-((3-Изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)окси)-N,N-диметилциклогексан-1-амин



В сосуд емкостью 1 драм, содержащий 4-((3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)окси)циклогексан-1-амин, 2 TFA (15 мг, 0,023 ммоль), добавляли DMF (0,5 мл), DCM (1 мл), DIEA (8,08 мкл, 0,046 ммоль), и формальдегид (1,911 мкл, 0,069 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Уксусную кислоту (1,324 мкл, 0,023 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (14,71 мг, 0,069 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: Xbridge C18, 19×200 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Градиент: 5-50% В в течение 20 мин, затем 6-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением двух соединений: Изолят 1 и Изолят 2. Эти соединения представляли собой цис-и транс-изомеры, но идентичности изомеров в изолятах определены не были.

Пример 610.

Изолят 1: 4-((3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)окси)-N,N-диметилциклогексан-1-амин, 2 TFA (8,5 мг, 0,012 ммоль, 53,2% выход). ЖХ/МС использовали для анализа конечного соединения. Условия вкола 1: Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Температура: 50°C; Градиент: 0%В - 100%В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100%В; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 1: Наблюдаемая масса: 449,37 (M+H);

Время удерживания: 1,11 мин. Условия вкола 2: Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Температура: 50°C; Градиент: 0%В - 100%В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100%В; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 2: Наблюдаемая масса: 449,36 (M+H); Время удерживания: 0,91 мин.

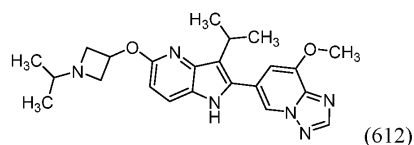
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,36 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,69 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,54 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,96-4,86 (m, 1H), 4,12-4,04 (m, 3H), 3,31-3,20 (m, 2H), 2,38 (brd, J=11,6 Hz, 2H), 2,18-2,07 (m, 2H), 1,73-1,58 (m, 3H), 1,55-1,38 (m, 11H).

Пример 614.

Изолят 2: 4-((3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)окси)-N,N-диметилциклогексан-1-амин, 2 TFA (3,1 мг, 4,44 мкмоль, 19% выход). ЖХ/МС использовали для анализа конечного соединения. Условия вкола 1: Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Температура: 50°C; Градиент: 0%В - 100%В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100%В; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 1: Наблюдаемая масса: 449,38 (M+H); Время удерживания: 1,26 мин. Условия вкола 2: Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Температура: 50°C; Градиент: 0%В - 100%В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100%В; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 2: Наблюдаемая масса: 449,38 (M+H); Время удерживания: 0,99 мин.

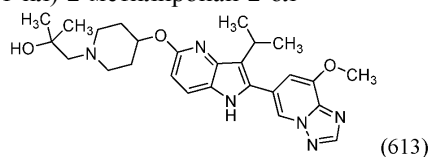
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,39-11,32 (m, 1H), 8,61-8,56 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,71 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,60 (d, J=8,9 Hz, 1H), 5,25 (br s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,31-3,23 (m, 2H), 2,25 (br d, J=10,7 Hz, 2H), 1,95-1,84 (m, 2H), 1,81-1,66 (m, 4H), 1,55-1,47 (m, 6H).

Пример 612. 6-(3-Изопропил-5-((1-изопропилазетидин-3-ил)окси)-1H-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



В сосуд емкостью 1 драм, содержащий 6-(5-(азетидин-3-илокси)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (10 мг, 0,026 ммоль), добавляли DMF (1 мл), DIEA (0,014 мл, 0,079 ммоль) и пропан-2-он (1,535 мг, 0,026 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Уксусную кислоту (1,513 мкл, 0,026 ммоль) и триацетоксидборгидрид натрия (28,0 мг, 0,132 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: Xbridge C18, 19×200 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 15-55% В в течение 20 мин, затем 4-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения. ЖХ/МС использовали для анализа конечного соединения. Условия вкола 1: Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Температура: 50°C; Градиент: 0%В -100%В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100%В; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 1: Наблюдаемая масса: 421,04 (М+Н); Время удерживания: 1,4 мин. Условия вкола 2: Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 мМ×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Температура: 50°C; Градиент: 0%В - 100%В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживание при 100%В; Элюция: 1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм). Результаты вкола 2: Наблюдаемая масса: 420,96 (М+Н); Время удерживания: 1,17 мин. Выделяли 6-(3-изопропил-5-((1-изопропилазетидин-3-ил)окси)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (5,2 мг, 0,012 ммоль, 44,9% выход).

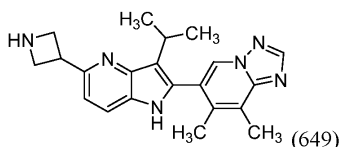
Пример 613. 1-(4-((3-Изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



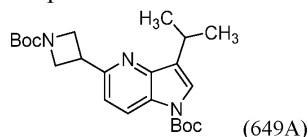
В сосуд емкостью 1 драм, содержащий 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-илокси)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин, 2 ТФА (15 мг, 0,024 ммоль), добавляли MeOH (500 мкл), карбонат калия (9,80 мг, 0,071 ммоль), и 2,2-диметилоксиран (1,705 мг, 0,024 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество растворяли в DMF и очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: Xbridge C18, 19×200 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 15-55% В в течение 20 мин, затем 4-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения. ЖХ/МС использовали для анализа конечного соединения. Условия вкола 1: Колонка: Waters Acquity UPLC VEN C18, 2,1×50 мм, 1,7-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Температура: 50°C; Градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем 0,75-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 1,0 мл/мин; Детекция: УФ при 220 нм. Условия вкола 2: Колонка: Waters Acquity UPLC VEN C18, 2,1×50 мм, 1,7-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Температура: 50°C; Градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем 0,75-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 1,0 мл/мин; Детекция: УФ при 220 нм. Выделяли 1-(4-((3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (9,8 мг, 0,019 ммоль, 81% выход). Время удерживания при ЖХМС 1,20 мин, m/z = 479,2 (М+Н) [QC-ACN-AA-XB].

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,30 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,55 (d, J=8,9 Hz, 1H), 4,98 (br s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,25 (dt, J=13,6, 6,6 Hz, 1H), 2,91 (br d, J=11,0 Hz, 2H), 2,38 (br t, J=9,2 Hz, 2H), 2,06 (br d, J=10,7 Hz, 2H), 1,79-1,62 (m, 2H), 1,57-1,46 (m, 6H), 1,23 (s, 3H), 1,10 (s, 6H).

Пример 649. 6-(5-(Азетидин-3-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин

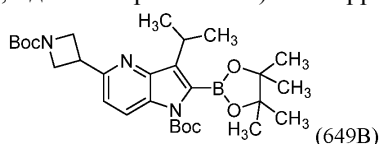


Промежуточное соединение 649А: трет-бутил-5-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилат



Суспензию трет-бутил-5-бром-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилата (150 мг, 0,442 ммоль), трет-бутил-3-бромазетидин-1-карбоксилата (209 мг, 0,884 ммоль), триз(триметилсилил)силана (165 мг, 0,663 ммоль), $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ (1,24 мг, 1,11 мкмоль) и Na_2CO_3 (187 мг, 1,77 ммоль) в 1,4-диоксане (3,5 мл) в сосуде с крышкой с предохранительной диафрагмой и магнитной мешалкой дегазировали газообразным азотом в течение 5 мин. В отдельный сосуд добавляли комплекс хлорида никеля(II), этиленгликоля и диметилового эфира (7,29 мг, 0,033 ммоль) и 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридин (10,7 мг, 0,040 ммоль), затем вакуумировали и обратно наполняли газообразным азотом с последующим добавлением 1,4-диоксана (0,88 мл). Эту смесь дегазировали газообразным азотом в течение 10 мин и перемешивали. Полученный раствор, содержащий комплекс никеля, добавляли к суспензии, содержащей все остальные реагенты, и затем полученную смесь далее дегазировали газообразным азотом в течение еще 10 мин. Сосуд затем герметично укупоривали и помещали в штатив с перемешиванием и облучением голубыми фитолампами Kessil KSH 150В мощностью 34 Вт и охлаждающим вентилятором в течение 17 ч. По завершении, реакцию смесь разбавляли DCM, фильтровали, и концентрировали. Неочищенное вещество переносили в гексанах со следами DCM для растворимости и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с помощью прибора Teledyne Isco, элюируя Hex/DCM 0-100%, затем Hex/EtOAc 0-50% с получением трет-бутил-5-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилата (100 мг, 0,241 ммоль, 54,4% выход). Время удерживания при ЖХМС 1,04 [TS]. МС (E^+) m/z: 416,3 (M+H). Эту реакцию повторяли несколько раз с получением более высоких количеств вещества.

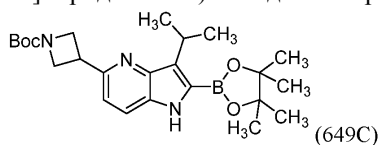
Промежуточное соединение 649В: трет-бутил-5-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилат



Раствор, содержащий трет-бутил-5-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилат (456 мг, 1,10 ммоль) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (448 мкл, 2,195 ммоль) в сухом THF (5,5 мл) в атмосфере азота, охлаждали на сухой бане лед/ацетон до -78°C и обрабатывали LDA (2М в THF, 2,75 мл, 5,50 ммоль). Смесь оставляли нагреваться до -30°C в течение 30 мин и перемешивали при -30°C в течение 30 мин. Реакцию затем гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl , водой и DCM. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество объединяли с неочищенным веществом из сходного эксперимента после той же процедуры с использованием 100 мг (0,241 ммоль) исходного вещества трет-бутил-5-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилата. Объединенные неочищенные вещества очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с помощью прибора Teledyne Isco с загрузкой в гексанах и, элюируя Hex/EtOAc 0-50% с получением трет-бутил-5-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилата (340 мг), объединенного из двух экспериментов. Время удерживания при ЖХМС 1,18 [TS]. МС (E^+) m/z: 542,3 (M+H).

^1H ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 7,96 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,34-4,27 (m, 2H), 4,27-4,22 (m, 2H), 3,99-3,89 (m, 1H), 3,37-3,26 (m, 1H), 1,66 (s, 9H), 1,47 (s, 9H), 1,48 (br d, J=7,0 Hz, 6H), 1,44 (s, 12H).

Промежуточное соединение 649С: трет-бутил-3-(3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)азетидин-1-карбоксилат

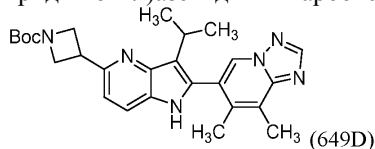


В реакционном сосуде с крышкой с предохранительной диафрагмой и магнитной мешалкой чистый

трет-бутил-5-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилат (340 мг, 0,628 ммоль) в атмосфере азота нагревали до 160°C при медленном перемешивании в течение 45 мин. По завершении вещество растворяли в DCM и концентрировали с получением трет-бутил-3-(3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)азетидин-1-карбоксилата в виде беловатой пены, что оценивалось как количественный выход. Переносили далее как есть. Примечание: вещество превращалось в свободную бороновую кислоту на ЖХМС и наблюдалось в неизменном виде, хотя ЯМР свидетельствовал о том, что продукт представлял собой чистое соединение. Время удерживания при ЖХМС (бороновой кислоты) 0,67 [TS]. МС (E^+) m/z : 360,2 ($M+H$, бороновой кислоты).

1H ЯМР (499 МГц, хлороформ- d) δ 8,23 (br s, 1H), 7,53 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,36-4,24 (m, 4H), 4,01-3,92 (m, 1H), 3,73 (spt, $J=7,0$ Hz, 1H), 1,53 (d, $J=7,0$ Hz, 6H), 1,48 (s, 9H), 1,36 (s, 12H).

Промежуточное соединение 649D: трет-бутил-3-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)азетидин-1-карбоксилат



К смеси трет-бутил-3-(3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (138 мг, 0,313 ммоль), 6-бром-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (78 мг, 0,344 ммоль), и Xphos предкатализатора 2-го поколения (12,3 мг, 0,016 ммоль) в 1,4-диоксане (2,1 мл) добавляли водный K_3PO_4 (3М, 0,31 мл, 0,93 ммоль) и двухфазную смесь дегазировали газообразным азотом в течение 10 мин. Реакционный сосуд герметично закупоривали и перемешивали при 65°C в течение 1,5 ч. По завершении, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Неочищенное вещество суспендировали в DCM и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с помощью прибора Teledyne Isco, элюируя Hex/EtOAc 0-100%, с получением трет-бутил-3-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (111 мг, 0,241 ммоль, 77% выход). Время удерживания при ЖХМС 0,72 [TS]. МС (E^+) m/z : 461,3 ($M+H$).

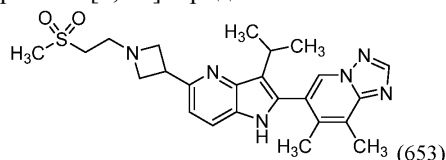
Пример 649.

К раствору трет-бутил-3-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (111 мг, 0,241 ммоль) в DCM (4,8 мл) при комнатной температуре добавляли 4М HCl в 1,4-диоксане (1,2 мл, 4,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. По завершении, реакционную смесь концентрировали с получением 6-(5-(азетидин-3-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина, HCl (0,241 ммоль) с выходом, который оценивался как количественный.

Большую часть этого вещества переносили далее как есть. Аликвоту этого вещества (приблизительно 0,012 ммоль) очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: Xbridge C18, 19×200 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 5-90% В в течение 20 минут, затем 4-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 6-(5-(азетидин-3-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (2,5 мг, 6,80 мкмоль). Время удерживания при ЖХМС 0,69 [QC-ACN-TFA-XB]. МС (E^+) m/z : 361,3 ($M+H$).

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,65 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,18-4,09 (m, 1H), 4,09-3,96 (m, 2H), 3,91-3,80 (m, 2H), 2,96-2,87 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,42 (br d, $J=6,7$ Hz, 6H).

Пример 653. 6-(3-Изопропил-5-(1-(2-(метилсульфонил)этил)азетидин-3-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



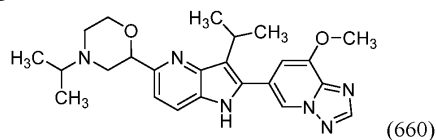
К раствору 6-(5-(азетидин-3-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина, HCl (18,26 мг, 0,046 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли Et_3N (0,032 мл, 0,230 ммоль) и 1-бром-2-(метилсульфонил)этан (12,9 мг, 0,069 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 90 мин при комнатной температуре и затем еще одну аликуту 1-бром-2-(метилсульфонил)этана (12,9 мг, 0,069 ммоль) добавляли. Реакционную смесь перемешивали в течение еще 60 минут и затем разбавляли несколькими каплями воды, DMF, и очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: Xbridge C18, 19×200 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза

А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 10-100% В в течение 20 мин, затем 4-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 6-(3-изопропил-5-(1-(2-(метилсульфонил)этил)азетидин-3-ил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина (15,7 мг, 0,033 ммоль, 71,7% выход).

Время удерживания при ЖХМС 0,8 мин [QC-ACN-TFA-XB]. МС (E^+) m/z : 467,4 (M+H).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,17 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,63 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 3,83 (quin, $J=7,6$ Hz, 1H), 3,75-3,69 (m, 2H), 3,38 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,20-3,12 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,93-2,83 (m, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,40 (br d, $J=7,0$ Hz, 6H).

Пример 660. 4-Изопропил-2-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-6-ил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил)морфолин

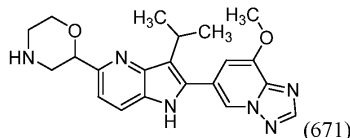


2-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-6-ил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил)морфолин, TFA (22,99 мг, 0,0454 ммоль) и Et_3N (0,05 мл, 0,359 ммоль) смешивали в DMF (0,454 мл). Ацетон (0,018 мл, 0,245 ммоль) добавляли к реакционный сосуд с последующим добавлением триацетоксиборгидрида натрия (28,9 мг, 0,136 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 17 ч при комнатной температуре. В это время, еще одну аликвоту ацетона (0,018 мл, 0,245 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (28,9 мг, 0,136 ммоль) добавляли. Реакционную смесь перемешивали в течение еще 7 часов при комнатной температуре. Реакцию гасили добавлением воды, 1,5 М водный K_2HPO_4 раствор, и DCM. Органический слой отделяли, концентрировали, и разбавляли DMSO. Вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: Xbridge C18, 200 мМ×19 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 0-минутное выдерживание при 11% В, 11-51% В в течение 20 минут, затем 4-минутное выдерживание при 100% В; Скорость элюции: 20 мл/мин; Температура колонки: 25°C. Отбор фракции запускали по сигналам МС и УФ. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения. Вещество далее очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: Xbridge C18, 200 мМ×19 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Градиент: 0-минутное выдерживание при 12% В, 12-35% В в течение 25 минут, затем 2-минутное выдерживание при 100% В; Скорость элюции: 20 мл/мин; Температура колонки: 25°C. Отбор фракции запускали по сигналам УФ. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения.

Вещество далее очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: Xbridge C18, 200 мМ×30 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 0-минутное выдерживание при 10% В, 10-50% В в течение 20 мин, затем 2-минутное выдерживание при 100% В; Скорость элюции: 45 мл/мин; Температура колонки: 25°C. Отбор фракции запускали по сигналам МС и УФ. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения. Вещество далее очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: Xbridge C18, 200 мМ×19 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Градиент: 0-минутное выдерживание при 11% В, 11-35% В в течение 25 мин, затем 2-минутное выдерживание при 100% В; Скорость элюции: 20 мл/мин; Температура колонки: 25°C. Отбор фракции запускали по сигналам УФ. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 4-изопропил-2-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-6-ил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил)морфолина, TFA (10,5 мг, 0,019 ммоль, 41,2% выход). Время удерживания при ЖХМС 1,02 [QC-ACN-TFA-XB]. МС (E^+) m/z : 435,1 (M+H).

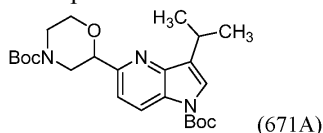
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,49 (br s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,82 (br d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,32 (br d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,06-4,89 (m, 1H), 4,36-4,17 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,01 (brt, $J=12,1$ Hz, 1H), 3,77-3,15 (m, 6H), 1,58-1,47 (m, 6H), 1,40-1,26 (m, 6H).

Пример 671. 2-(3-Изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-6-ил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил)морфолин



Промежуточное соединение 671А: трет-бутил-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-3-изопропил-1Н-

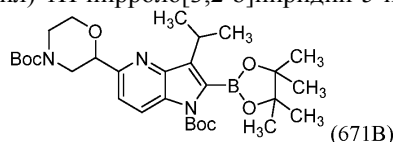
пирроло[3,2-*b*] пиридин-5-ил)морфолин-4-карбоксилат



Раствор трет-бутил-5-бром-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-1-карбоксилата (0,925 г, 2,73 ммоль), 4-(трет-бутоксикарбонил)морфолин-2-карбоновой кислоты (0,946 г, 4,09 ммоль), [Ir(dF(Me)ppy)₂(dtbbpy)]PF₆ (0,028 г, 0,027 ммоль), 2-трет-бутил-1,1,3,3-тетраметилгуанидина (0,701 г, 4,09 ммоль), комплекса хлорида никеля(II), этиленгликоля и диметилового эфира (0,030 г, 0,136 ммоль), 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридина (0,037 г, 0,136 ммоль) в DMSO (27,3 мл) в сосуде с крышкой с предохранительной диафрагмой и магнитной мешалкой дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученный раствор герметично укупоривали и помещали в штатив с перемешиванием и облучением голубыми фитолампами Kessil KSH 150В мощностью 34 Вт и охлаждающим вентилятором в течение 68 ч. Эту реакцию запускали в двух параллельных сосудах. По завершении, дублированные реакционные сосуды объединяли и разбавляли водой и DCM. Органический слой промывали водой три раза, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали с получением неочищенного вещества коричневого масла. Это вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с помощью прибора Teledyne Isco, элюируя Hex/EtOAc 0-50%, с получением трет-бутил-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил)морфолин-4-карбоксилата (1,7 г). Время удерживания при ЖХМС 1,23 [TS]. МС (E⁺) m/z: 446,3 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,29 (br s, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,39 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,64 (dd, J=10,5, 2,7 Hz, 1H), 4,55-4,25 (m, 1H), 4,16-3,88 (m, 2H), 3,76 (td, J=11,7, 2,4 Hz, 1H), 3,38-3,25 (m, 1H), 3,18-3,01 (m, 1H), 3,00-2,91 (m, 1H), 1,67 (s, 9H), 1,49 (s, 9H), 1,38 (d, J=6,6 Hz, 6H).

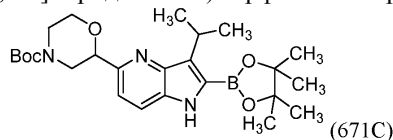
Промежуточное соединение 671В: трет-бутил-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил)морфолин-4-карбоксилат



Раствор, содержащий трет-бутил-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил)морфолин-4-карбоксилат (1,67 г, 3,75 ммоль) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,918 мл, 4,50 ммоль) в сухом THF (19 мл) в атмосфере азота, охлаждали на сухой бане лед/ацетон до -78°C и обрабатывали LDA (2М в THF, 2,81 мл, 5,62 ммоль). Смесь оставляли нагреваться до -20°C медленно в течение 2 часов. Реакционную смесь затем повторно охлаждали до -60°C и дополнительное количество 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,31 мл, 1,52 ммоль) и LDA (2М в THF, 0,93 мл, 1,86 ммоль) добавляли последовательно. Реакционная смесь потемнела, баню быстро меняли на баню с температурой -40°C и реакцию вскоре завершали. По завершении, реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NH₄Cl, водой и DCM. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный изолят очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с помощью прибора Teledyne Isco, элюируя Hex/EtOAc 0-50%. Концентрирование содержащих продукт фракций позволяло получить трет-бутил-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил)морфолин-4-карбоксилат (1,65 г, 2,89 ммоль, 77% выход). Время удерживания при ЖХМС 1,32 [TS]. МС (E⁺) m/z: 572,5 (M+H).

¹H ЯМР (499 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,01 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,32 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,67-4,55 (m, 1H), 4,54-4,34 (m, 1H), 4,16-3,84 (m, 2H), 3,81-3,70 (m, 1H), 3,36-3,26 (m, 1H), 3,16-2,90 (m, 2H), 1,66 (s, 9H), 1,50 (s, 9H), 1,46-1,42 (m, 18H).

Промежуточное соединение 671С: трет-бутил-2-(3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил)морфолин-4-карбоксилат

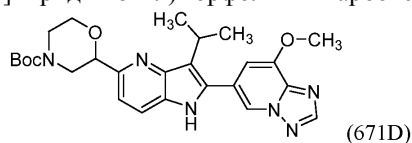


Сосуд с крышкой с предохранительной диафрагмой, содержащий трет-бутил-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил)морфолин-4-карбоксилат (1,65 г, 2,89 ммоль), нагревали при медленном перемешивании при 165°C в атмосфере азота с подачей газообразного азота из магистрали и затем оставляли при комнатной температуре в течение ночи. Затем нагревание продолжали в течение 90 мин, пока вещество не образовывало коричневый расплав, который затвердевал в коричневое стекло после охлаждения до комнатной температуры. Вещество растворяли в DCM, переносили в круглодонную колбу и концентрировали с по-

лучением беловатой пены, трет-бутил-2-(3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)морфолин-4-карбоксилата, что оценивалось как количественный выход (2,88 ммоль), и переносили далее как есть. Примечание: при ЖХМС анализе наблюдали конверсию в бороновую кислоту, хотя ЯМР свидетельствовал о том, что продукт представлял собой чистое соединение. Время удерживания при ЖХМС 0,73 (бороновой кислоты) [TS]. МС (E^+) m/z : 390,2 (бороновой кислоты).

1H ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 8,27 (br s, 1H), 7,58 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,65-4,61 (m, 1H), 4,59-4,32 (m, 1H), 4,13-3,86 (m, 2H), 3,82-3,67 (m, 2H), 3,04 (br dd, $J=13,4, 10,7$ Hz, 2H), 1,52-1,48 (m, 15H), 1,36 (s, 12H).

Промежуточное соединение 671D: трет-бутил-2-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)морфолин-4-карбоксилат



К раствору трет-бутил-2-(3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)морфолин-4-карбоксилата (197 мг, 0,418 ммоль), 6-бром-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (105 мг, 0,460 ммоль), и Xphos предкатализатора 2-го поколения (16,4 мг, 0,021 ммоль) в 1,4-диоксане (2,8 мл) добавляли водный K_3PO_4 (2M, 627 мкл, 1,254 ммоль) и двухфазную смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Реакционный сосуд герметично закупоривали и перемешивали при 70°C в течение 2 ч. По завершении реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Неочищенное вещество суспендировали в DCM и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с помощью прибора Teledyne Isco, элюируя Hex/EtOAc 0-100% с получением трет-бутил-2-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)морфолин-4-карбоксилата (177 мг, 0,359 ммоль, 86% выход). Время удерживания при ЖХМС 0,82 [TS]. МС (ES^+) m/z : 493,6 (M+H).

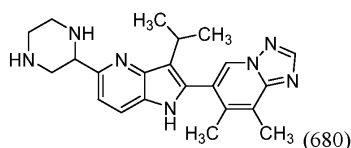
Пример 671.

К раствору трет-бутил-2-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)морфолин-4-карбоксилата (8,9 мг, 0,018 ммоль) в DCM (0,5 мл) при комнатной температуре добавляли TFA (0,5 мл). Реакционную смесь концентрировали через 30 мин с получением неочищенного вещества, которое переносили в DMF с несколькими каплями Et_3N и очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: Xbridge C18, 19×200 мм, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетата аммония; Градиент: 3-40% В в течение 20 мин, затем 4-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 2-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)морфолина (5,3 мг, 0,013 ммоль, 72,4% выход). Время удерживания при ЖХМС 0,97 [QC-ACN-AA-XB]. МС (E^+) m/z : 393,1.

1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 11,43 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,73 (br d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,22 (br d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,57 (br d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,93 (br d, $J=10,4$ Hz, 1H), 3,74-3,62 (m, 1H), 3,56-3,44 (m, 1H), 3,36-3,23 (m, 1H), 3,23-3,16 (m, 1H), 2,81 (br s, 2H), 2,71 (brt, $J=11,3$ Hz, 1H), 1,52 (br d, $J=6,7$ Hz, 6H).

В ходе дериватизации этого вещества эту методику повторяли в более крупном масштабе, как описано здесь: К раствору трет-бутил-2-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)морфолин-4-карбоксилата (112 мг, 0,227 ммоль) в DCM (6 мл) при комнатной температуре добавляли TFA (3 мл). Реакционную смесь концентрировали через 30 мин с получением вещества, что оценивалось как количественный выход 2-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)морфолина, TFA (0,227 ммоль). Переносили далее как есть.

Пример 680. 6-(3-Изопропил-5-(пиперазин-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин



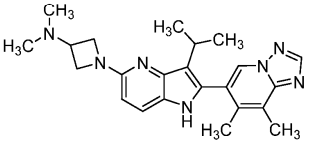
Смесь трет-бутил-5-бром-2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (72,3 мг, 0,100 ммоль), 1,4-бис(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (49,6 мг, 0,150 ммоль), $[Ir(dF(Me)ppy)_2(dtbbpy)]PF_6$ (1,0 мг, 1,000 мкмоль), 2-трет-бутил-1,1,3,3-тетраметилгуанидина (25,7 мг, 0,150 ммоль), комплекса хлорида никеля(II), этиленгликоля и диметилового эфира (1,1 мг, 5,00 мкмоль) и 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридина (1,3 мг, 5,00 мкмоль) в

DMSO (3 мл) в сосуде с крышкой с предохранительной диафрагмой и магнитной мешалкой дегазировали азотом в течение 15 мин. Полученную смесь герметично укупоривали и помещали в штатив с перемешиванием и облучением голубыми фитолампами Kessil KSH 150В мощностью 34 Вт и охлаждающим вентилятором в течение 48 ч. По завершении реакцию смесь разбавляли водой и DCM. Органический слой промывали водой три раза, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали с получением неочищенного вещества коричневого масла. Неочищенное вещество частично очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с помощью прибора Teledyne Isco, элюируя Hex/EtOAc 0-50% с получением вещества, которое все еще содержало значительное количество примесей. Это вещество переносили далее и суспендировали в DCM (1 мл) и TFA (1 мл) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. По завершении, вещество концентрировали и суспендировали в TFA (2 мл) с перемешиванием в течение 3 часов при комнатной температуре. По завершении реакцию смесь концентрировали, растворяли в метаноле с несколькими каплями Et₃N, и очищали при следующих условиях: Колонка: Xbridge C18, 200 мМ×30 мм, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Градиент: 0-минутное выдерживание при 0% В, 0-40% В в течение 20 мин, затем 2-минутное выдерживание при 100% В; Скорость элюции: 45 мл/мин; Температура колонки: 25°C. Отбор фракции запускали по сигналам МС и УФ. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 6-(3-изопропил-5-(пиперазин-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина, TFA (9,5 мг, 0,019 ммоль, 19% выход). Время удерживания при ЖХМС 0,91 [QC-ACN-TFA-XB]. МС (E+) m/z: 390,0 (M+H). Выбранные пики ЯМР:

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,60 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,30 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 4,83 (br d, J=10,4 Hz, 1H), 3,92 (br d, J=13,4 Hz, 1H), 2,97 (dt, J=13,5, 6,5 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,40 (br d, J=4,9 Hz, 6H)

Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общими методиками, описанными в приведенных выше примерах.

Таблица 1

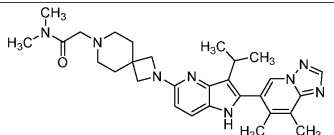
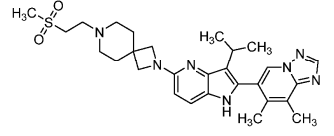
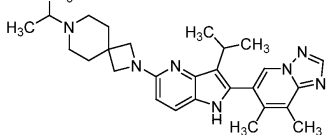
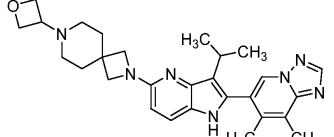
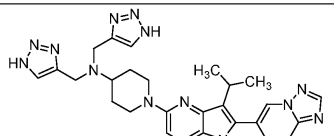
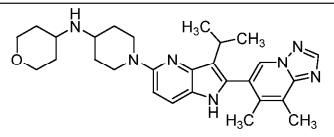
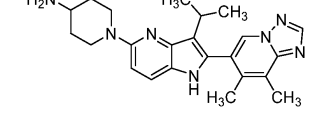
№ пр.	Структура	Мол. масса	ЖХМС М ⁺	Вр. удерж. ж. (мин)	ВЭЖХ Методика
12		403,53	404,3	1,2	QC-ACN-AA-XB

13		405,51	406,3	0,71	QC- ACN- TFA- XB
314		375,48	376,3	0,96	QC- ACN- AA-XB
15		460,59	461,5	0,76	QC- ACN- TFA- XB
16		377,45	378,2	0,67	QC- ACN- TFA- XB
17		462,56	463,4	1,06	QC- ACN- AA-XB
18		462,56	463,2	0,7	QC- ACN- TFA- XB
19		474,61	475,1	1	QC- ACN- TFA- XB
20		389,51	390,2	1,14	QC- ACN- AA-XB

21		474,61	475,2	0,76	QC- ACN- TFA- XB
22		460,59	460,9	0,97	QC- ACN- TFA- XB
23		389,51	390,1	1,05	QC- ACN- TFA- XB
24		473,63	474,2	1,52	QC- ACN- AA-XB
25		474,61	475,1	1,18	QC- ACN- TFA- XB
26		460,59	460,9	0,68	QC- ACN- TFA- XB
27		462,56	463,4	0,81	QC- ACN- AA-XB
28		476,59	477,4	1,04	QC- ACN- AA-XB

29		461,57	462,1	0,73	QC- ACN- TFA- XB
30		461,57	462,3	1,41	QC- ACN- AA-XB
31		391,48	392,2	0,67	QC- ACN- TFA- XB
32		360,47	361,2	1,19	QC- ACN- AA-XB
33		444,58	445,1	1,37	QC- ACN- AA-XB
34		445,57	446,1	0,82	QC- ACN- TFA- XB
35		360,47	361,1	0,82	QC- ACN- AA-XB
36		444,58	445,2	1,12	QC- ACN- AA-XB

37		445,57	446,1	0,72	QC- ACN- TFA- XB
38		376,46	377,2	0,88	QC- ACN- TFA- XB
39		445,57	446,1	0,77	QC- ACN- TFA- XB
40		459,60	460,1	1,25	QC- ACN- AA-XB
41		493,63	494	1,46	QC- ACN- AA-XB
42		502,62	503,1	1,66	QC- ACN- AA-XB
43		429,57	430,4	1,1	QC- ACN- AA-XB

44		514,68	515,4	1,29	QC- ACN- AA-XB
45		535,71	536,4	0,84	QC- ACN- TFA- XB
46		471,65	472,1	1,42	QC- ACN- AA-XB
47		485,64	486,4	0,8	QC- ACN- TFA- XB
48		565,69	566,6	0,81	QC- ACN- TFA- XB
49		487,65	488,3	1,46	QC- ACN- AA-XB
50		403,53	404,3	0,74	QC- ACN- TFA- XB

51		466,59	467,2	1,27	QC- ACN- AA-XB
52		466,59	467,2	1,36	QC- ACN- AA-XB
53		494,66	495,2	1,56	QC- ACN- AA-XB
54		558,73	559,2	1,64	QC- ACN- AA-XB
55		501,68	502,2	0,8	QC- ACN- TFA- XB
56		501,66	502,2	1,62	QC- ACN- AA-XB
57		457,63	458,2	0,85	QC- ACN- TFA- XB

58		471,65	472,3	0,89	QC- ACN- TFA- XB
59		471,65	471,9	1,58	QC- ACN- AA-XB
60		509,66	510,2	1,49	QC- ACN- AA-XB
61		569,71	570,2	1,64	QC- ACN- AA-XB
62		511,68	512,2	0,85	QC- ACN- TFA- XB
63		512,67	513	0,82	QC- ACN- TFA- XB
64		523,69	524,2	1,72	QC- ACN- AA-XB

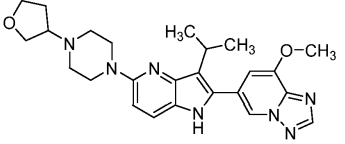
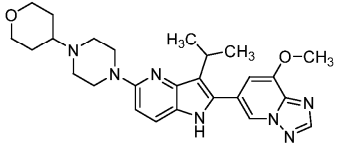
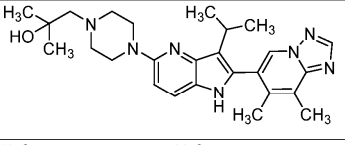
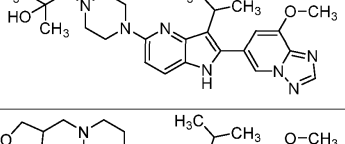
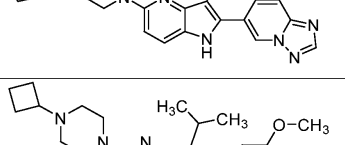
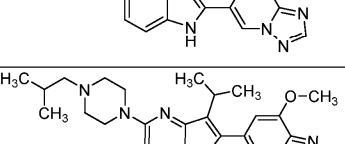
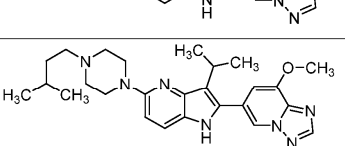
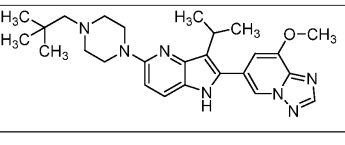

65		473,63	474,2	0,79	QC- ACN- TFA- XB
66		445,62	446,1	1,22	QC- ACN- AA-XB
67		539,69	540,3	0,84	QC- ACN- TFA- XB
68		512,67	513,2	1,28	QC- ACN- AA-XB
69		555,69	556,1	1,14	QC- ACN- TFA- XB
70		459,64	460,3	1,39	QC- ACN- AA-XB
71		707,84	708,5	1,13	QC- ACN- TFA- XB

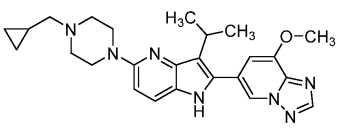
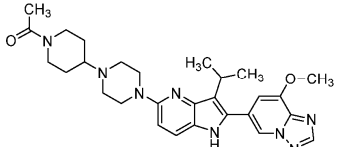
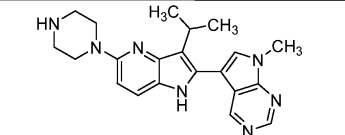
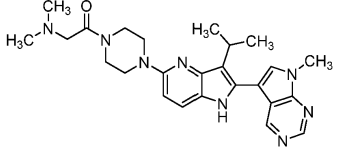
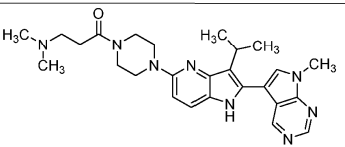
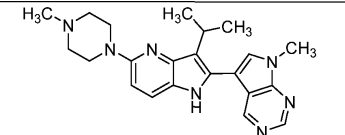
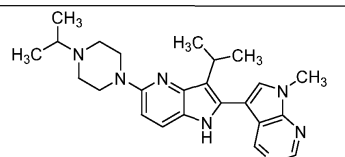
72		525,66	526,3	1,64	QC- ACN- AA-XB
73		593,74	594,1	1,56	QC- ACN- AA-XB
74		615,79	616,2	1,18	QC- ACN- TFA- XB
75		647,79	648,5	1,07	QC- ACN- TFA- XB
76		593,74	594,2	1,54	QC- ACN- AA-XB
77		515,68	516,8	1,67	QC- ACN- AA-XB
78		509,66	510,3	1,15	QC- ACN- AA-XB

79		405,51	406,1	0,65	QC- ACN- TFA- XB
80		489,62	490,4	0,73	QC- ACN- TFA- XB
81		461,57	462,3	0,62	QC- ACN- TFA- XB
82		489,62	489,9	1,32	QC- ACN- AA-XB
83		444,54	445,4	1,33	QC- ACN- AA-XB
84		490,61	491	1,24	QC- ACN- TFA- XB
85		490,61	490,9	0,9	QC- ACN- TFA- XB
86		459,60	460	0,83	QC- ACN- TFA- XB

87		535,71	536,2	0,89	QC- ACN- TFA- XB
88		375,48	376,3	1,09	QC- ACN- AA-XB
89		391,48	392,3	0,98	QC- ACN- AA-XB
90		476,59	477,22	1,44	QC- ACN- AA-XB
91		405,51	406,2	1,48	QC- ACN- AA-XB
92		433,56	434,4	1,01	QC- ACN- TFA- XB
93		447,54	448,4	0,93	QC- ACN- TFA- XB
94		430,52	431,3	1,58	QC- ACN- AA-XB

95		497,62	498,2	1,6	QC- ACN- AA-XB
96		403,53	404,3	1,31	QC- ACN- AA-XB
97		473,63	474,4	1,84	QC- ACN- AA-XB
98		488,64	489,4	1,23	QC- ACN- AA-XB
99		490,61	491,2	1,12	QC- ACN- AA-XB
100		431,59	432,11	1,62	QC- ACN- AA-XB
101		473,63	474,4	1,5	QC- ACN- AA-XB
102		475,60	476,4	0,84	QC- ACN- TFA- XB

103		461,57	462,2	1,47	QC- ACN- AA-XB
104		475,60	476,4	0,84	QC- ACN- TFA- XB
105		461,61	461,9	1,92	QC- ACN- AA-XB
106		463,59	464	1,5	QC- ACN- AA-XB
107		475,60	476,2	1,72	QC- ACN- AA-XB
108		445,57	446,2	1,13	QC- ACN- TFA- XB
109		447,59	447,9	2,18	QC- ACN- AA-XB
110		461,61	462,2	2,07	QC- ACN- AA-XB
111		461,61	462,2	1,3	QC- ACN- TFA-

120		445,57	446,2	0,97	QC- ACN- TFA- XB
121		516,65	517,1	1,54	QC- ACN- AA-XB
122		375,48	376,11	1,17	QC- ACN- AA-XB
123		460,59	461,2	0,88	QC- ACN- TFA- XB
124		474,61	475,4	0,67	QC- ACN- TFA- XB
125		389,51	390,3	1,25	QC- ACN- AA-XB
126		417,56	418,3	0,75	QC- ACN- TFA- XB

127		459,60	460,4	1,43	QC- ACN- AA-XB
128		476,59	477,4	1,41	QC- ACN- AA-XB
129		486,58	487,4	0,87	QC- ACN- TFA- XB
130		448,53	449,4	1,29	QC- ACN- AA-XB
131		449,56	450,37	0,93	QC- ACN- TFA- XB
132		511,65	512,2	1,51	QC- ACN- AA-XB
133		523,66	524,3	1,65	QC- ACN- AA-XB
134		512,63	513,3	1,47	QC- ACN- AA-XB

135		501,56	502,4	1,14	QC- ACN- TFA- XB
136		490,61	491,2	1,08	QC- ACN- TFA- XB
137		462,56	463	1,28	QC- ACN- AA-XB
138		462,56	463,4	1,4	QC- ACN- AA-XB
139		403,49	404,2	0,87	QC- ACN- TFA- XB
140		459,55	460,3	1,05	QC- ACN- TFA- XB
141		488,60	489,4	1,28	QC- ACN- AA-XB
142		417,52	418,3	1,34	QC- ACN- AA-XB

143		516,65	517,4	1,49	QC- ACN- AA-XB
144		474,61	475,1	1,11	QC- ACN- TFA- XB
145		500,65	501,2	1,47	QC- ACN- TFA- XB
146		486,62	487,4	0,8	QC- ACN- TFA- XB
147		509,67	510,4	1,41	QC- ACN- AA-XB
148		442,57	443,2	1,82	QC- ACN- AA-XB
149		460,59	460,9	1,41	QC- ACN- AA-XB
150		403,49	404,4	1,36	QC- ACN- AA-XB

151		524,69	525,1	1,74	QC- ACN- AA-XB
152		403,53	404,1	1,95	QC- ACN- AA-XB
153		403,53	404,1	1,31	QC- ACN- AA-XB
154		516,65	517,2	1,14	QC- ACN- TFA- XB
155		516,65	517,2	1,49	QC- ACN- AA-XB
156		500,65	501,2	1,4	QC- ACN- AA-XB
157		488,64	488,9	1,38	QC- ACN- AA-XB

158		490,61	491,1	1,05	QC- ACN- TFA- XB
159		504,64	1009,4 (2M+H)	1,4	QC- ACN- AA-XB
160		530,68	531,2	1,35	QC- ACN- AA-XB
161		500,65	501,20	1,43	QC- ACN- TFA- XB
162		403,53	404,3	0,8	QC- ACN- TFA- XB
163		488,64	489,3	1,38	QC- ACN- AA-XB
164		445,57	446,4	1,43	QC- ACN- AA-XB
165		521,68	522,4	0,83	QC- ACN- TFA- XB

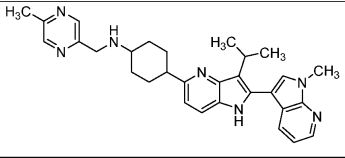
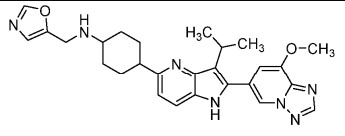
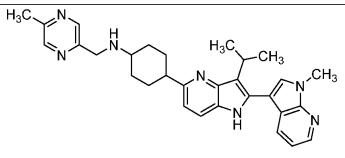
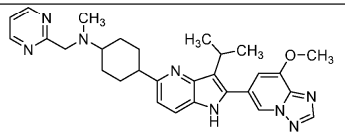
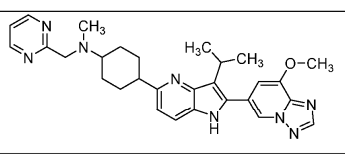
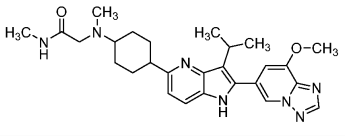
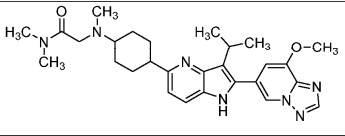
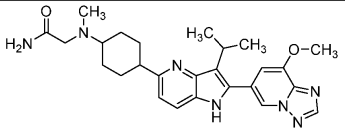
166		471,61	471,9	1,06	QC- ACN- TFA- XB
167		446,60	447,2	1,06	QC- ACN- TFA- XB
168		460,63	461,2	1,35	QC- ACN- AA-XB
169		462,60	463	1,21	QC- ACN- AA-XB
170		460,63	461	1,56	QC- ACN- AA-XB
171		458,61	459,4	0,77	QC- ACN- TFA- XB
172		458,61	459,3	1,49	QC- ACN- AA-XB
173		488,64	489	1,28	QC- ACN- AA-XB

174		458,61	459,2	1,02	QC- ACN- TFA- XB
175		471,61	472,2	0,75	QC- ACN- TFA- XB
176		403,49	404,2	1,68	QC- ACN- AA-XB
177		432,57	433,1	1,29	QC- ACN- AA-XB
178		460,58	461,4	0,73	QC- ACN- TFA- XB
179		432,57	433,1	1	QC- ACN- TFA- XB
180		460,58	461,1	1,6	QC- ACN- AA-XB
181		489,62	490,3	1,14	QC- ACN- AA-XB

182		472,64	473,4	0,92	QC- ACN- TFA- XB
183		472,64	473,3	1,42	QC- ACN- AA-XB
184		443,60	444,2	1,51	QC- ACN- AA-XB
185		443,60	444,3	0,88	QC- ACN- TFA- XB
186		460,58	461,5	0,75	QC- ACN- TFA- XB
187		432,57	433,3	1,26	QC- ACN- AA-XB
188		418,55	419,2	0,67	QC- ACN- TFA- XB
189		418,55	419,1	1,28	QC- ACN- AA-XB

190		510,65	511,2	1,23	QC- ACN- AA-XB
191		462,60	463	1,07	QC- ACN- AA-XB
192		458,61	459,1	1,31	QC- ACN- AA-XB
193		446,60	447,1	1,48	QC- ACN- AA-XB
194		474,61	475,2	0,98	QC- ACN- TFA- XB
195		458,61	459,3	0,76	QC- ACN- TFA- XB
196		510,65	511,5	1,43	QC- ACN- AA-XB

197		488,64	489	1,16	QC- ACN- AA-XB
198		476,63	477,3	1,19	QC- ACN- AA-XB
199		458,61	459,2	0,79	QC- ACN- TFA- XB
200		486,66	487,4	1,58	QC- ACN- AA-XB
201		486,66	487,1	1,53	QC- ACN- AA-XB
202		524,67	525,2	0,81	QC- ACN- TFA- XB
203		524,67	525,4	0,81	QC- ACN- TFA- XB
204		485,59	486,3	1,26	QC- ACN- AA-XB

205		493,66	494,2	1,17	QC- ACN- TFA- XB
206		485,59	486,2	1,7	QC- ACN- AA-XB
207		493,66	494,2	0,94	QC- ACN- TFA- XB
208		510,65	511,4	0,87	QC- ACN- TFA- XB
209		510,65	511,32	1,19	QC- ACN- AA-XB
210		489,62	490,4	1,06	QC- ACN- TFA- XB
211		503,65	504,4	1,11	QC- ACN- AA-XB
212		475,60	476,1	1,17	QC- ACN- AA-XB

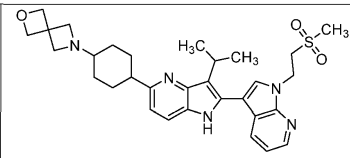
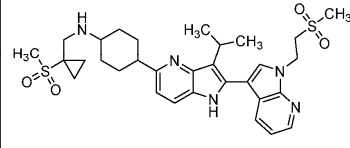
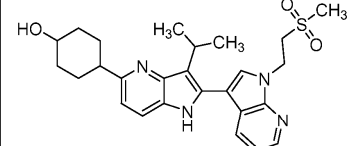
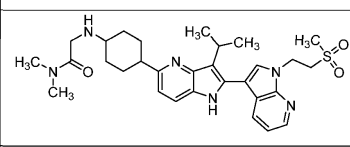
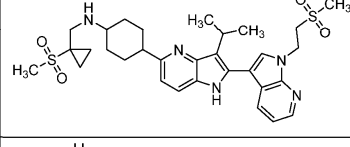
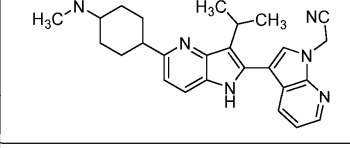
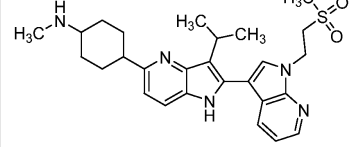
213		503,65	504,3	1,16	QC- ACN- AA-XB
214		474,61	475,3	0,85	QC- ACN- TFA- XB
215		460,58	461,1	1,21	QC- ACN- AA-XB
216		489,62	490,3	0,78	QC- ACN- TFA- XB
217		510,65	511,4	0,83	QC- ACN- TFA- XB
218		485,60	486,1	1,06	QC- ACN- AA-XB
219		536,70	537,3	1,62	QC- ACN- AA-XB
220		460,58	461,3	0,76	QC- ACN- TFA- XB

229		474,61	475,1	0,76	QC- ACN- TFA- XB
230		503,65	504,3	1,24	QC- ACN- AA-XB
231		489,62	490,3	1,1	QC- ACN- AA-XB
232		489,62	490,3	1,26	QC- ACN- AA-XB
233		458,61	459,4	1,27	QC- ACN- AA-XB
234		458,61	459,3	1,09	QC- ACN- AA-XB
235		460,58	461,3	0,62	QC- ACN- TFA- XB
236		519,71	520	1,8	QC- ACN- AA-XB

237		498,68	499,2	1,79	QC- ACN- AA-XB
238		519,71	520,3	0,93	QC- ACN- TFA- XB
239		498,68	499,3	1,9	QC- ACN- AA-XB
240		474,61	475,2	1,53	QC- ACN- AA-XB
241		524,68	525,2	0,76	QC- ACN- TFA- XB
242		524,68	525,3	1,58	QC- ACN- AA-XB
243		427,60	428,1	1,52	QC- ACN- AA-XB

244		486,62	487,3	1,1	QC- ACN- AA-XB
245		469,63	470,3	1,35	QC- ACN- AA-XB
246		474,61	475,3	0,63	QC- ACN- TFA- XB
247		493,67	494,3	0,92	QC- ACN- TFA- XB
248		534,68	535,2	1,52	QC- ACN- AA-XB
249		462,64	463,1	0,75	QC- ACN- TFA- XB
250		448,61	449	1,55	QC- ACN- AA-XB

251		493,67	494,3	1,47	QC- ACN- AA-XB
252		474,61	475,3	1,34	QC- ACN- AA-XB
253		534,68	535,2	1,32	QC- ACN- AA-XB
254		462,64	463,3	1,55	QC- ACN- AA-XB
255		517,69	518,1	1,45	QC- ACN- AA-XB
256		517,69	518,2	1	QC- ACN- TFA- XB
257		564,75	565,3	1,3	QC- ACN- AA-XB

258		561,75	562,4	1,23	QC- ACN- AA-XB
259		611,82	612,2	1,52	QC- ACN- AA-XB
260		480,63	481,3	1,49	QC- ACN- AA-XB
261		564,75	565,5	0,9	QC- ACN- AA-XB
262		611,82	612,4	1,74	QC- ACN- AA-XB
263		426,57	427,3	1,28	QC- ACN- AA-XB
264		493,67	494,1	0,88	QC- ACN- TFA- XB

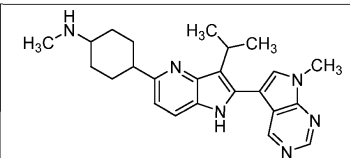
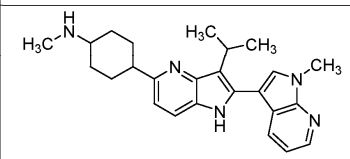
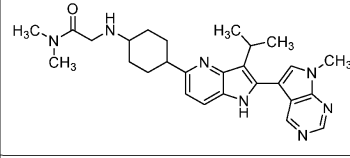
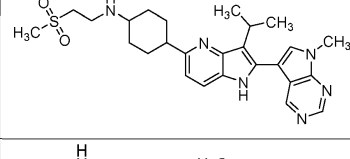
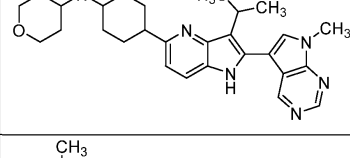
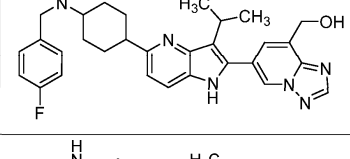
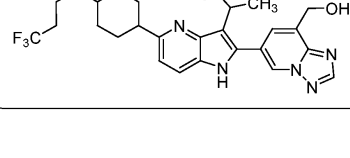
265		471,65	472,4	1,37	QC- ACN- AA-XB
266		563,76	564,2	0,92	QC- ACN- TFA- XB
267		471,65	472,4	1,48	QC- ACN- AA-XB
268		496,66	497,4	1,47	QC- ACN- AA-XB
269		493,67	494,4	1,27	QC- ACN- AA-XB
270		426,57	427,3	1,38	QC- ACN- AA-XB
271		563,76	564,1	1,44	QC- ACN- AA-XB

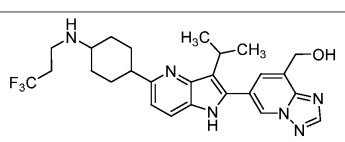
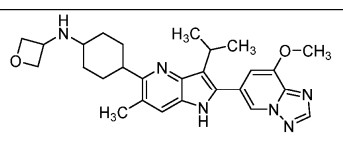
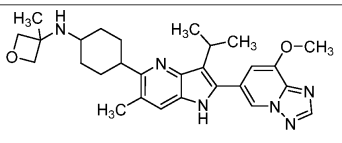
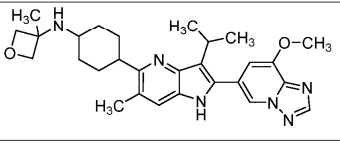
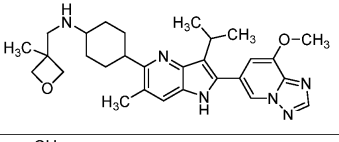
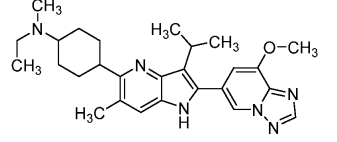
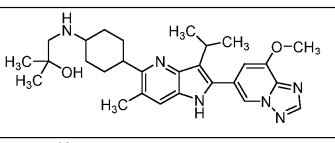
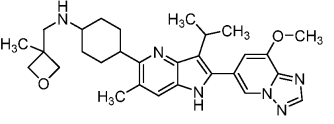
272		497,65	498,4	0,98	QC- ACN- TFA- XB
273		518,68	519,1	1,57	QC- ACN- AA-XB
274		496,66	497,2	1,44	QC- ACN- AA-XB
275		518,68	519,3	1,47	QC- ACN- AA-XB
276		497,65	498,4	1,41	QC- ACN- AA-XB
277		499,62	500	1,27	QC- ACN- TFA- XB
278		521,72	522,3	0,99	QC- ACN- TFA- XB

279		444,58	445,3	1,31	QC- ACN- AA-XB
280		473,63	474,4	0,81	QC- ACN- TFA- XB
281		470,62	471,2	0,77	QC- ACN- TFA- XB
282		418,59	419	1,55	QC- ACN- AA-XB
283		444,62	445	1,45	QC- ACN- AA-XB
284		444,58	445,3	0,79	QC- ACN- TFA- XB
285		521,72	522,4	1,96	QC- ACN- AA-XB

286		444,62	445,19	1,57	QC- ACN- TFA- XB
287		418,59	419,3	0,62	QC- ACN- TFA- XB
288		470,62	471,2	0,79	QC- ACN- TFA- XB
289		485,68	486,3	1,07	QC- ACN- TFA- XB
290		483,66	484,4	1,05	QC- ACN- TFA- XB
291		486,66	487,4	1,06	QC- ACN- TFA- XB
292		485,68	486,4	1,58	QC- ACN- AA-XB

293		402,54	403,2	1,62	QC- ACN- AA-XB
294		483,66	484,3	1,52	QC- ACN- AA-XB
295		431,58	432,2	1,12	QC- ACN- TFA- XB
296		402,55	403,3	1,06	QC- ACN- AA-XB
297		402,55	403,32		QC- ACN- AA-XB
299		431,58	432,4	0,78	QC- ACN- TFA- XB
300		402,55	403,1	1,49	QC- ACN- TFA- XB

301		402,55	403,3	1,14	QC- ACN- AA-XB
302		401,56	402,1	0,8	QC- ACN- TFA- XB
303		473,63	474,2	1,14	QC- ACN- AA-XB
304		494,66	495,2	0,64	QC- ACN- TFA- XB
305		472,64	473,3	1,22	QC- ACN- AA-XB
306		526,66	527,1	1,68	QC- ACN- AA-XB
307		500,57	501,4	1,53	QC- ACN- AA-XB

308		500,57	501,1	1,01	QC- ACN- TFA- XB
309		474,61	475,3	1,6	E
310		488,64	489	1,66	E
311		488,64	489,4	1,81	E
312		502,66	503,3	1,5	E
313		460,63	461,3	1,44	E
314		490,65	491,4	1,46	E
315		502,66	503	1,67	E

316		474,61	475,4	1,69	E
317		500,65	501,3	1,51	E
318		418,55	419,3	1,24	E
319		500,65	501,3	1,5	E
320		460,63	461,4	1,44	E
321		490,65	491,4	1,4	E
322		482,58	483,3	2,01	E
323		418,55	419,3	1,26	E

324		482,58	483	2,16	E
325		458,61	459	1,39	E
326		458,61	459	1,15	E
327		476,63	477,4	1,46	E
328		488,64	489	1,45	E
329		488,64	489	1,52	E
330		488,64	489	1,8	E
331		488,64	489,3	1,83	E

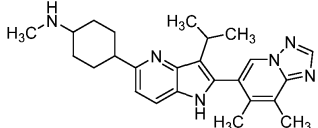
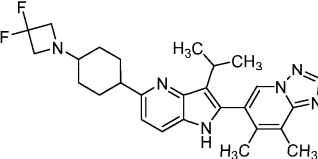
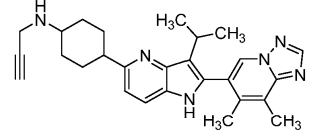
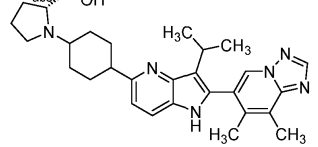
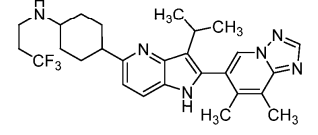
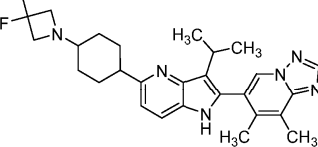
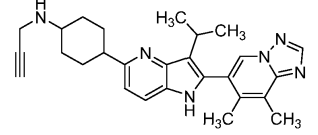
332		527,68	528,4	1,51	E
333		527,68	528,4	1,49	E
334		502,71	503	1,8	E
335		476,63	477	1,43	E
336		502,71	503	1,89	E
337		494,59	495,3	2,1	E
338		494,59	495,3	2,35	E

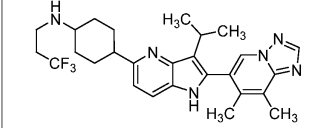
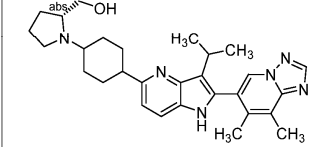
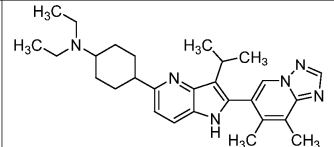
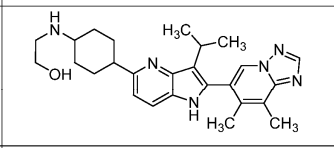
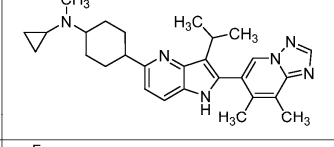
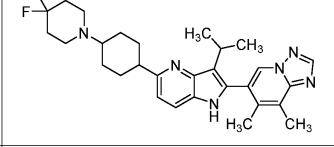
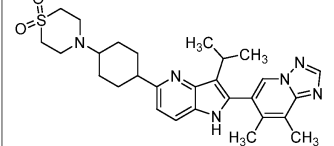
339		485,64	486,3	1,95	E
340		485,64	486,4	2	E
341		506,63	507	1,57	E
342		506,63	507	1,76	E
343		504,61	505,3	1,65	E
344		504,61	505,3	1,71	E
345		478,57	479,3	1,65	E
346		478,57	479,3	1,77	E

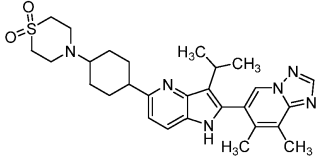
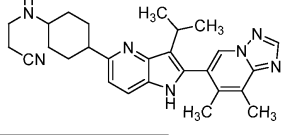
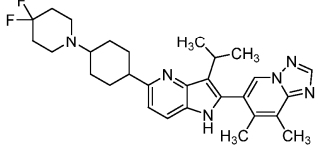
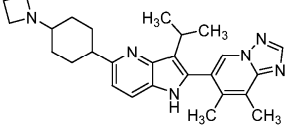
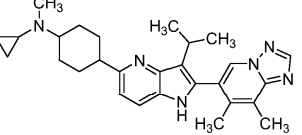
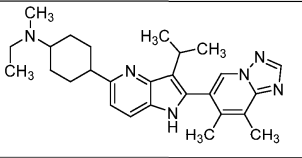
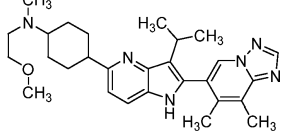
347		436,54	437	1,33	E
348		436,54	437	1,41	E
349		401,51	402,3	1,69	QC- ACN- AA-XB
350		458,61	459,5	1,32	QC- ACN- AA-XB
351		458,61	459	1,67	QC- ACN- AA-XB
352		487,65	488,5	0,8	QC- ACN- TFA- XB
353		430,60	431,5	1,19	QC- ACN- AA-XB
354		487,65	488,4	0,8	QC- ACN- TFA- XB

355		430,60	431,3	0,8	QC- ACN- TFA- XB
356		430,60	431,1	1,31	QC- ACN- AA-XB
357		508,67	509	1,26	QC- ACN- AA-XB
358		444,63	445,4	0,81	QC- ACN- TFA- XB
359		508,67	509	1,42	QC- ACN- AA-XB
360		456,64	457,1	0,85	QC- ACN- TFA- XB
361		469,64	470,2	0,74	QC- ACN- TFA- XB

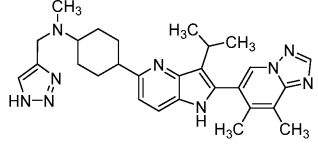
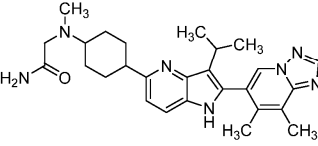
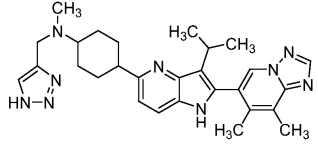
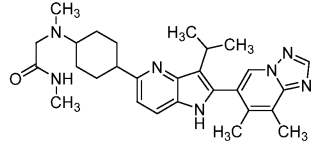
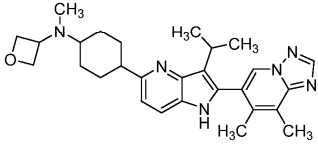
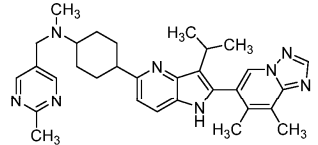
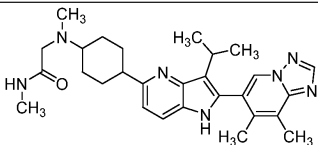
362		472,64	473,2	1,28	QC- ACN- AA-XB
363		444,63	445,4	1,37	QC- ACN- AA-XB
364		458,65	459,1	1,43	QC- ACN- AA-XB
365		460,63	461,2	1,25	QC- ACN- AA-XB
366		469,64	470	1,69	QC- ACN- AA-XB
367		416,57	418,3	1,2	QC- ACN- AA-XB
368		501,68	502,3	1,23	QC- ACN- AA-XB

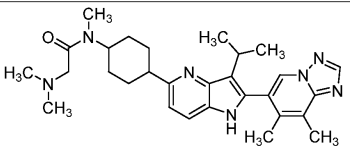
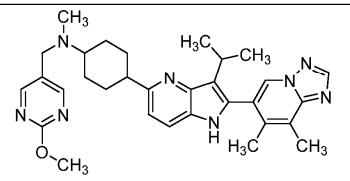
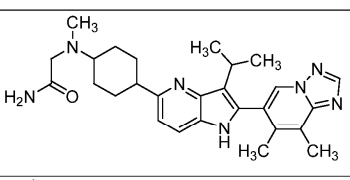
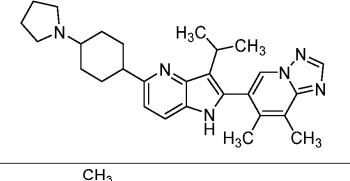
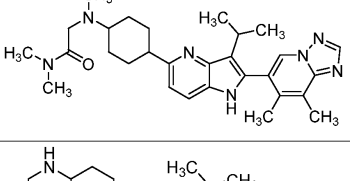
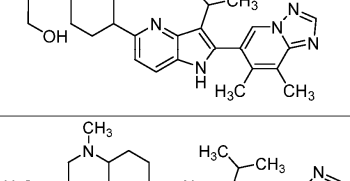
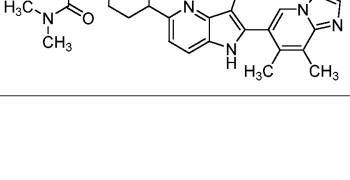
369		416,57	417,1	1,32	QC- ACN- AA-XB
370		478,59	478,9	2,06	QC- ACN- AA-XB
371		440,60	440,9	1,7	QC- ACN- AA-XB
372		486,66	486,9	1,08	QC- ACN- TFA- XB
373		498,60	498,9	1,87	QC- ACN- AA-XB
374		478,59	479,2	1,12	QC- ACN- TFA- XB
375		440,60	441,2	1,06	QC- ACN- TFA- XB

376		498,60	499,2	1,68	QC- ACN- AA-XB
377		486,66	486,9	1,32	QC- ACN- AA-XB
378		458,65	458,97	1,1	QC- ACN- TFA- XB
379		446,60	446,9	0,95	QC- ACN- TFA- XB
380		456,64	457,1	1,41	QC- ACN- AA-XB
381		506,65	506,9	1,14	QC- ACN- TFA- XB
382		520,70	521,2	1,08	QC- ACN- TFA- XB

383		520,70	521,1	1,82	QC- ACN- AA-XB
384		455,61	456,2	1,45	QC- ACN- AA-XB
385		506,65	506,9	1,13	QC- ACN- TFA- XB
386		442,61	443,19	1,01	QC- ACN- AA-XB
387		456,64	457,2	0,78	QC- ACN- TFA- XB
388		444,63	445,3	0,78	QC- ACN- TFA- XB
389		474,65	475,1	1,27	QC- ACN- AA-XB

390		444,63	445,3	1,3	QC- ACN- AA-XB
391		474,65	475,3	1,36	QC- ACN- AA-XB
392		486,66	487,4	0,79	QC- ACN- TFA- XB
393		486,66	487	1,17	QC- ACN- AA-XB
394		522,70	523,1	1,56	QC- ACN- AA-XB
395		538,70	539,3	1,85	QC- ACN- AA-XB
396		501,68	502,3	1,27	QC- ACN- AA-XB

397		497,65	498,2	1,3	QC- ACN- AA-XB
398		473,63	474,3	1,56	QC- ACN- AA-XB
399		497,65	520,1	1,4	QC- ACN- AA-XB
400		487,65	488,2	0,79	QC- ACN- TFA- XB
401		472,64	473,2	1,54	QC- ACN- AA-XB
402		522,70	523,2	1,8	QC- ACN- AA-XB
403		487,65	488,1	1,66	QC- ACN- AA-XB

404		501,68	502,2	1,49	QC- ACN- AA-XB
405		538,70	539,2	0,86	QC- ACN- TFA- XB
406		473,63	474,1	1,53	QC- ACN- AA-XB
407		456,64	457,2	1,43	QC- ACN- AA-XB
408		501,68	502,2	1,44	QC- ACN- AA-XB
409		446,60	447	0,99	QC- ACN- TFA- XB
410		501,68	502,2	0,84	QC- ACN- TFA- XB

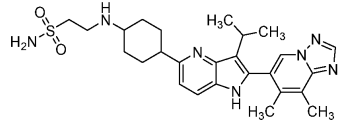
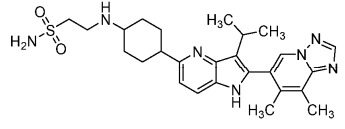
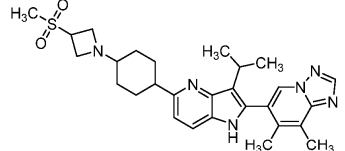
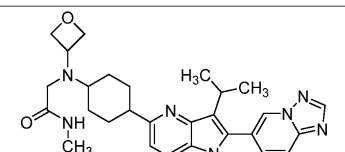
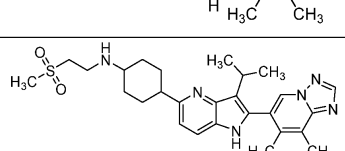
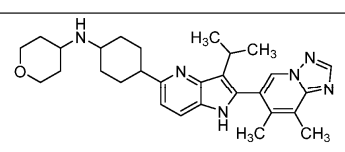
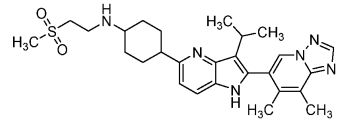
411		458,65	459,4	1,39	QC- ACN- AA-XB
412		483,62	484,1	1,19	QC- ACN- AA-XB
413		483,62	484,4	1,48	QC- ACN- AA-XB
414		522,70	523,2	0,83	QC- ACN- TFA- XB
415		522,70	523,4	1,37	QC- ACN- AA-XB
416		483,62	484,1	1,57	QC- ACN- AA-XB
417		508,67	509,2	1,41	QC- ACN- AA-XB

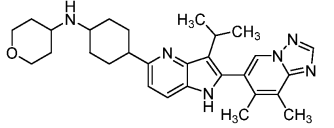
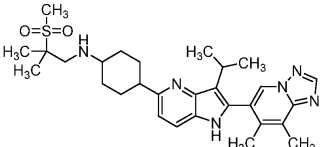
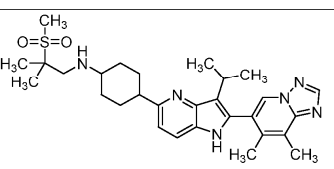
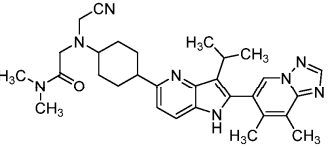
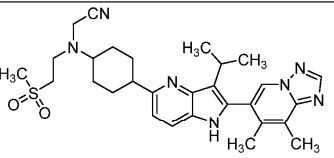
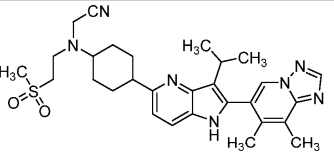
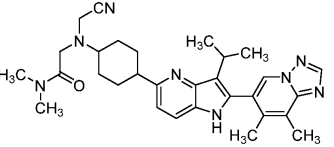
418		508,67	509,3	1,55	QC- ACN- AA-XB
419		534,72	535,3	1,66	QC- ACN- AA-XB
420		487,65	488,3	1,37	QC- ACN- AA-XB
421		442,61	443,1	1,29	QC- ACN- AA-XB
422		487,65	488,29	1,48	QC- ACN- AA-XB
423		562,66	563,4	1,39	QC- ACN- TFA- XB
424		472,64	473,3	1,38	QC- ACN- AA-XB

425		522,71	523,2	1,44	QC- ACN- AA-XB
426		442,61	443,3	1,31	QC- ACN- AA-XB
427		522,71	523,2	1,62	QC- ACN- AA-XB
428		495,68	496,2	2,22	QC- ACN- AA-XB
429		460,63	461	1,21	QC- ACN- AA-XB
430		472,64	473,4	0,77	QC- ACN- TFA- XB
431		460,63	461	0,83	QC- ACN- TFA- XB

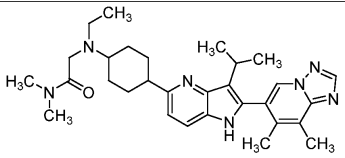
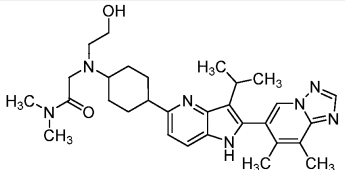
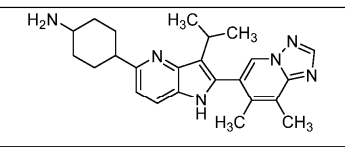
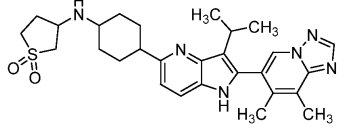
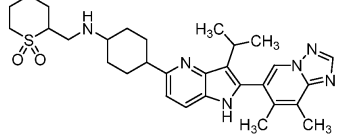
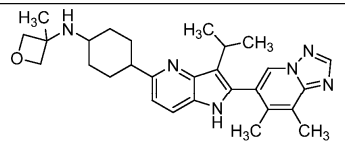
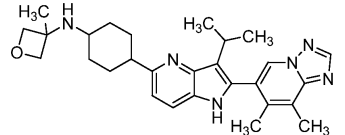
432		455,61	456,2	1,23	QC- ACN- TFA- XB
433		495,68	496,1	2,34	QC- ACN- AA-XB
434		467,62	467,9	0,79	QC- ACN- TFA- XB
435		484,65	485,2	0,81	QC- ACN- TFA- XB
436		467,62	468,3	1,96	QC- ACN- AA-XB
437		484,65	485,3	1,14	QC- ACN- AA-XB
438		532,71	533,4	1,41	QC- ACN- AA-XB

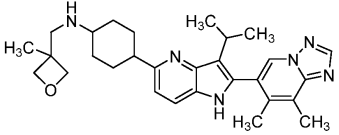
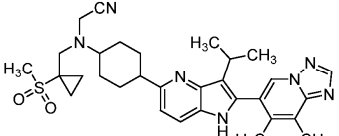
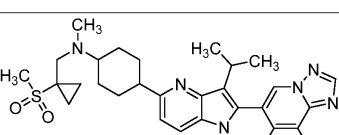
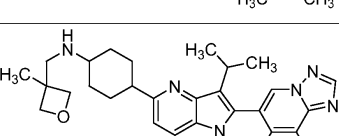
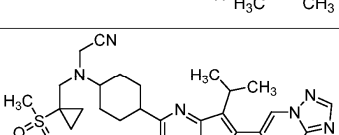
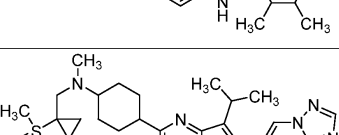
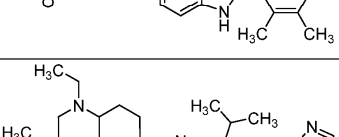
439		458,61	459,4	1,01	QC- ACN- TFA- XB
440		458,61	459,3	0,97	QC- ACN- TFA- XB
441		497,65	497,9	1,77	QC- ACN- AA-XB
442		499,66	500,2	1,51	QC- ACN- AA-XB
443		499,66	500,2	1,58	QC- ACN- AA-XB
444		502,66	503,1	1,45	QC- ACN- AA-XB
445		520,70	521,4	0,81	QC- ACN- TFA- XB

446		509,67	510,3	0,78	QC- ACN- TFA- XB
447		509,67	510,4	0,8	QC- ACN- TFA- XB
448		520,70	521,4	0,83	QC- ACN- TFA- XB
449		529,69	530,3	1,4	QC- ACN- AA-XB
450		508,69	509,4	1,25	QC- ACN- AA-XB
451		486,66	487,3	0,9	QC- ACN- TFA- XB
452		508,69	509,4	0,84	QC- ACN- TFA- XB

453		486,66	487,4	1,41	QC- ACN- AA-XB
454		536,74	537,2	0,84	QC- ACN- TFA- XB
455		536,74	537,4	1,86	QC- ACN- AA-XB
456		526,69	527,4	1,09	QC- ACN- TFA- XB
457		547,72	548,4	1,86	QC- ACN- AA-XB
458		547,72	548,1	1,78	QC- ACN- AA-XB
459		526,69	527,4	1,8	QC- ACN- AA-XB

460		536,74	537,2	0,77	QC- ACN- TFA- XB
461		552,74	553,4	0,86	QC- ACN- TFA- XB
462		515,71	516,1	0,94	QC- ACN- TFA- XB
463		531,71	532,4	0,95	QC- ACN- TFA- XB
464		548,75	549,1	0,85	QC- ACN- TFA- XB
465		520,70	521,4	1,46	QC- ACN- AA-XB
466		402,55	403,3	0,85	QC- ACN- TFA- XB

467		515,71	516,4	0,78	QC- ACN- TFA- XB
468		531,71	532,4	1,52	QC- ACN- AA-XB
469		402,55	403,3	0,87	QC- ACN- TFA- XB
470		520,70	521,4	1,84	QC- ACN- AA-XB
471		548,75	549,4	0,96	QC- ACN- TFA- XB
472		472,64	473,4	0,8	QC- ACN- TFA- XB
473		472,64	473,4	0,82	QC- ACN- TFA- XB

474		486,66	487,1	1,18	QC- ACN- AA-XB
475		573,76	574,5	1,86	QC- ACN- AA-XB
476		548,75	549,4	2,17	QC- ACN- AA-XB
477		486,66	487,5	1,34	QC- ACN- AA-XB
478		573,76	574,2	1,62	QC- ACN- TFA- XB
479		548,75	549,5	1,95	QC- ACN- AA-XB
480		562,78	563,5	0,93	QC- ACN- TFA- XB

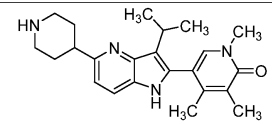
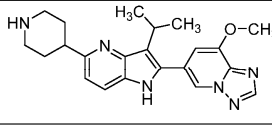
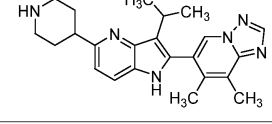
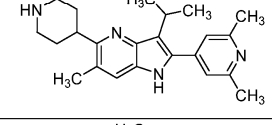
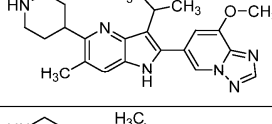
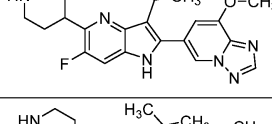
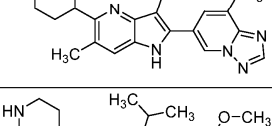
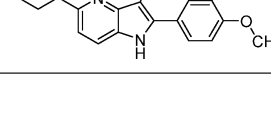
481		578,78	579,3	1,85	QC- ACN- AA-XB
482		578,78	579,5	1,85	QC- ACN- AA-XB
483		488,64	489,4	0,76	QC- ACN- TFA- XB
484		488,64	489,2	1,04	QC- ACN- TFA- XB
485		515,71	516,5	1,59	QC- ACN- AA-XB
486		531,71	267	1,13	QC- ACN- TFA- XB
487		501,68	502,4	0,81	QC- ACN- TFA- XB

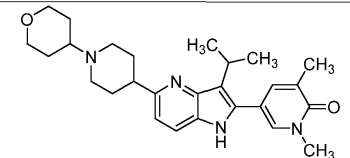
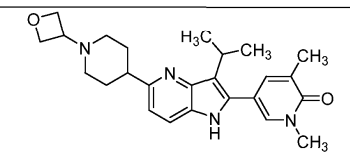
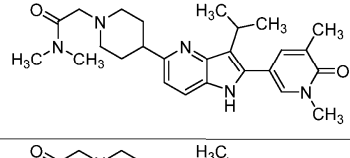
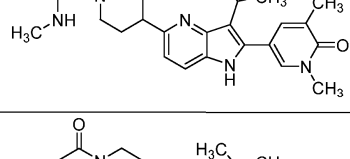
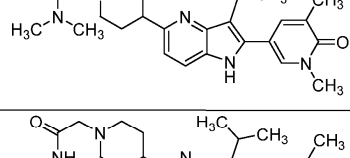
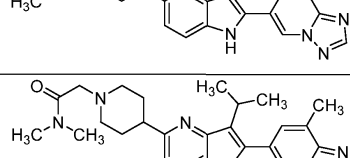
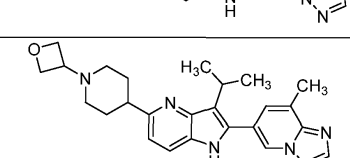
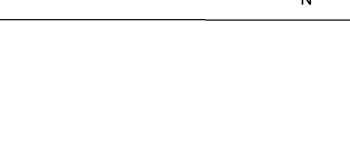
488		531,71	532,6	1,52	QC- ACN- AA-XB
489		515,71	516,5	1,9	QC- ACN- AA-XB
490		529,69	552,2	1,38	QC- ACN- AA-XB
491		428,58	429,4	1,26	QC- ACN- AA-XB
492		470,67	236,1	1,51	QC- ACN- AA-XB
493		470,67	471,4	2,55	QC- ACN- TFA- XB
494		541,74	542,3	2,34	QC- ACN- AA-XB
495		515,71	516,5	0,88	QC- ACN- TFA- XB

496		557,74	558,3	1,03	QC- ACN- TFA- XB
497		541,74	564,2	2,33	QC- ACN- AA-XB
498		557,74	558,4	0,92	QC- ACN- TFA- XB
499		546,72	547,4	1,56	QC- ACN- AA-XB
500		546,72	547	1,09	QC- ACN- TFA- XB
501		473,63	474,5	0,87	QC- ACN- TFA- XB
502		472,64	473,4	1,69	E

503		472,64	473,3	1,74	E
504		504,65	505,3	1,48	E
505		504,65	505,4	1,54	E
506		420,54	421,3	1,31	E
507		420,54	421,3	1,36	E
508		533,70	534	1,59	E
509		533,70	534,3	1,66	E
510		554,73	555,4	2,09	E

511		554,73	555,3	2,03	E
512		348,49	349,3	1,63	QC- ACN- AA-XB
513		350,47	351,3	0,58	QC- ACN- TFA- XB
514		365,48	366	0,67	QC- ACN- TFA- XB
515		364,49	365,3	0,99	QC- ACN- AA-XB
516		374,49	375,1	1,15	QC- ACN- AA-XB
517		375,48	376	0,99	QC- ACN- TFA- XB
518		374,49	374,9	0,95	QC- ACN- AA-XB

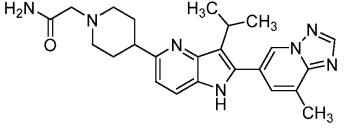
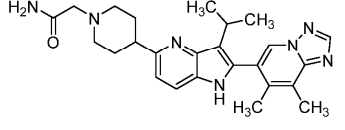
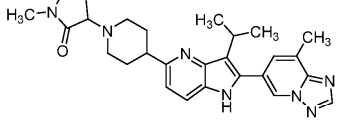
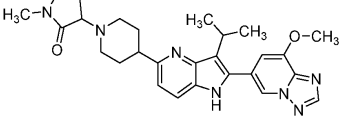
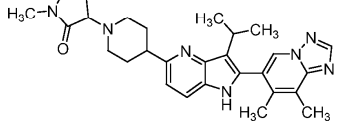
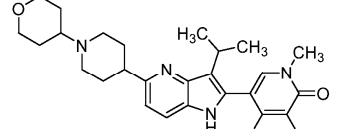
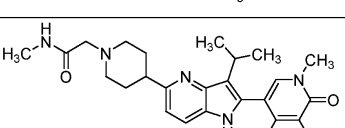
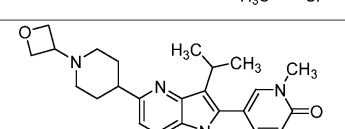
519		378,52	379	1,47	QC- ACN- AA-XB
520		390,49	391,4	0,52	B1
521		388,52	389,3	0,58	B1
522		362,52	363,3	1,46	E
523		404,52	405,1	1,25	E
524		408,48	409,1	1,23	E
525		388,52	389,2	2,46	R
526		379,50	380,7	2,524	D

527		448,61	449,3	0,52	B1
528		420,56	421,3	0,51	B1
529		449,60	450,3	0,52	B1
530		435,57	436,3	0,51	B1
531		449,60	450,3	0,51	B1
532		445,57	446,3	0,54	B1
533		459,60	460,3	0,55	B1
534		430,56	431,3	0,55	B1

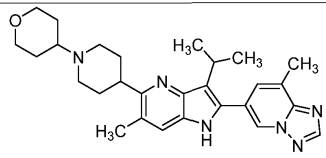
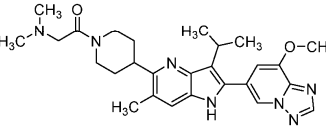
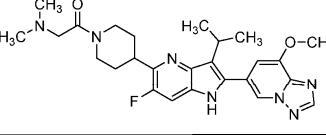
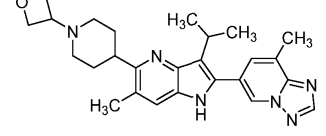
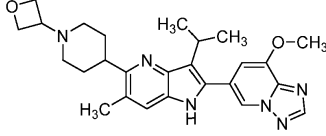
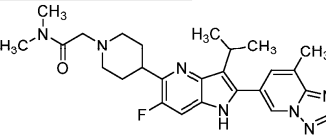
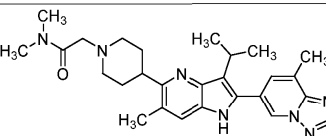
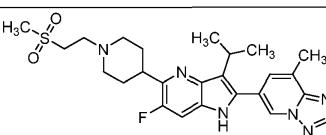
535		446,56	447	0,53	B1
536		461,57	462	1,4	QC- ACN- AA-XB
537		475,60	476,1	0,72	QC- ACN- TFA- XB
538		444,58	445,3	0,55	B1
539		459,60	460,3	0,55	B1
540		473,63	474,4	0,56	B1
541		460,63	461,4	0,58	B1
542		434,58	435,4	0,53	B1

543		462,64	463,4	0,55	B1
544		449,60	450,4	0,52	B1
545		463,63	464,4	0,54	B1
546		450,63	451,4	0,55	B1
547		446,60	447,3	0,55	B1
548		462,60	463,9	0,52	B1
549		475,60	476,4	1,15	QC- ACN- AA-XB
550		459,60	460	1,4	QC- ACN- AA-XB

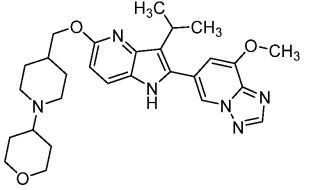
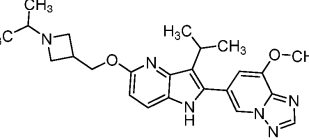
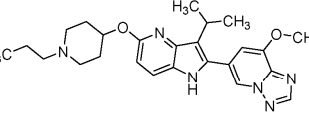
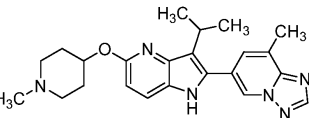
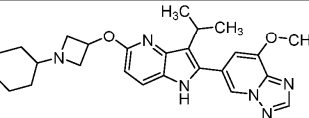
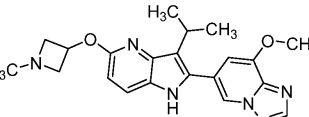
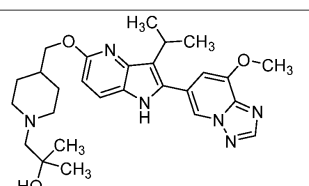
551		473,63	474	0,53	B1
552		480,63	481,3	0,53	B1
553		413,53	414,3	0,63	B1
554		496,63	497,3	0,56	B1
555		429,53	430,9	0,58	B1
556		494,66	495,3	0,6	B1
557		427,56	428,3	0,66	B1
558		447,54	448	1,12	QC- ACN- AA-XB

559		431,54	432,4	0,67	QC- ACN- AA-XB
560		445,57	446	1,16	QC- ACN- AA-XB
561		471,61	471,9	0,53	B1
562		487,61	487,9	0,51	B1
563		485,64	485,9	0,52	B1
564		483,05	471,9	0,53	B1
565		470,01	470,3	1,46	QC- ACN- AA-XB
566		455,00	455,4	0,71	QC- ACN- TFA- XB

567		484,04	484,5	0,74	QC- ACN- TFA- XB
568		441,02	441,1	1,39	QC- ACN- AA-XB
569		455,04	455,15	0,84	QC- ACN- TFA- XB
570		484,04	483,9	0,53	B1
571		471,04	471,9	0,54	B1
572		460,63	461,2	1,6	E
573		514,62	515,2	2,14	E
574		464,55	465,2	1,66	E

575		472,64	473,2	1,5	E
576		489,62	490,2	1,52	E
577		493,59	494,1	1,85	E
578		444,58	445,2	1,94	E
579		460,58	461,2	1,88	E
580		477,59	478,3	1,4	E
581		473,63	474,2	1,54	E
582		498,62	499,3	1,63	E

583		493,59	494,3	1,36	E
584		489,62	490,2	1,5	E
585		477,59	478,2	1,89	E
586		473,63	474,2	1,55	E
587		476,63	477,2	1,56	E
588		448,55	449,3	1,71	E
589		488,64	489,2	1,46	E
590		434,54	435,4	0,94	QC- ACN- TFA- XB

591		504,64	505,5	1,23	QC- ACN- AA-XB
592		434,54	435,2	1,08	QC- ACN- TFA- XB
593		448,57	448,9	1,3	QC- ACN- AA-XB
594		404,52	405,4	1,01	QC- ACN- TFA- XB
595		462,55	463,3	1,31	QC- ACN- AA-XB
596		392,46	393,2	1	QC- ACN- TFA- XB
597		492,62	493,6	1,28	QC- ACN- AA-XB

598		462,60	463	1,22	QC- ACN- TFA- XB
599		464,57	465,2	1,11	QC- ACN- TFA- XB
600		420,52	421,2	1,17	QC- ACN- AA-XB
601		337,38	338	0,77	B1
602		505,62	506,2	1,01	QC- ACN- TFA- XB
603		448,57	449	1,22	QC- ACN- AA-XB
604		526,66	527,5	0,98	QC- ACN- TFA- XB
605		504,68	505,5	1,51	QC- ACN- AA-XB

606		462,60	462,9	1,51	QC- ACN- AA-XB
607		490,61	491,2	1,33	QC- ACN- AA-XB
608		406,49	407,3	0,96	QC- ACN- TFA- XB
609		491,60	492	1,28	QC- ACN- AA-XB
610		448,57	449,4	1,11	QC- ACN- AA-XB
611		504,68	505,5	1,3	QC- ACN- TFA- XB
612		420,52	421	1,4	QC- ACN- AA-XB
613		478,60	479,2	1,2	QC- ACN- AA-XB

614		448,57	449,4	0,99	QC- ACN- TFA- XB
615		473,63	474,25	1,31	QC- ACN- AA-XB
616		460,58	461,3	1,38	QC- ACN- AA-XB
617		374,49	375	0,7	QC- ACN- TFA- XB
618		402,55	403,2	0,99	QC- ACN- TFA- XB
619		461,57	462,2	1,24	QC- ACN- AA-XB
620		376,46	377,4	0,96	QC- ACN- AA-XB
621		494,66	495,2	0,77	QC- ACN- TFA- XB

622		473,63	474,1	0,98	QC- ACN- TFA- XB
623		402,55	402,9	0,72	QC- ACN- TFA- XB
624		480,63	481,4	1,19	QC- ACN- AA-XB
625		475,60	476,3	1,22	QC- ACN- AA-XB
626		472,64	473,2	0,78	QC- ACN- TFA- XB
627		475,60	476,2	0,73	QC- ACN- TFA- XB
628		447,54	448,2	0,67	QC- ACN- TFA- XB
629		404,52	405	1,1	QC- ACN- AA-XB

630		475,60	476,4	0,74	QC- ACN- TFA- XB
631		445,57	446,2	1,19	QC- ACN- AA-XB
632		460,58	461,2	1,19	QC- ACN- AA-XB
633		542,73	543,3	1,04	QC- ACN- TFA- XB
634		482,60	483	1,22	QC- ACN- AA-XB
635		458,61	459,22	1,23	QC- ACN- AA-XB
636		494,66	495,2	1,54	QC- ACN- AA-XB
637		458,61	459,1	1,43	QC- ACN- AA-XB

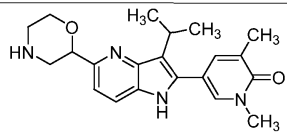
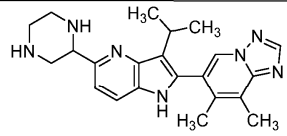
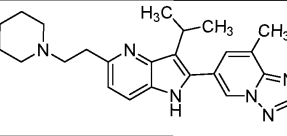
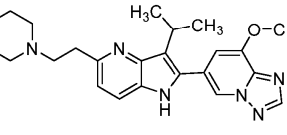
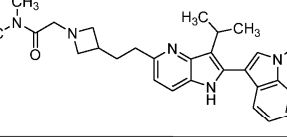
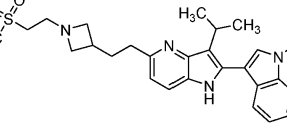
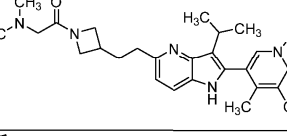
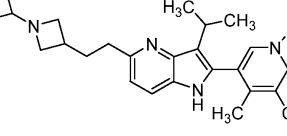
638		461,57	462,4	0,74	QC- ACN- TFA- XB
639		404,52	405	1,12	QC- ACN- AA-XB
640		496,63	497,1	1,42	QC- ACN- AA-XB
641		460,63	461,1	0,78	QC- ACN- AA-XB
642		496,63	497,1	1,47	QC- ACN- AA-XB
643		474,61	475,3	0,71	QC- ACN- TFA- XB
644		459,60	460,5	1,2	QC- ACN- AA-XB
645		419,49	420,3	0,93	QC- ACN- AA-XB

646		417,52	418,4	0,96	QC- ACN- AA-XB
647		468,58	469,4	0,78	QC- ACN- TFA- XB
648		362,44	363,3	0,65	QC- ACN- TFA- XB
649		360,47	361,3	0,69	QC- ACN- TFA- XB
650		445,57	446	0,98	QC- ACN- TFA- XB
651		443,52	444,4	0,74	QC- ACN- TFA- XB
652		447,54	448,4	0,68	QC- ACN- TFA- XB
653		466,60	467,4	0,8	QC- ACN- TFA- XB

654		432,57	433,4	0,84	QC- ACN- TFA- XB
655		404,52	405,2	1,2	QC- ACN- AA-XB
656		402,55	403,3	0,89	QC- ACN- TFA- XB
657		434,54	435,41	0,83	QC- ACN- TFA- XB
658		432,57	433,2	1,48	QC- ACN- AA-XB
659		476,58	477,4	1,42	QC- ACN- AA-XB
660		434,54	435,1	1,02	QC- ACN- TFA- XB
661		406,49	407,3	1,26	QC- ACN- AA-XB

662		390,49	391,2	0,99	QC- ACN- AA-XB
663		475,60	476,2	0,79	QC- ACN- TFA- XB
664		474,61	475,3	1,41	QC- ACN- AA-XB
665		380,49	381,1	1,34	QC- ACN- AA-XB
666		392,46	393,2	0,75	QC- ACN- TFA- XB
667		422,53	423,2	0,75	QC- ACN- TFA- XB
668		477,57	478,3	1,06	QC- ACN- AA-XB
669		366,47	367,1	0,86	QC- ACN- AA-XB

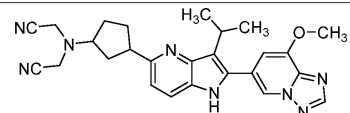
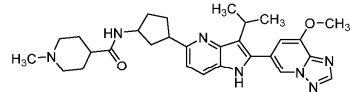
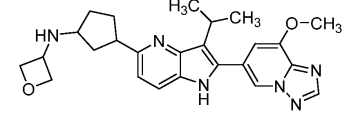
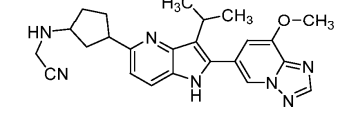
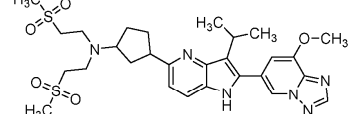
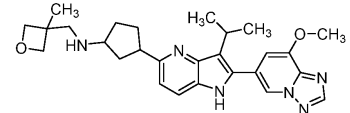
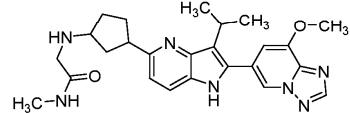
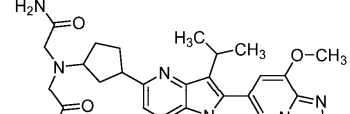
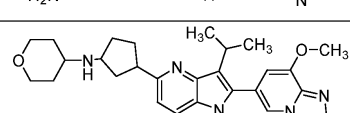
670		405,50	406,3	1,38	QC- ACN- AA-XB
671		392,46	393,1	0,97	QC- ACN- AA-XB
672		491,60	492,3	1,06	QC- ACN- AA-XB
673		404,52	405,2	1,2	QC- ACN- AA-XB
674		496,63	497,3	1,35	QC- ACN- AA-XB
675		366,47	367	0,77	QC- ACN- TFA- XB
676		392,46	393,3	0,76	QC- ACN- TFA- XB
677		451,57	452,2	0,95	QC- ACN- AA-XB
678		408,55	409,3	0,82	QC- ACN- TFA- XB

679		366,47	367,2	0,97	QC- ACN- AA-XB
680		389,51	390,1	1,13	QC- ACN- AA-XB
681		402,55	403,1	1,24	QC- ACN- AA-XB
682		418,55	419,4	0,77	QC- ACN- TFA- XB
683		458,61	458,9	1,31	QC- ACN- AA-XB
684		479,64	480,1	1,47	QC- ACN- AA-XB
685		473,63	474,3	1,49	QC- ACN- AA-XB
686		444,58	445,2	0,92	QC- ACN- AA-XB

687		444,58	445,1	0,73	QC- ACN- TFA- XB
688		471,57	472,2	1	QC- ACN- AA-XB
689		475,60	475,9	1,28	QC- ACN- AA-XB
690		373,50	374,1	0,84	QC- ACN- TFA- XB
691		457,62	457,9	1,64	QC- ACN- AA-XB
692		388,52	389,1	0,72	QC- ACN- TFA- XB
693		462,60	463	1,29	QC- ACN- AA-XB
694		429,57	430,2	0,71	QC- ACN- TFA- XB

695		494,66	495,4	1,14	QC- ACN- AA-XB
696		473,63	474,37	1,07	QC- ACN- AA-XB
697		390,49	391,3	0,95	QC- ACN- AA-XB
698		496,63	497,3	1,09	QC- ACN- AA-XB
699		475,60	476,4	0,76	QC- ACN- TFA- XB
700		446,56	447,3	1,08	QC- ACN- AA-XB
701		460,63	461,4	1,1	QC- ACN- AA-XB
702		472,64	473,4	1,12	QC- ACN- AA-XB
703		458,61	459,4	1,2	QC- ACN- AA-XB

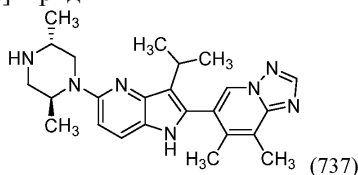
704		454,58	454,9	1,35	QC- ACN- AA-XB
705		469,60	470,47	0,74	QC- ACN- TFA- XB
706		474,61	475,4	1,1	QC- ACN- AA-XB
707		474,61	475,4	1,27	E
708		504,60	505	1,26	E
709		496,63	497	1,05	E
710		474,61	475,3	1,27	E
711		474,61	475,3	1,33	E
712		475,60	476,3	1,55	E

713		468,57	469	1,8	E
714		515,66	516,4	1,35	E
715		446,56	447,3	1,43	E
716		429,53	430,3	1,94	E
717		602,77	603,3	1,34	E
718		474,61	475,4	1,34	E
719		461,57	462,3	1,29	E
720		504,60	505,3	1,26	E
721		474,61	475	1,27	E

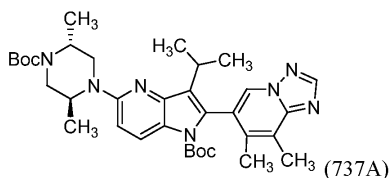
722		560,70	561	1,5	E
723		432,57	433,3	1,32	E
724		458,61	459,3	1,46	E
725		461,57	462,3	1,3	E
726		602,77	603	1,34	E
727		474,61	475,4	1,38	E
728		474,61	475,3	1,35	E
729		502,66	503,3	1,41	E
730		468,57	469	1,8	E

731		489,62	490,1	1,34	E
732		449,56	450,1	1,19	E
733		475,55	476,1	1,29	E
734		474,49	475,1	1,86	E
735		440,56	441,2	1,32	QC- ACN- AA-XB
736		470,58	470,9	1,57	QC- ACN- AA-XB

Пример 737. 6-(5-((2S,5R)-2,5-Диметилпиперазин-1-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин



Промежуточное соединение 737A: трет-бутил-5-((2S,5R)-4-(трет-бутоксикарбонил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат



Суспензию трет-бутил-5-бром-2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (600 мг, 1,24 ммоль), трет-бутил (2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата, HCl (466 мг, 1,86 ммоль), Pd₂(dba)₃ (113 мг, 0,124 ммоль), дициклогексил(2',6'-ди-изопропокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина (69,4 мг, 0,149 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,82 г, 5,57 ммоль) в 1,4-диоксане (12,5 мл) в реакционном сосуде с крышкой с предохранительной диафрагмой и магнитной мешалкой дегазировали газообразным азотом в течение 5 мин. Реакционный сосуд герметично закупоривали и помещали в нагревательный блок с перемешиванием при 105°C в течение 6,5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и оставляли при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию затем возобновляли добавлением трет-бутил (2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата, HCl (233 мг, 0,93 ммоль), Pd₂(dba)₃ (57 мг, 0,062 ммоль), дициклогексил(2',6'-ди-изопропокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина (35 мг, 0,075 ммоль), и Cs₂CO₃ (908 мг, 2,79 ммоль), дегазировали газообразным азотом, и нагревали до 105°C с перемешиванием в течение еще 4 ч. По завершении реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и оставляли при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем фильтровали, концентрировали, и переносили в DCM. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с помощью прибора Teledyne Isco с элюцией Hex/EtOAc 0-100% с получением трет-бутил-5-((2S,5R)-4-(трет-бутоксикарбонил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (698 мг, 1,130 ммоль, 91% выход). Время удерживания при ЖХМС 1,26 [TS]. МС (E⁺) m/z: 618,7 (M+H).

Пример 737.

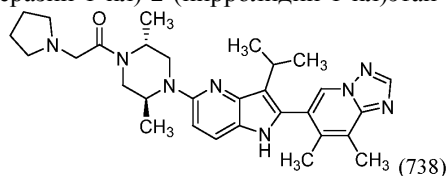
трет-Бутил-5-((2S,5R)-4-(трет-бутоксикарбонил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-(7,8-диметил-

[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилат (698 мг, 1,13 ммоль) суспендировали в TFA (6 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь затем концентрировали, повторно растворяли в $\text{CHCl}_3/\text{iPrOH}$ 3/1 и нейтрализовали 1,5М водным раствором K_2HPO_4 в делительной воронке. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали с получением вещества, что оценивалось как количественный выход 6-(5-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (1,13 ммоль). Для целей определения характеристик, порцию неочищенного продукта из отдельного препарата 6-(5-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина, полученного в меньшем масштабе, очищали методом препаративной ЖХ/МС с использованием следующих условий: Колонка: XBridge C18, 200 мМ×19 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Градиент: 0-минутное выдерживание при 0% В, 0-40% В в течение 20 мин, затем 4-минутное выдерживание при 100% В; Скорость элюции: 20 мл/мин; Температура колонки: 25°C. Отбор фракции запускали по сигналам МС и УФ. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 6-(5-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина, TFA (15,5 мг). Время удерживания при ЖХМС 0,93 [QC-ACN-TFA-XB]. МС (E^+) m/z: 418,5 (M+H). Выбранные пики ЯМР:

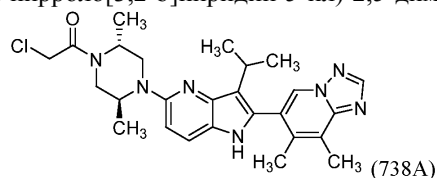
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,09 (s, 1H), 9,03 (br s, 1H), 8,78 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 7,64 (br d, J=8,9 Hz, 1H), 6,82 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 4,18-4,04 (m, 1H), 3,67-3,53 (m, 1H), 3,45-3,33 (m, 1H), 3,11-2,97 (m, 1H), 2,86-2,75 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,42-1,35 (m, 6H), 1,29 (br d, J=6,4 Hz, 3H), 1,16 (br d, J=6,4 Hz, 3H).

Пример 738.

1-((2R,5S)-4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-(пирролидин-1-ил)этан-1-он



Промежуточное соединение 738А: 2-хлор-1-((2R,5S)-4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)этан-1-он



6-(5-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (0,496 ммоль) суспендировали в DCM (4 мл). Et_3N (0,346 мл, 2,48 ммоль) и 2-хлорацетилхлорид (0,079 мл, 0,992 ммоль) добавляли последовательно. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Еще одну аликвоту 2-хлорацетилхлорида (0,025 мл, 0,314 ммоль) добавляли. Реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 мин. Реакцию гасили добавлением воды, DCM и 1,5 М водного раствора K_2HPO_4 . Слои разделяли и водный слой экстрагировали добавлением DCM. Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали с получением неочищенного вещества, что оценивалось как количественный выход 2-хлор-1-((2R,5S)-4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)этан-1-она (0,496 ммоль). Время удерживания при ЖХМС 0,70 [TS]. МС (E^+) m/z: 494,4 (M+H).

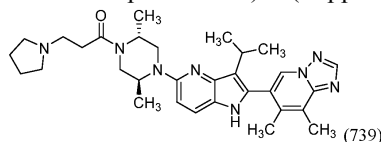
Пример 738.

2-Хлор-1-((2R,5S)-4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)этан-1-он (0,0496 ммоль) суспендировали в DMF (1 мл). Пирролидин (0,050 мл, 0,609 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 19 ч при комнатной температуре. По завершении реакционную смесь разбавляли несколькими каплями воды, DMF, фильтровали, и очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мМ×19 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 0-минутное выдерживание при 16% В, 16-56% В в течение 20 мин, затем 4-минутное выдерживание при 100% В; Скорость элюции: 20 мл/мин; Температура колонки: 25°C. Отбор фракции запускали по сигналам МС. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 1-((2R,5S)-4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-

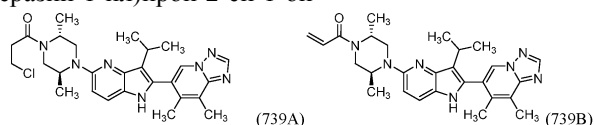
5-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-(пирролидин-1-ил)этан-1-она (14,2 мг, 0,027 ммоль, 54,1% выход). Время удерживания при ЖХМС 1,46 [QC-ACN-AA-XB]. МС (E^+) m/z : 529,5 (M+H). Выбранные пики ЯМР (присутствовали ротамеры):

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,82 (s, 1H), 8,70 (br s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,54 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 6,71 (br dd, $J=8,8, 6,0$ Hz, 1H), 2,80-2,72 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,76-1,61 (m, 4H), 1,36 (br d, $J=5,8$ Hz, 6H), 1,29-0,93 (m, 6H).

Пример 739. 1-((2R,5S)-4-(2-(7,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-3-(пирролидин-1-ил)пропан-1-он



Промежуточные соединения 739А и 739В: 3-хлор-1-((2R,5S)-4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)пропан-1-он и 1-((2R,5S)-4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



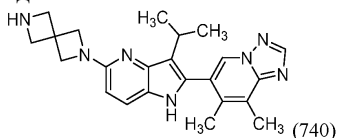
6-(5-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (0,496 ммоль) суспендировали в DCM (4 мл). Et_3N (0,35 мл, 2,48 ммоль) и 3-хлорпропаноилхлорид (0,095 мл, 0,992 ммоль) добавляли последовательно и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. По завершении реакцию гасили. Реакционную смесь обрабатывали путем разбавления водой, DCM и 1,5M водным раствором K_2HPO_4 . Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали добавлением DCM. Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали с получением неочищенного вещества, которое переносили на следующие стадии как есть и оценивалось как количественный выход обоих веществ (0,496 ммоль всего) в виде смеси неопределенного соотношения 3-хлор-1-((2R,5S)-4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)пропан-1-она (Время удерживания при ЖХМС 0,72 [TS]. МС (E^+) m/z : 508,5 (M+H)) и 1-((2R,5S)-4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (Время удерживания при ЖХМС 0,68 [TS]. МС (E^+) m/z : 472,5 (M+H)).

Пример 739.

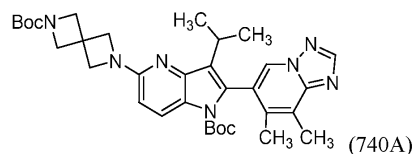
Смесь 3-хлор-1-((2R,5S)-4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)пропан-1-она и 1-((2R,5S)-4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (0,0413 ммоль) суспендировали в DMF (1 мл). Пирролидин (0,05 мл, 0,609 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. По завершении реакционную смесь разбавляли несколькими каплями воды, DMF, фильтровали и очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мМ×19 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 0-минутное выдерживание при 15% В, 15-55% В в течение 20 мин, затем 4-минутное выдерживание при 100% В; Скорость элюции: 20 мл/мин; Температура колонки: 25°C. Отбор фракции запускали по сигналам МС. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 1-((2R,5S)-4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-3-(пирролидин-1-ил)пропан-1-она (18,0 мг, 0,032 ммоль, 78% выход). Время удерживания при ЖХМС 1,07 [QC-ACN-TFA-XB]. МС (E^+) m/z : 543,4 (M+H). Выбранные пики ЯМР (присутствовали ротамеры):

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,83 (s, 1H), 8,73 (br s, 1H), 8,47-8,44 (m, 1H), 7,54 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 6,76-6,67 (m, 1H), 2,81-2,62 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,68 (br d, $J=2,8$ Hz, 4H), 1,37 (br d, $J=6,6$ Hz, 6H), 1,30-0,94 (m, 6H).

Пример 740. 6-(3-Изопропил-5-(2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Промежуточное соединение 740А: трет-бутил-5-(6-(трет-бутоксикарбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилат



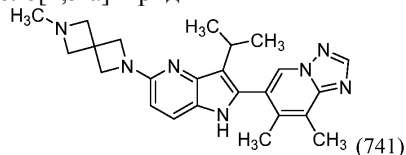
Суспензию трет-бутил-5-бром-2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилата (150 мг, 0,310 ммоль), трет-бутил 2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата, 0,5 оксалата (113 мг, 0,464 ммоль), предкатализатора 2-го поколения RuPhos (11 мг, 0,014 ммоль) и Cs₂CO₃ (353 мг, 1,084 ммоль) в 1,4-диоксане (3,1 мл) дегазировали азотом в течение 5 мин в реакционном сосуде с крышкой с предохранительной диафрагмой. Реакционный сосуд герметично укупоривали и помещали в нагревательный блок при 100°C с перемешиванием. Через 2 ч еще предкатализатор 2-го поколения RuPhos (27 мг, 0,035 ммоль) добавляли, суспензию далее дегазировали, и реакционную смесь возвращали обратно к 100°C с перемешиванием в течение 2 ч. По завершении реакцию смесь фильтровали, концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя Hex/EtOAc 0-100%, с получением трет-бутил-5-(6-(трет-бутоксикарбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилата (124 мг, 66,5% выход), содержащего некоторое количество совместно элюируемых примесей. Время удерживания при ЖХМС 0,99 [ТС]. МС (E⁺) m/z: 602,3 (M+H).

Пример 740.

Раствор трет-бутил-5-(6-(трет-бутоксикарбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилата (124 мг, 0,206 ммоль) в TFA (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали и оценивали как количественный выход 6-(3-изопропил-5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина, TFA (0,206 ммоль). 90% этого вещества использовали далее как есть. 10% этого вещества очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мМ×19 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Градиент: 0-минутное выдерживание при 0% В, 0-40% В в течение 20 мин, затем 4-минутное выдерживание при 100% В; Скорость элюции: 20 мл/мин; Температура колонки: 25°C. Отбор фракции запускали по сигналам МС и УФ. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения. Вещество далее очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мМ×19 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 0-минутное выдерживание при 0% В, 0-40% В в течение 20 мин, затем 4-минутное выдерживание при 100% В; Скорость элюции: 20 мл/мин; Температура колонки: 25 С. Отбор фракции запускали по сигналам МС. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 6-(3-изопропил-5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (3,1 мг, 0,0075 ммоль). Время удерживания при ЖХМС 1,21 [QC-ACN-AA-XB]. МС (E⁺) m/z: 402,0 (M+H). Выбранные пики ЯМР:

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,85 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,52 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 6,28 (br d, J=8,9 Hz, 1H), 4,00 (s, 4H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,36 (br d, J=6,7 Hz, 6H).

Пример 741. 6-(3-Изопропил-5-(6-метил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

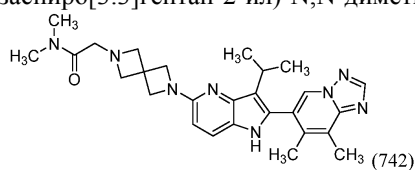


6-(3-Изопропил-5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин, TFA (15,93 мг, 0,0309 ммоль) и Et₃N (0,05 мл, 0,359 ммоль) смешивали в DMF (1 мл). Формальдегид (37 мас.% в воде, 25 мкл, 0,336 ммоль) добавляли в реакционный сосуд с последующим добавлением триацетоксиборгидрида натрия (54 мг, 0,255 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. По завершении реакцию гасили добавлением воды, 1,5 М водным раствором K₂HPO₄, и DCM. Органический слой отделяли и концентрировали. Неочищенное вещество растворяли в DMF для очистки методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мМ×19 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторук-

сусной кислотой; Градиент: 0-минутное выдерживание при 0% В, 0-40% В в течение 20 мин, затем 4-минутное выдерживание при 100% В; Скорость элюции: 20 мл/мин; Температура колонки: 25°C. Отбор фракции запускали по сигналам МС и УФ. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения. Вещество далее очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мМ×19 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 0-минутное выдерживание при 1%В, 1-41%Вв течение 20 мин, затем 4-минутное выдерживание при 100% В; Скорость элюции: 20 мл/мин; Температура колонки: 25°C. Отбор фракции запускали по сигналам МС. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 6-(3-изопропил-5-(6-метил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (3,2 мг, 7,70 мкмоль, 25% выход). Время удерживания при ЖХМС 1,29 [QC-ACN-AA-XB]. МС (E⁺) m/z: 415,9 (M+H). Выбранные пики ЯМР:

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,82 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,51 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,26 (d, J=8,5 Hz, 1H), 3,96 (s, 4H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,34 (br d, J=6,7 Hz, 6H).

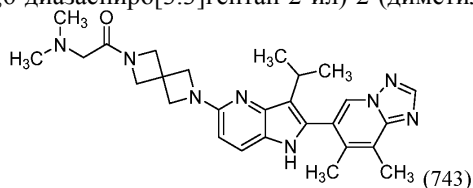
Пример 742. 2-(6-(2-(7,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б] пиридин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N,N-диметилацетамид



6-(3-изопропил-5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин, TFA (15,93 мг, 0,0309 ммоль) и DBU (0,05 мл, 0,332 ммоль) смешивали в DMF (1 мл). Избыток 2-хлор-N,N-диметилацетамида (приблизительно 18 мкл) добавляли к реакционный сосуд и смесь перемешивали в течение 1,5 ч. По завершении, реакционную смесь разбавляли несколькими каплями воды, DMF, и неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мМ×19 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 0-минутное выдерживание при 10% В, 10-50% В в течение 20 мин, затем 4-минутное выдерживание при 100% В; Скорость элюции: 20 мл/мин; Температура колонки: 25°C. Отбор фракции запускали по сигналам МС. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 2-(6-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N,N-диметилацетамида (6,6 мг, 0,013 ммоль, 43,6% выход). Время удерживания при ЖХМС 1,33 [QC-ACN-AA-XB]. МС (E⁺) m/z: 486,9 (M+H). Выбранные пики ЯМР:

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,81 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,51 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,27 (d, J=8,5 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,35 (br d, J=6,4 Hz, 6H).

Пример 743. 1-(6-(2-(7,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б] пиридин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он

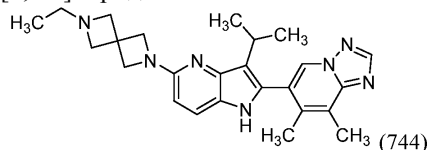


Раствор 6-(3-изопропил-5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-б] пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина, TFA (15,93 мг, 0,0309 ммоль) в метаноле превращали в форму HCl соли путем добавления 1 мл 4 н HCl в диоксане и концентрирования досуха. Вещество переносили в метанол повторно, 1 мл 4н HCl в диоксане вновь добавляли, и вещество концентрировали досуха. Вещество затем суспендировали в DMF (1 мл) и N,N-диметилглицин (20 мг, 0,194 ммоль), Et₃N (0,1 мл, 0,717 ммоль), и ТЗР (50% в DMF, 0,090 мл, 0,155 ммоль) добавляли последовательно при комнатной температуре с перемешиванием. Через 1,5 ч еще одну аликвоту N,N-диметилглицина (9 мг, 0,087 ммоль), Et₃N (0,1 мл, 0,717 ммоль) и ТЗР (50% в DMF, 0,090 мл, 0,155 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 26 ч при комнатной температуре. По завершении реакцию гасили добавлением воды, 1,5 М водного раствора K₂HPO₄ и DCM. Органический слой отделяли, концентрировали, и неочищенный изолят разбавляли DMF. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мМ×19 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 0-минутное выдерживание при 16% В, 16-56% В в течение 20 мин, затем 4-минутное выдерживание при 100% В; Скорость элюции: 20 мл/мин; Температура колонки: 25°C. Отбор фракции

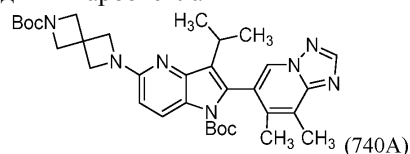
запускали по сигналам МС. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения. Вещество далее очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge Phenyl, 200 мМ×19 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 0-минутное выдерживание при 12% В, 12-52% В в течение 25 мин, затем 6-минутное выдерживание при 100% В; Скорость элюции: 20 мл/мин; Температура колонки: 25°C. Отбор фракции запускали по сигналам МС. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 1-(6-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-(диметиламино)этан-1-она (2,5 мг, 5,03 мкмоль, 16% выход). Время удерживания при ЖХМС 1,17 [QC-ACN-AA-XB]. МС (E⁺) m/z: 487,1 (M+H).

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,85 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,53 (br d, J=8,9 Hz, 1H), 6,29 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,07 (br s, 2H), 4,04 (s, 4H), 2,90 (s, 2H), 2,84-2,74 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,17 (s, 6H), 2,14 (s, 3H), 1,34 (br d, J=6,4 Hz, 6H).

Пример 744. 6-(5-(6-Этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

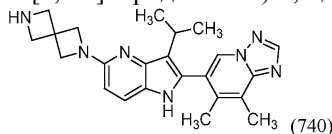


Альтернативный синтез промежуточного соединения 740А: трет-бутил-5-(6-(трет-бутоксикарбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилат



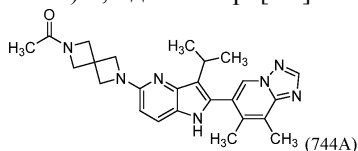
Суспензию трет-бутил-5-бром-2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилата (332 мг, 0,685 ммоль), Pd₂(dba)₃ (62,8 мг, 0,069 ммоль), дициклогексил(2',6'-ди-изопропокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина (38,4 мг, 0,082 ммоль), и Cs₂CO₃ (902 мг, 2,77 ммоль) в 1,4-диоксане (6,9 мл) в сосуде с крышкой с предохранительной диафрагмой и магнитной мешалкой дегазировали азотом в течение 5 мин. Смесь герметично укупоривали и помещали в нагревательный блок при 105°C с перемешиванием в течение 7 ч и затем оставляли при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали, и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя Hex/EtOAc 0-100%, с получением трет-бутил-5-(6-(трет-бутоксикарбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилата (0,685 ммоль), что оценивалось как количественный выход.

Альтернативный синтез соединения согласно примеру 740: 6-(3-изопропил-5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Раствор трет-бутил-5-(6-(трет-бутоксикарбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилата (0,685 ммоль) в TFA (3,5 мл) при комнатной температуре перемешивали в течение 2 ч. По завершении, вещество концентрировали, переносили в 3/1 CHCl₃/zPrOH и нейтрализовали путем смешивания с 1,5 М водным раствором K₂HPO₄ и водой в делительной воронке. Водный слой экстрагировали добавлением 3/1 CHCl₃/PrOH. Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали с получением неочищенного вещества, что оценивалось как количественный выход 6-(3-изопропил-5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (0,685 ммоль). Время удерживания при ЖХМС 0,53 [TS]. МС (E⁺) m/z: 402,3 (M+H).

Промежуточное соединение 744А: 1-(6-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)этан-1-он



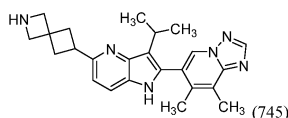
К перемешиваемой суспензии 6-(3-изопропил-5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (0,173 ммоль) в DCM (3 мл) последовательно добавляли Et₃N (0,121 мл, 0,865 ммоль) и уксусный ангидрид (0,025 мл, 0,260 ммоль). Через 10 минут, реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного вещества. Это вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с помощью прибора Teledyne Isco, элюируя Hex/EtOAc 0-100%, затем DCM/MeOH 0-10%, с получением 1-(6-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)этан-1-она (66 мг, 0,149 ммоль, 86% выход). Время удерживания при ЖХМС 0,60 [TS]. МС (E⁺) m/z: 444,5 (M+H).

Пример 744.

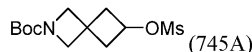
К перемешиваемому раствору 1-(6-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)этан-1-она (66 мг, 0,149 ммоль) в THF (3 мл) добавляли LiAlH₄ (17 мг, 0,446 ммоль), и сосуд герметично закупоривали при комнатной температуре. Через 90 мин реакцию гасили добавлением DCM и 1,5 M водного раствора K₂HPO₄. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали добавлением DCM. Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Получили неочищенное вещество переносили в DMF и очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мМ×30 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 0-минутное выдерживание при 9% В, 9-49% В в течение 20 мин, затем 2-минутное выдерживание при 100% В; Скорость элюции: 45 мл/мин; Температура колонки: 25°C. Отбор фракции запускали по сигналам МС и УФ. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения. Вещество далее очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мМ×19 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 0-минутное выдерживание при 8% В, 8-48% В в течение 20 мин, затем 4-минутное выдерживание при 100% В; Скорость элюции: 20 мл/мин; Температура колонки: 25°C. Отбор фракции запускали по сигналам МС и УФ. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 6-(5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (43,4 мг, 0,100 ммоль, 67,5% выход). Время удерживания при ЖХМС 1,31 [QC-ACN-AA-XB]. МС (E⁺) m/z: 430,1 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,83 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,53 (d, J=8,9 Hz, 1H), 6,28 (d, J=8,5 Hz, 1H), 3,99 (s, 4H), 2,83-2,75 (m, 1H), 2,68-2,59 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,32 (br d, J=6,4 Hz, 6H), 0,93 (brt, J=7,0 Hz, 3H).

Пример 745. 6-(3-Изопропил-5-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин

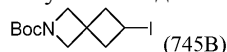


Промежуточное соединение 745А: трет-бутил-6-((метилсульфонил)окси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



К раствору трет-бутил-6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (2,0 г, 9,38 ммоль) в DCM (45 мл) при комнатной температуре добавляли Et₃N (3,27 мл, 23,4 ммоль) и MsCl (1,1 мл, 14,1 ммоль) последовательно. Через 3,25 ч реакцию гасили добавлением воды и DCM. Слои разделяли и водный слой экстрагировали добавлением DCM. Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали с получением неочищенного вещества, что оценивалось как количественный выход трет-бутил-6-((метилсульфонил)окси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (9,38 ммоль, 100% выход).

Промежуточное соединение 745В: трет-бутил-6-йод-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



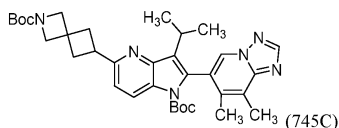
трет-Бутил-6-((метилсульфонил)окси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (4,69 ммоль) суспендировали в этилметилкетоне (19 мл) и йодид натрия (3,52 г, 23,5 ммоль) добавляли. Смесь дегазировали газообразным азотом в течение 10 минут, затем реакционный сосуд герметично закупоривали с крышкой с предохранительной диафрагмой и нагревали до 100°C с перемешиванием в течение 19,75 ч. Параллельно запускали идентичную реакцию. По завершении, реакционные смеси охлаждали до комнатной температуры и гасили добавлением воды и DCM. Параллельные реакционные смеси объединяли во время обработки. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали добавлением DCM.

Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали с получением неочищенного масла. Это вещество растворяли в DCM и очищали методом колоночной

хроматографии на силикагеле с помощью прибора Teledyne Isco, элюируя Нех/ЕтОАс 0-60%. Содержащее вещество фракции концентрировали и повторно очищали, как описано выше, элюируя Нех/ЕтОАс 0-40%, с получением трет-бутил-6-йод-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (2,1 г) всего с учетом объединения обеих параллельных реакций в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 4,29 (quin, $J=7,8$ Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 2,97-2,87 (m, 2H), 2,75-2,66 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

Промежуточное соединение 745C: трет-бутил-5-(2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилат



В круглодонной колбе емкостью 100 мл с магнитной мешалкой, суспензию трет-бутил-5-бром-2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилата (1,57 г, 3,25 ммоль), трет-бутил-6-йод-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (2,1 г, 6,50 ммоль), триз(триметилсилил)силана (1,21 г, 4,87 ммоль), $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ (0,036 г, 0,032 ммоль) и Na_2CO_3 (1,38 г, 13,0 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) дегазировали с помощью резиновой диафрагмы с подачей газообразного азота в течение 15 мин. В сосуд с магнитной мешалкой добавляли комплекс хлорида никеля(II), этиленгликоля и диметилового эфира (0,018 г, 0,081 ммоль) и 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридин (0,026 г, 0,097 ммоль), что барботировали газообразным азотом. 1,4-Диоксан (6 мл) добавляли и полученную смесь дегазировали газообразным азотом в течение 10 мин и перемешивали. Полученный раствор затем добавляли в реакционную колбу. Полученную смесь далее дегазировали газообразным азотом в течение еще 15 мин и затем подачу газообразного азота удаляли и к колбе с помощью иглы сквозь диафрагму присоединяли баллон с азотом. Реакционный сосуд устанавливали на плиту мешалки для перемешивания, вентиляции, и облучением голубыми фитолампами Kessil KSH 150В мощностью 34 Вт (на расстоянии 12 см, колба посередине) в течение 66 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали, концентрировали, и повторно растворяли в DCM. Вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с помощью прибора Teledyne Isco, элюируя Нех/ЕтОАс 0-60%, с получением трет-бутил-5-(2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилата (1,27 г, 2,11 ммоль, 65,1% выход), содержащий небольшое количество совместно элюируемых примесей. Время удерживания при ЖХМС 1,13 [ТС]. МС (E^+) m/z : 601,7 (M+H).

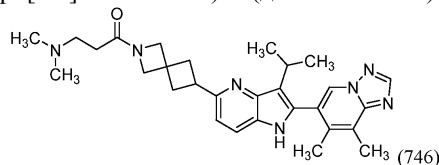
^1H ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 8,35 (s, 1H), 8,34 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,05 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,60 (quin, $J=8,1$ Hz, 1H), 2,86-2,77 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,65-2,56 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,46-1,41 (m, 15H), 1,22 (s, 9H).

Пример 745.

Раствор трет-бутил-5-(2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилата (584 мг, 0,972 ммоль) в TFA (6 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. По завершении реакционную смесь концентрировали и растворяли в 3/1 $\text{CHCl}_3/\text{PrOH}$. Этот органический слой нейтрализовали путем смешивания в делительной воронке с 1,5 М водный K_2HPO_4 раствор. Водный слой экстрагировали добавлением 3/1 $\text{CHCl}_3/\text{iPrOH}$, и объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали с получением вещества, что оценивалось как количественный выход 6-(3-изопропил-5-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (0,972 ммоль). Большую часть этого вещества переносили далее как есть. Порцию (5%) этого вещества очищали методом препаративной ЖХМС с использованием следующих условий: Колонка: XBridge C18, 200 мМ×19 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 0-минутное выдерживание при 5% В, 5-45% В в течение 20 мин, затем 4-минутное выдерживание при 100% В; Скорость элюции: 20 мл/мин; Температура колонки: 25°C. Отбор фракции запускали по сигналам МС и УФ. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения. Вещество далее очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мМ×19 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 0-минутное выдерживание при 5% В, 5-55% В в течение 20 мин, затем 4-минутное выдерживание при 100% В; Скорость элюции: 20 мл/мин; Температура колонки: 25°C. Отбор фракции запускали по сигналам МС. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 6-(3-изопропил-5-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (4,5 мг, 0,0106 ммоль). Время удерживания при ЖХМС 1,05 [QC-ACN-TFA-XB]. МС (E^+) m/z : 401,3 (M+H). Выбранные пики ЯМР:

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,59 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J=8,2 Hz, 1H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,39 (br d, J=6,7 Hz, 6H).

Пример 746. 1-(6-(2-(7,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b] пиридин-5-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-(диметиламино)пропан-1-он



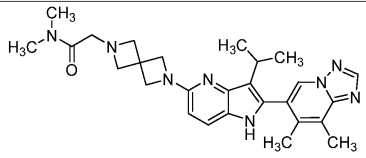
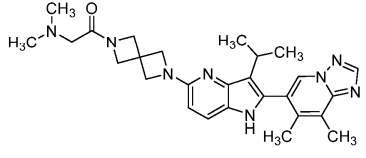
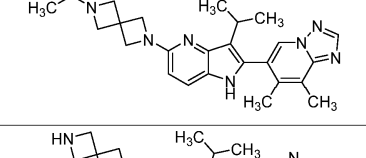
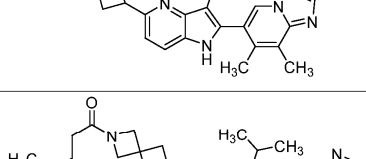
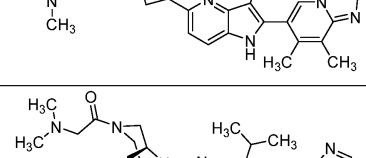
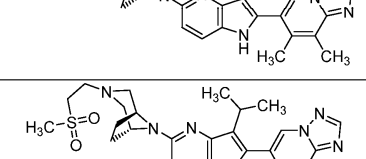
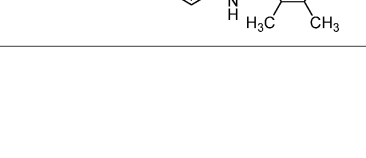
К раствору 6-(3-изопропил-5-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1H-пирроло[3,2-b] пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (19,5 мг, 0,0486 ммоль), 3-(диметиламино)пропановой кислоты (18 мг, 0,154 ммоль), и Et₃N (0,05 мл, 0,359 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли ТЗР (0,057 мл, 0,097 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. По завершении реакцию гасили. Реакционную смесь обрабатывали добавлением воды, 1,5 М водного раствора K₂HPO₄ и DCM. Органический слой отделяли, концентрировали и разбавляли DMF. Вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мМ×19 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 0-минутное выдерживание при 10% В, 10-50% В в течение 25 мин, затем 4-минутное выдерживание при 100% В; Скорость элюции: 20 мл/мин; Температура колонки: 25°C. Отбор фракции запускали по сигналам МС. Содержимое продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 1-(6-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-(диметиламино)пропан-1-она (6,2 мг, 0,012 ммоль, 24% выход). Время удерживания при ЖХМС 1,31 [QC-ACN-AA-XB]. МС (E⁺) m/z: 500,3 (M+H). Выбранные пики ЯМР, присутствовали ротамеры:

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,13 (br s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,60 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,97 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,62-3,52 (m, 1H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,16 (s, 6H), 2,14 (s, 3H), 1,47-1,37 (m, 6H).

Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общими методиками, описанными в приведенных выше примерах.

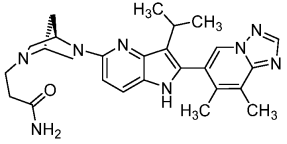
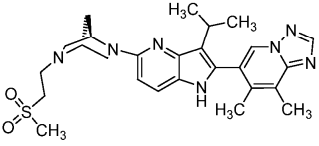
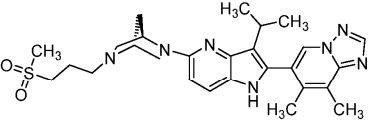
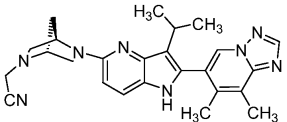
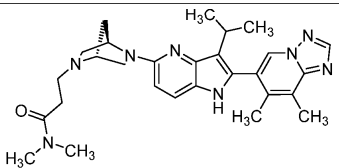
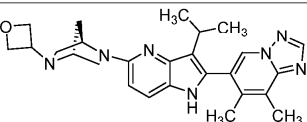
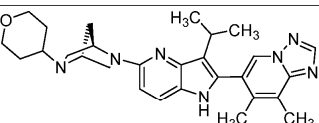
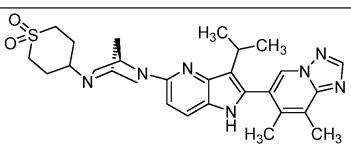
Таблица 2

№ Пр.	Структура	Набл. МС ион	вр. удерж. ж.	QC Методика
737		418,40	1,26	QC-ACN-AA-XB
738		529,30	0,89	QC-ACN-TFA-XB
739		543,40	1,07	QC-ACN-TFA-XB
740		402,30	0,97	QC-ACN-TFA-XB
741		415,90	1,29	QC-ACN-AA-XB

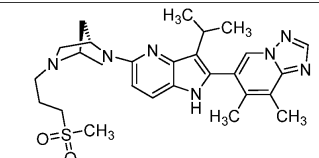
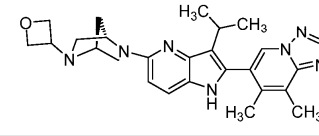
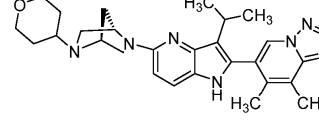
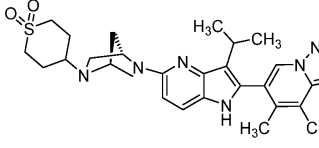
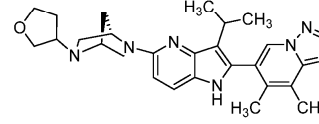
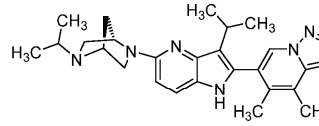
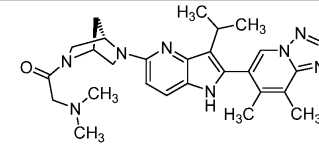
742		487,20	0,96	QC- ACN- TFA- XB
743		486,90	0,99	QC- ACN- TFA- XB
744		430,10	1,21	QC- ACN- AA-XB
745		401,30	1,04	QC- ACN- TFA- XB
746		500,30	1,31	QC- ACN- AA-XB
747		501,50	1,45	QC- ACN- AA-XB
748		522,30	1,17	QC- ACN- TFA- XB

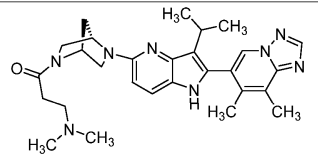
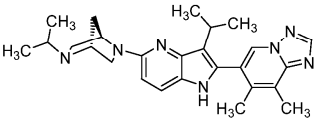
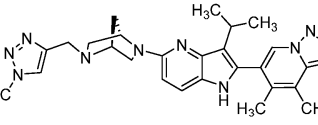
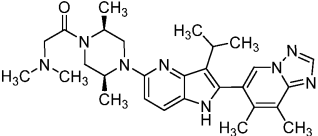
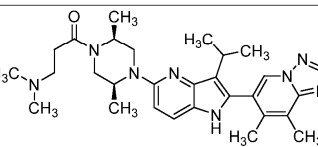
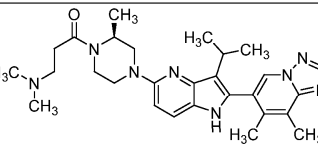
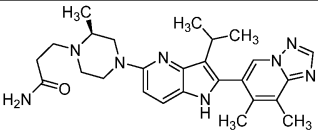
749		487,20	1,55	QC- ACN- AA-XB
750		515,40	1,02	QC- ACN- TFA- XB
751		536,20	2,02	QC- ACN- AA-XB
752		503,40	1,42	QC- ACN- AA-XB
753		489,40	0,87	QC- ACN- TFA- XB
754		487,10	1,53	QC- ACN- AA-XB
755		444,20	1,33	QC- ACN- AA-XB

756		473,40	1,16	QC- ACN- AA-XB
757		418,20	1,22	QC- ACN- AA-XB
758		489,00	1,38	QC- ACN- AA-XB
759		475,20	1,73	QC- ACN- AA-XB
760		503,30	0,84	QC- ACN- TFA- XB
761		517,30	0,87	QC- ACN- TFA- XB
762		459,40	0,76	QC- ACN- TFA- XB

763		472,90	1,33	QC- ACN- AA-XB
764		508,10	0,98	QC- ACN- TFA- XB
765		522,50	0,81	QC- ACN- TFA- XB
766		440,90	1,76	QC- ACN- AA-XB
767		501,20	1,49	QC- ACN- AA-XB
768		458,10	0,96	QC- ACN- TFA- XB
769		243,60	1,44	QC- ACN- AA-XB
770		534,10	1,64	QC- ACN- AA-XB

771		470,10	1,66	QC- ACN- AA-XB
772		244,00	1,50	QC- ACN- AA-XB
773		501,20	1,48	QC- ACN- AA-XB
774		459,10	1,58	QC- ACN- AA-XB
775		473,40	1,20	QC- ACN- AA-XB
776		501,00	1,42	QC- ACN- AA-XB
777		508,40	0,99	QC- ACN- TFA- XB

778		522,20	1,40	QC- ACN- AA-XB
779		458,10	0,98	QC- ACN- TFA- XB
780		486,20	1,43	QC- ACN- AA-XB
781		534,40	0,98	QC- ACN- TFA- XB
782		236,30	0,99	QC- ACN- TFA- XB
783		444,40	1,40	QC- ACN- AA-XB
784		487,50	1,33	QC- ACN- AA-XB

785		501,50	0,82	QC- ACN- TFA- XB
786		444,20	0,81	QC- ACN- TFA- XB
787		497,30	0,80	QC- ACN- TFA- XB
788		503,00	1,13	QC- ACN- TFA- XB
789		517,40	0,92	QC- ACN- TFA- XB
790		503,40	0,84	QC- ACN- TFA- XB
791		475,30	0,80	QC- ACN- TFA- XB

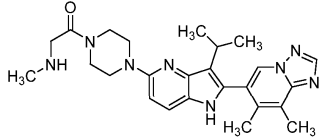
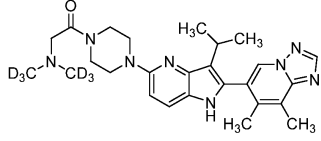
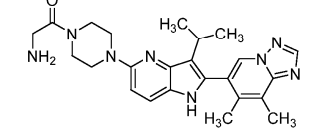
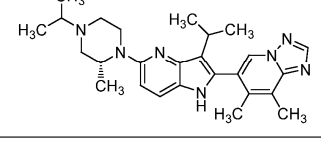
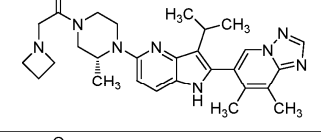
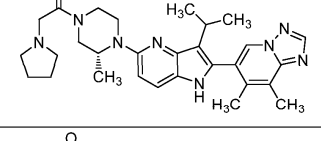
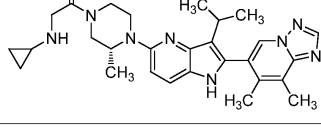
792		446,20	1,15	QC- ACN- TFA- XB
793		460,30	1,10	QC- ACN- TFA- XB
794		489,30	0,98	QC- ACN- TFA- XB
795		538,30	1,00	QC- ACN- TFA- XB
796		503,30	1,49	QC- ACN- AA-XB
797		517,40	0,95	QC- ACN- TFA- XB
798		489,00	0,86	QC- ACN- TFA- XB

799		475,20	0,88	QC- ACN- TFA- XB
800		475,20	0,86	QC- ACN- TFA- XB
801		489,50	1,36	QC- ACN- AA-XB
802		476,20	1,70	QC- ACN- AA-XB
803		489,60	1,69	QC- ACN- AA-XB
804		475,10	0,76	QC- ACN- TFA- XB
805		524,50	0,71	QC- ACN- TFA- XB
806		524,10	1,05	QC- ACN- TFA- XB

807		474,90	1,49	QC- ACN- AA-XB
808		489,50	1,44	QC- ACN- AA-XB
809		461,10	1,58	QC- ACN- AA-XB
810		443,10	2,02	QC- ACN- AA-XB
811		502,90	1,45	QC- ACN- AA-XB
812		475,10	1,60	QC- ACN- AA-XB
813		460,10	1,85	QC- ACN- AA-XB
814		474,20	1,95	QC- ACN- AA-XB

815		536,20	1,80	QC- ACN- AA-XB
816		446,20	1,62	QC- ACN- AA-XB
817		510,10	1,66	QC- ACN- AA-XB
818		489,50	1,54	QC- ACN- AA-XB
819		525,10	1,70	QC- ACN- AA-XB
820		487,90	1,94	QC- ACN- AA-XB
821		418,40	1,27	QC- ACN- AA-XB
822		404,40	1,16	QC- ACN- AA-XB

823		503,50	1,24	QC- ACN- AA-XB
824		501,13	1,08	QC- ACN- TFA- XB
825		515,60	1,00	QC- ACN- TFA- XB
826		500,90	1,13	QC- ACN- TFA- XB
827		502,90	1,15	QC- ACN- TFA- XB
828		487,30	1,35	QC- ACN- AA-XB
829		501,30	1,41	QC- ACN- AA-XB

830		460,90	0,98	QC- ACN- TFA- XB
831		481,60	1,30	QC- ACN- AA-XB
832		447,10	1,26	QC- ACN- AA-XB
833		446,50	1,02	QC- ACN- TFA- XB
834		501,20	1,42	QC- ACN- AA-XB
835		515,40	1,57	QC- ACN- AA-XB
836		501,10	1,00	QC- ACN- TFA- XB

837		503,20	1,57	QC- ACN- AA-XB
838		495,20	1,53	QC- ACN- AA-XB
839		503,00	1,64	QC- ACN- AA-XB
840		517,70	0,98	QC- ACN- TFA- XB
841		460,40	1,01	QC- ACN- TFA- XB
842		503,40	1,52	QC- ACN- AA-XB
843		517,00	1,51	QC- ACN- AA-XB

844		460,40	1,59	QC- ACN- AA-XB
845		538,30	1,66	QC- ACN- AA-XB
846		538,30	0,95	QC- ACN- TFA- XB
847		488,90	1,56	QC- ACN- AA-XB
848		489,20	1,56	QC- ACN- AA-XB
849		489,20	1,52	QC- ACN- AA-XB
850		503,20	1,41	QC- ACN- AA-XB

851		446,00	0,92	QC- ACN- TFA- XB
852		474,90	1,45	QC- ACN- AA-XB
853		489,30	0,92	QC- ACN- TFA- XB
854		501,10	1,69	QC- ACN- AA-XB
855		245,30	1,02	QC- ACN- TFA- XB
856		524,30	0,88	QC- ACN- TFA- XB
857		398,20	1,12	QC- ACN- AA-XB

858		483,10	0,78	QC- ACN- TFA- XB
859		489,20	0,78	QC- ACN- TFA- XB
860		517,00	1,60	QC- ACN- AA-XB
861		418,20	0,82	QC- ACN- TFA- XB
862		503,30	1,52	QC- ACN- AA-XB
863		503,20	1,38	QC- ACN- AA-XB
864		517,40	1,33	QC- ACN- AA-XB

865		460,40	1,66	QC- ACN- AA-XB
866		475,10	0,84	QC- ACN- TFA- XB
867		475,10	1,56	QC- ACN- AA-XB
868		538,20	0,93	QC- ACN- TFA- XB
869		538,10	1,64	QC- ACN- AA-XB
870		489,00	1,38	QC- ACN- AA-XB
871		503,40	1,42	QC- ACN- AA-XB

872		503,40	1,42	QC- ACN- AA-XB
873		503,40	0,87	QC- ACN- TFA- XB
874		517,10	1,10	QC- ACN- TFA- XB
875		517,00	2,03	QC- ACN- AA-XB
876		531,40	1,74	QC- ACN- AA-XB
877		503,00	1,10	QC- ACN- TFA- XB
878		517,50	1,48	QC- ACN- AA-XB

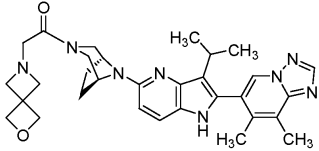
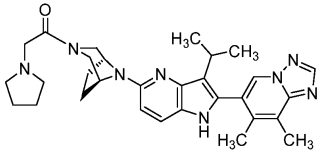
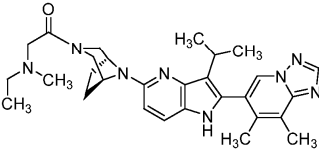
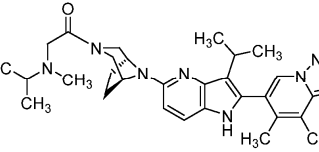
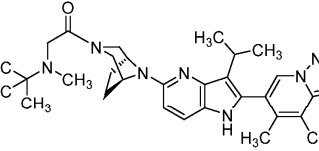
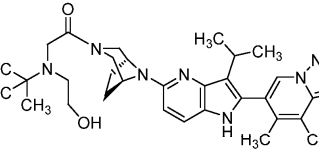
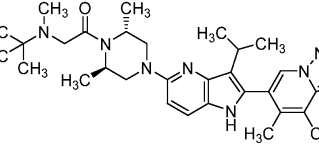
879		517,40	1,40	QC- ACN- AA-XB
880		545,40	2,02	QC- ACN- AA-XB
881		559,50	2,53	QC- ACN- AA-XB
882		545,20	1,85	QC- ACN- AA-XB
883		531,20	1,51	QC- ACN- AA-XB
884		418,30	1,23	QC- ACN- AA-XB

885		503,10	1,43	QC- ACN- AA-XB
886		517,00	1,02	QC- ACN- TFA- XB
887		489,40	0,85	QC- ACN- TFA- XB
888		483,00	1,26	QC- ACN- AA-XB
889		477,00	1,02	QC- ACN- TFA- XB
890		485,40	1,25	QC- ACN- AA-XB
891		491,30	0,76	QC- ACN- TFA- XB

892		529,50	1,39	QC- ACN- AA-XB
893		517,50	1,48	QC- ACN- AA-XB
894		531,50	1,00	QC- ACN- TFA- XB
895		531,00	1,72	QC- ACN- AA-XB
896		557,00	1,62	QC- ACN- AA-XB
897		503,30	0,86	QC- ACN- TFA- XB
898		517,30	1,46	QC- ACN- AA-XB

906		531,00	1,59	QC- ACN- AA-XB
907		559,00	1,75	QC- ACN- AA-XB
908		571,40	0,91	QC- ACN- TFA- XB
909		561,00	1,79	QC- ACN- AA-XB
910		559,50	1,64	QC- ACN- AA-XB
911		545,50	1,60	QC- ACN- AA-XB
912		545,50	1,04	QC- ACN- TFA- XB

913		515,40	0,90	QC- ACN- TFA- XB
914		559,50	1,52	QC- ACN- AA-XB
915		515,30	1,38	QC- ACN- AA-XB
916		517,30	0,81	QC- ACN- TFA- XB
917		519,20	1,51	QC- ACN- AA-XB
918		529,20	1,60	QC- ACN- AA-XB
919		537,40	0,90	QC- ACN- TFA- XB

920		555,40	1,36	QC- ACN- AA-XB
921		527,20	1,49	QC- ACN- AA-XB
922		515,20	0,93	QC- ACN- TFA- XB
923		529,40	0,96	QC- ACN- TFA- XB
924		543,40	1,00	QC- ACN- TFA- XB
925		573,50	1,49	QC- ACN- AA-XB
926		545,50	1,59	QC- ACN- AA-XB

927		517,20	0,84	QC- ACN- TFA- XB
928		529,30	1,51	QC- ACN- AA-XB
929		557,40	1,40	QC- ACN- AA-XB
930		575,00	1,75	QC- ACN- AA-XB
931		543,00	1,03	QC- ACN- TFA- XB
932		503,50	1,41	QC- ACN- AA-XB

933		517,20	1,48	QC- ACN- AA-XB
934		531,50	0,96	QC- ACN- TFA- XB
935		557,40	1,47	QC- ACN- AA-XB
936		529,50	1,44	QC- ACN- AA-XB
937		517,30	1,10	QC- ACN- TFA- XB
938		531,50	1,53	QC- ACN- AA-XB
939		545,10	1,73	QC- ACN- AA-XB

940		543,20	1,52	QC- ACN- AA-XB
941		515,30	1,50	QC- ACN- AA-XB
942		503,20	1,44	QC- ACN- AA-XB
943		517,00	1,07	QC- ACN- TFA- XB
944		531,30	1,59	QC- ACN- AA-XB
945		571,30	0,85	QC- ACN- TFA- XB

946		517,30	1,00	QC- ACN- TFA- XB
947		557,00	1,03	QC- ACN- TFA- XB
948		531,00	1,01	QC- ACN- TFA- XB
949		533,30	1,04	QC- ACN- TFA- XB
950		545,00	1,81	QC- ACN- AA-XB
951		577,20	1,01	QC- ACN- TFA- XB
952		464,00	0,98	QC- ACN- TFA- XB

953		561,20	1,65	QC- ACN- AA-XB
954		575,50	0,98	QC- ACN- TFA- XB
955		561,50	1,55	QC- ACN- AA-XB
956		543,40	1,35	QC- ACN- AA-XB
957		543,50	1,37	QC- ACN- AA-XB
958		571,20	1,55	QC- ACN- AA-XB

959		619,30	1,08	QC- ACN- TFA- XB
960		585,50	1,42	QC- ACN- AA-XB
961		585,30	1,09	QC- ACN- TFA- XB
962		579,30	1,92	QC- ACN- AA-XB
963		587,20	1,85	QC- ACN- AA-XB
964		506,30	1,54	QC- ACN- AA-XB
965		523,40	1,46	QC- ACN- AA-XB

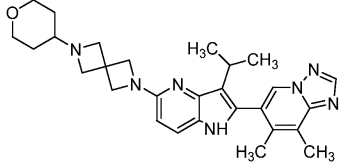
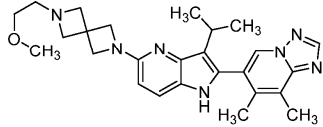
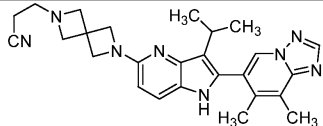
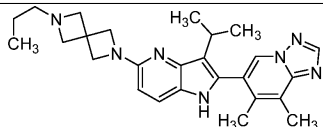
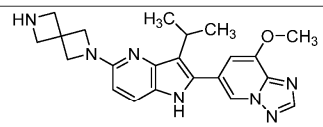
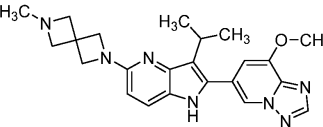
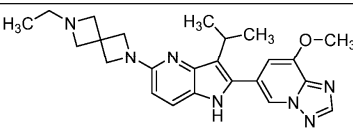
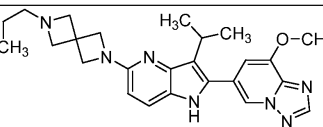
973		416,10	1,29	QC- ACN- AA-XB
974		430,00	1,44	QC- ACN- AA-XB
975		223,90	1,28	QC- ACN- TFA- XB
976		418,10	1,07	QC- ACN- TFA- XB
977		418,10	1,08	QC- ACN- TFA- XB
978		402,10	1,01	QC- ACN- TFA- XB
979		416,10	1,31	QC- ACN- AA-XB
980		416,10	1,02	QC- ACN- TFA- XB

981		402,10	0,99	QC- ACN- TFA- XB
982		416,20	1,31	QC- ACN- AA-XB
983		432,10	1,19	QC- ACN- TFA- XB
984		402,10	1,01	QC- ACN- TFA- XB
985		402,10	1,32	QC- ACN- AA-XB
986		432,40	1,45	QC- ACN- AA-XB
987		420,00	1,27	QC- ACN- AA-XB
988		418,40	1,36	QC- ACN- AA-XB

989		404,40	1,25	QC- ACN- AA-XB
990		418,40	1,26	QC- ACN- AA-XB
991		418,20	1,50	QC- ACN- AA-XB
992		432,30	0,94	QC- ACN- TFA- XB
993		418,50	1,37	QC- ACN- AA-XB
994		420,00	1,20	QC- ACN- AA-XB
995		418,10	1,15	QC- ACN- AA-XB
996		502,30	0,81	QC- ACN- TFA- XB

997		503,30	0,81	QC- ACN- TFA- XB
998		524,20	0,82	QC- ACN- TFA- XB
999		418,10	1,00	QC- ACN- TFA- XB
1000		434,30	1,00	QC- ACN- TFA- XB
1001		364,00	1,09	QC- ACN- AA-XB
1002		449,10	0,79	QC- ACN- TFA- XB
1003		444,30	0,81	QC- ACN- TFA- XB

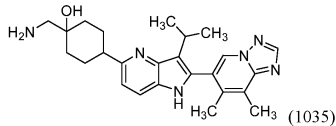
1004		473,90	0,99	QC- ACN- TFA- XB
1005		473,50	1,07	QC- ACN- AA-XB
1006		500,90	1,32	QC- ACN- AA-XB
1007		522,10	1,44	QC- ACN- AA-XB
1008		440,90	1,57	QC- ACN- AA-XB
1009		458,20	1,36	QC- ACN- AA-XB
1010		472,20	1,53	QC- ACN- AA-XB
1011		458,20	0,76	QC- ACN- TFA- XB

1012		486,20	0,79	QC- ACN- TFA- XB
1013		460,20	1,02	QC- ACN- TFA- XB
1014		455,10	1,44	QC- ACN- AA-XB
1015		444,20	0,83	QC- ACN- TFA- XB
1016		404,20	1,06	QC- ACN- AA-XB
1017		418,20	1,13	QC- ACN- AA-XB
1018		432,10	1,00	QC- ACN- TFA- XB
1019		446,20	1,32	QC- ACN- AA-XB

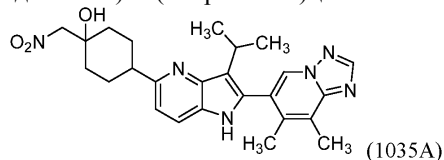
1020		446,20	1,27	QC- ACN- AA-XB
1021		476,20	1,23	QC- ACN- AA-XB
1022		415,10	1,35	QC- ACN- AA-XB
1023		443,20	1,46	QC- ACN- AA-XB
1024		485,20	1,44	QC- ACN- AA-XB
1025		485,20	1,37	QC- ACN- AA-XB
1026		507,30	1,46	QC- ACN- AA-XB

1027		971,40	1,51	QC- ACN- AA-XB
1028		473,10	1,34	QC- ACN- AA-XB
1029		472,30	0,93	QC- ACN- TFA- XB
1030		521,30	1,31	QC- ACN- AA-XB
1031		459,30	0,82	QC- ACN- TFA- XB
1032		475,30	1,45	QC- ACN- AA-XB
1033		529,40	1,27	QC- ACN- AA-XB
1034		503,00	1,43	QC- ACN- AA-XB

Пример 1035. 1-(Аминотетил)-4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклогексан-1-ол



Промежуточное соединение 1035А: 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-1-(нитротетил)циклогексанол



В сосуд емкостью 2 драм добавляли 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклогексан-1-он (0,200 г, 0,498 ммоль), MeOH (5 мл), диэтиламин (0,052 мл, 0,498 ммоль) и нитрометан (0,269 мл, 4,98 ммоль). Затем 20 мкл воды добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 5 суток при 25°C. Реакционную смесь концентрировали в потоке газообразного азота, разбавляли водой и перемешивали в течение 30 мин. Белый осадок отфильтровывали и промывали водой и сушили воздухом с получением 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-1-(нитротетил)циклогексанола (0,200 г, 0,552 ммоль, 100% выход) в виде белого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 0,64 мин [Методика А]. МС m/z: 363,2 (M+H).

Пример 1035.

В бомбу Парра добавляли 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)-1-(нитрометил)циклогексанол, и 1:1 этилацетат: MeOH (7 мл). Сосуд барботировали газообразным азотом и 10% Pd-C (0,053 г, 0,050 ммоль) добавляли. Бомбу помещали на аппарат Парра и с помощью насоса барботировали газообразным азотом три раза и обратно наполняли газообразным водородом. Реакционный сосуд оставляли встряхиваться в течение 6 часов при 40 фунтов на кв. дюйм. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем фильтровали через слой целита и концентрировали. Остаток суспендировали в DMF (2 мл), фильтровали через шприцевой фильтр с нейлоновой мембраной 0,45 мкм. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мМ×19 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 0-минутное выдерживание при 6% В, 6-42% В в течение 28 мин, затем 6-минутное выдерживание при 100% В; Скорость элюции: 20 мл/мин; Температура колонки: 25°C. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 1-(аминометил)-4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)циклогексан-1-ола (0,8 мг, 0,00185 ммоль, 0,4% выход), m/z (432,9, M+H). Время удерживания, 1,253 мин с использованием ЖХМС Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,15-10,98 (m, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,60 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 7,08-6,93 (m, 1H), 4,80-4,80 (m, 1H), 3,33-3,19 (m, 1H), 2,91 (br d, J=7,0 Hz, 2H), 2,68 (br d, J=7,0 Hz, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,06-1,93 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,70 (br t, J=15,9 Hz, 4H), 1,40 (br d, J=6,4 Hz, 8H).

Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общими методиками, описанными в приведенных выше примерах.

Таблица 3

№ пр.	Структура	Набл. МС ион	вр. удерж.	QC Методика
1035		433,10	1,24	QC-ACN-AA-XB

1036		470,30	1,27	QC- ACN- AA-XB
1037		487,30	0,75	QC- ACN- TFA- XB
1038		487,40	0,82	QC- ACN- TFA- XB
1039		487,40	0,82	QC- ACN- TFA- XB
1040		471,40	1,00	QC- ACN- TFA- XB
1041		473,20	1,38	QC- ACN- AA-XB
1042		473,40	1,39	QC- ACN- AA-XB

1043		535,10	0,99	QC- ACN- TFA- XB
1044		473,30	0,84	QC- ACN- TFA- XB
1045		473,30	1,01	QC- ACN- TFA- XB
1046		459,30	0,81	QC- ACN- TFA- XB
1047		514,40	1,22	QC- ACN- AA-XB
1048		459,00	1,08	QC- ACN- TFA- XB
1049		459,10	0,75	QC- ACN- TFA- XB
1050		514,40	0,87	QC- ACN- TFA- XB

1051		443,10	1,45	QC- ACN- AA-XB
1052		471,10	1,04	QC- ACN- TFA- XB
1053		533,50	0,56	A1
1054		459,50	1,54	QC- ACN- AA-XB
1055		485,50	1,45	QC- ACN- AA-XB
1056		459,10	1,48	QC- ACN- AA-XB
1057		485,20	0,81	QC- ACN- TFA- XB

1058		475,00	1,59	QC- ACN- AA-XB
1059		513,40	0,85	QC- ACN- TFA- XB
1060		499,10	1,41	QC- ACN- AA-XB
1061		499,40	0,83	QC- ACN- TFA- XB
1062		475,00	1,80	QC- ACN- AA-XB
1063		499,40	1,02	QC- ACN- TFA- XB
1064		473,00	1,82	QC- ACN- AA-XB

1065		499,20	1,61	QC- ACN- AA-XB
1066		513,50	0,85	QC- ACN- TFA- XB
1067		477,20	0,77	QC- ACN- TFA- XB
1068		501,30	0,78	QC- ACN- TFA- XB
1069		501,00	0,99	QC- ACN- TFA- XB
1070		501,00	1,00	QC- ACN- TFA- XB
1071		475,30	1,52	QC- ACN- AA-XB
1072		477,40	0,81	QC- ACN- TFA- XB

1073		501,30	0,79	QC- ACN- TFA- XB
1074		487,00	1,45	QC- ACN- AA-XB
1075		486,90	1,59	QC- ACN- AA-XB
1076		533,30	1,70	QC- ACN- AA-XB
1077		533,10	0,80	QC- ACN- TFA- XB
1078		403,10	1,43	QC- ACN- AA-XB

Биологические анализы

Фармакологические свойства соединений по настоящему изобретению можно подтвердить с помощью ряда биологических анализов. На соединениях по настоящему изобретению были проведены представленные далее иллюстративные биологические анализы.

Анализы с использованием репортера ингибирования TLR7/8/9

Для скрининга ингибиторов человеческих рецепторов TLR7, TLR8 или TLR9 с применением индуцируемого репортерного гена SEAP (секретируемой эмбриональной щелочной фосфатазы) под управлением минимального промотора гена IFN- β , слитого с пятью сайтами связывания NF- κ B и AP-1, использовали клетки HEK-Blue™ (Invivogen), сверхэкспрессирующие данные рецепторы. Если вкратце: клетки высевали в 384-луночные планшеты Greiner (15000 клеток на лунку в случае TLR7, 20000 в случае TLR8 и 25000 в случае TLR9), а затем обрабатывали тестируемыми соединениями в DMSO с получением конечного диапазона концентраций зависимости ответа от дозы, т.е. диапазона от 0,05 нМ до 50 мкМ. После 30-минутной предварительной обработки соединением при комнатной температуре клетки затем подвергали стимуляции лигандом TLR7 (гардиквимодом в конечной концентрации 7,5 мкМ), лигандом TLR8 (R848 в конечной концентрации 15,9 мкМ) или лигандом TLR9 (ODN2006 в конечной концентрации 5 нМ) для активации NF- κ B и AP-1, которые индуцируют выработку SEAP. После 22-часовой инкубации при 37°C, 5% CO₂, уровни SEAP определяли путем добавления реагента для детекции HEK-Blue™ (Invivogen), среды для культивирования клеток, которая позволяет детектировать SEAP, в соответствии с указаниями производителя. Процент ингибирования определяли как % снижения сигнала HEK-Blue, присутствующих в лунках, обработанных агонистом плюс DMSO, по сравнению с лунками, обработанными известным ингибитором.

Таблица 4. Данные анализа с использованием репортера для TLR7/8/9 (NT = не тестировали)

№ примера	TLR7	TLR8	TLR9	№ примера	IC ₅₀ TLR7	IC ₅₀ TLR8	IC ₅₀ TLR9
	IC ₅₀ (нМ)	IC ₅₀ (нМ)	IC ₅₀ (нМ)		(нМ)	(нМ)	(нМ)
1	20	3,8	7734	540	1,1	1,4	1951
2	1,7	0,27	7325	541	1,2	0,36	1429
3	0,93	1,1	8542	542	24	17	9235
4	0,60	0,71	1072	543	14	5,3	2279
5	471	4063	37	544	11	6,4	5660
6	0,30	3,2	625	545	22	7,5	2464
7	4,4	52	8124	546	9,5	1,6	1379
8	4,7	21	8554	547	0,27	0,55	789
9	1,7	8,2	2248	548	0,71	0,98	1090
10	0,42	5,3	1053	549	1,8	18	401
11	1,7	21	6794	550	0,87	15	796
12	10	1,6	10102	551	0,94	5,5	582
13	3,2	1,9	5020	552	0,83	2,1	4099
14	11	4,2	4331	553	0,63	3,2	537
15	7,3	4,3	1940	554	1,5	2,5	2861
16	0,60	2,1	635	555	0,85	3,0	341
17	3,7	7,7	1097	556	1,7	1,1	5079
18	14	14	1494	557	0,66	1,2	440
19	125	73	6023	558	1,2	5,6	3427
20	2,7	1,3	614	559	0,72	4,6	4923
21	91	46	>50000	560	1,2	1,0	3821
22	56	12	21148	561	0,64	3,0	5653
23	>3125	>3125	>50000	562	1,9	1,1	6484
24	40	2,7	13976	563	0,83	2,4	4257
25	181	117	11662	564	7,9	4,2	1764
26	1769	2131	>50000	565	8,8	6,9	3224
27	>3125	>3125	>50000	566	24	18	18988
28	263	1496	>50000	567	18	18	2325
29	4,6	2,7	2832	568	6,0	3,8	2081
30	70	43	22593	569	11	3,0	2183
31	13	19	6059	570	10	57	143
32	7,3	6,9	1883	571	7,5	2,1	813
33	6,5	1,9	1915	572	4,6	25	1197
34	17	6,0	1218	573	0,99	9,1	3234
35	589	282	13783	574	3,0	47	11936
36	>3125	>3125	22084	575	0,44	121	1352
37	1269	465	>50000	576	NT	NT	NT
38	21	5,2	44362	577	0,69	7,4	1881
39	40	4,8	NT	578	0,53	287	4190
40	24	1,7	7956	579	0,39	79	1838
41	264	177	>50000	580	0,41	8,7	1789
42	178	57	>50000	581	0,30	79	4920
43	2,0	7,8	560	582	0,99	12	7463
44	12	15	3374	583	0,32	5,1	1552
45	22	20	7280	584	0,24	29	2006
46	4,3	4,9	1682	585	0,46	8,6	1839
47	NT	NT	NT	586	0,75	98	2897
48	7,4	9,3	31274	587	0,31	27	1408
49	1,0	0,62	2673	588	2,3	42	16107
50	0,49	0,39	2839	589	0,25	62	1062
51	5,1	7,0	16309	590	3,0	4,7	3549
52	7,9	20	NT	591	4,8	7,7	2852
53	0,62	0,23	1988	592	2,9	7,4	2244

041852

54	2,9	2,8	10376	593	1,4	2,6	974
55	2,1	0,39	3340	594	3,9	16	7906
56	2,0	1,1	6340	595	122	>3125	10867
57	7,4	1,3	5070	596	13	67	3204
58	1,3	0,72	1969	597	1,3	1,2	918
59	1,3	1,1	2376	598	0,81	3,1	949
60	5,6	5,9	20242	599	2,7	4,8	3047
61	4,4	1,8	2411	600	0,75	6,2	2051
62	3,8	1,5	11497	601	46	46	>50000
63	7,4	4,0	42357	602	1,2	6,8	1430
64	3,8	1,6	5084	603	1,5	5,2	1190
65	1,9	1,3	25112	604	2,8	2,5	5914
66	1,4	0,98	3870	605	13	17	4244
67	0,98	0,42	963	606	2,3	3,9	1711
68	1,4	0,79	6300	607	2,1	2,6	1142
69	1310	1314	25816	608	1,1	6,1	1713
70	2,3	1,2	2967	609	2,6	23	2718
71	99	31	3897	610	1,5	14	1771
72	2,9	0,90	3416	611	8,4	17	1933
73	29	5,7	24942	612	13	56	3927
74	2468	2562	>50000	613	2,0	3,2	1243
75	18	9,8	>50000	614	1,9	13	1014
76	34	15	>50000	615	2,4	7,9	1958
77	4,8	2,0	11648	616	3,6	1,5	1282
78	3,7	10	3171	617	2219	1325	20509
79	373	355	9724	618	4,8	4,6	3699
80	1,3	1,6	4558	619	0,43	3,0	865
81	1,3	0,95	20099	620	0,73	2,4	223
82	0,77	0,41	6376	621	7,0	7,5	14661
83	3,6	6,9	5445	622	30	14	5071
84	2196	>3125	>50000	623	1,6	2,0	3127
85	1,8	5,8	5178	624	3,0	2,0	2568
86	7,5	2,9	>50000	625	0,72	10	978
87	3,5	0,58	>50000	626	29	8,0	13454
88	68	91	3595	627	7,9	18	4504
89	0,51	0,59	3258	628	2,1	3,3	343
90	0,57	4,2	4999	629	2,6	6,5	1920
91	0,68	0,53	6311	630	1,9	14	1284
92	0,87	0,78	3992	631	4,0	1,9	3067
93	5,3	7,2	35043	632	3,1	2,2	439
94	1,0	1,4	9352	633	40	33	25537
95	4,9	3,6	>50000	634	2,0	3,0	2374

041852

96	1,5	0,28	9430	635	5,7	1,1	1785
97	28	4,1	>50000	636	46	28	21593
98	0,74	0,72	5226	637	3,8	0,53	1359
99	0,51	2,9	4303	638	2,9	7,3	1272
100	3,2	0,55	6146	639	0,98	1,9	1472
101	3,7	0,25	6402	640	4,9	4,9	13508
102	12	5,1	>50000	641	9,2	3,5	3344
103	7,3	2,6	NT	642	14	26	18090
104	2,3	0,75	4161	643	5,4	5,3	3170
105	3,9	0,15	9237	644	2,7	4,5	2690
106	2,2	0,28	7779	645	21	303	4087
107	2,2	0,37	5627	646	2,1	11	4140
108	2,5	0,99	3512	647	2,3	26	5888
109	3,6	1,3	8014	648	2,1	40	2073
110	1,9	0,76	4544	649	6,2	10	3283
111	NT	NT	NT	650	6,7	18	3125
112	2,2	1,2	6009	651	1,7	24	687
113	1,4	0,95	3363	652	3,0	22	1600
114	4,7	1,8	7590	653	5,5	13	13221
115	1,2	0,49	3482	654	6,4	9,6	4917
116	9,7	5,0	35642	655	1,4	11	2069
117	1,4	0,81	5643	656	1,4	4,7	1853
118	1,8	0,86	5581	657	2,1	10	842
119	1,8	0,96	14141	658	3,8	8,2	13603
120	2,3	0,60	5487	659	12	24	8538
121	3,4	0,80	6348	660	3,3	15	14410
122	1,7	1,1	7251	661	2,3	5,5	13871
123	1,9	6,3	8648	662	1,8	1,0	9030
124	1,2	4,7	5786	663	3,5	9,9	21144
125	2,6	0,66	6544	664	22	14	38509
126	5,9	1,5	6117	665	34	17	>50000
127	4,6	0,48	5898	666	0,73	1,6	6563
128	5,4	2,6	35374	667	145	711	>50000
129	6,7	1,3	22827	668	1,7	22	17531
130	4,3	4,7	>50000	669	7,4	5,6	31553
131	3,3	0,63	8572	670	56	58	>50000
132	2,8	0,51	7393	671	1,4	2,1	4480
133	4,3	1,4	>50000	672	4,7	90	6244
134	3,7	1,1	26146	673	5,2	6,9	14419
135	4,7	1,6	13167	674	32	48	>50000
136	5,7	0,79	8223	675	9,7	4,6	14462
137	5,6	1,3	8446	676	1,0	2,5	5718

041852

138	11	4,6	>50000	677	17	53	>50000
139	37	14	>50000	678	36	29	>50000
140	127	186	>50000	679	16	5,8	20652
141	134	148	>50000	680	12	5,2	1058
142	107	45	>50000	681	104	199	4236
143	7,8	4,5	>50000	682	16	24	1052
144	8,4	1,2	>50000	683	12	13	322
145	1,5	0,49	8201	684	14	13	365
146	5,6	2,5	12892	685	32	39	1576
147	5,0	0,26	18656	686	>3125	>3125	>50000
148	97	16	>50000	687	39	16	5774
149	9,3	0,40	19497	688	8,4	23	177
150	12	2,7	>50000	689	11	42	433
151	1,2	1,2	11995	690	15	31	288
152	2,7	1,6	5877	691	11	9,2	315
153	0,87	1,6	7150	692	43	58	1528
154	1919	600	>50000	693	6,5	15	437
155	401	56	>50000	694	2309	2850	14611
156	1,5	0,79	6752	695	42	20	3952
157	2,2	1,2	8844	696	75	36	1311
158	2,3	0,96	8256	697	20	111	919
159	2,4	1,0	7735	698	12	28	1004
160	1,8	1,2	10645	699	12	46	430
161	1,4	0,92	5918	700	26	43	2328
162	2,8	2,8	23098	701	49	15	1748
163	9,7	5,0	24797	702	41	14	2228
164	33	2,0	19767	703	8,9	16	326
165	11	0,68	22656	704	11	13	166
166	1,5	18	2189	705	18	15	655
167	0,43	1,7	156	706	8,5	18	1020
168	0,89	3,4	658	707	1,5	5,3	1412
169	3,1	21	1224	708	12	280	>50000
170	2,0	17	1411	709	2330	>3125	>50000
171	0,45	1,8	560	710	2,0	3,2	4665
172	1,9	13	1792	711	2,0	2,9	1699
173	2,0	10	578	712	1,9	11	3145
174	4,3	37	1468	713	6,2	28	4878
175	0,35	2,0	926	714	1,8	9,3	203
176	5,2	84	16006	715	1,7	11	8707
177	0,28	2,5	148	716	0,74	6,7	2526
178	0,48	1,8	895	717	1062	1101	2525
179	0,92	7,0	1741	718	9,6	3,6	6211

041852

180	2,8	11	1871	719	2,8	7,0	2596
181	1,7	13	561	720	13	94	20336
182	0,48	1,1	301	721	0,41	0,53	982
183	5,6	15	1031	722	6,5	46	18477
184	8,8	18	2054	723	0,99	2,4	4391
185	38	110	10316	724	0,63	2,0	2194
186	2,2	9,3	1011	725	0,62	1,9	2059
187	2,1	20	4221	726	1357	2090	39366
188	0,29	2,5	158	727	3,6	3,2	3352
189	1,6	6,7	313	728	0,74	0,67	3538
190	0,80	2,8	353	729	1,1	1,3	1941
191	0,90	2,7	202	730	3,3	23	10526
192	3,1	19	1106	731	4,6	15	1640
193	1,5	6,0	648	732	10	70	4834
194	8,6	47	3594	733	53	1014	>50000
195	0,80	4,3	530	734	26	252	>50000
196	1,7	10	712	735	25	61	262
197	0,34	1,7	134	736	631	269	>50000
198	1,0	7,8	1142	737	0,59	0,55	7774
199	0,16	6,4	1189	738	0,46	0,89	6226
200	1,8	8,5	773	739	0,85	1,6	5324
201	1,5	6,0	570	740	2,2	5,1	623
202	3,8	28	2030	741	1,9	6,5	3034
203	2,0	7,9	537	742	2,9	3,1	4580
204	0,98	2,9	1332	743	3,6	8,4	1881
205	0,42	1,0	134	744	2,0	7,1	3058
206	9,5	22	2389	745	2,2	5,8	2446
207	1,9	4,4	253	746	1,1	10	3106
208	2,2	16	1350	747	0,59	4,1	7379
209	0,71	4,0	641	748	7,5	15	37886
210	>3125	>3125	>50000	749	2,9	2,6	14893
211	1,1	6,8	585	750	1,2	3,7	6145
212	3,4	6,8	1192	751	13	7,3	26035
213	9,5	17	706	752	0,38	0,53	10266
214	3,9	6,3	833	753	3,8	12	27862
215	6,0	7,6	2254	754	5,2	1,7	5432
216	5,1	18	416	755	2,8	6,2	3734
217	5,0	8,6	522	756	3,9	6,0	9055
218	8,5	20	389	757	0,70	1,9	5215
219	3,9	8,0	2484	758	0,89	1,7	18200
220	6,7	6,1	1020	759	3,8	14	38197
221	3,7	13	435	760	4,2	27	7629

041852

222	5,8	21	657	761	9,0	14	8170
223	0,60	1,4	485	762	3,8	8,6	18318
224	1,5	4,2	718	763	3,8	2,6	4579
225	4,0	35	3360	764	1,9	2,8	14428
226	2,7	14	1790	765	5,6	3,5	10263
227	2,0	7,7	926	766	0,86	1,2	3512
228	3,3	23	2387	767	5,4	2,9	8300
229	19	18	1709	768	6,4	9,6	20957
230	38	33	2460	769	1,3	4,5	5569
231	0,61	3,0	365	770	11	24	18183
232	3,0	9,8	484	771	4,3	9,2	9843
233	11	24	2662	772	3,2	10	4713
234	1,6	5,0	435	773	3,0	4,6	2706
235	1,0	2,0	929	774	3,7	5,7	18596
236	3,9	2,8	376	775	3,8	4,4	8447
237	20	19	18183	776	6,0	5,3	13088
238	0,71	0,97	297	777	9,2	7,4	14795
239	106	181	>50000	778	2,7	2,3	7908
240	5,4	16	5076	779	7,3	11	34519
241	2,0	2,9	1754	780	1,9	5,4	5225
242	1,5	15	2407	781	11	18	14380
243	7,6	9,5	999	782	1,3	4,7	5736
244	1,6	8,2	2349	783	1,8	3,9	8377
245	2,7	4,7	343	784	2,9	9,4	4527
246	1,9	2,6	4283	785	8,0	13	4684
247	1,2	1,2	825	786	7,7	12	14676
248	1,5	13	1785	787	9,4	4,9	12254
249	25	7,3	5978	788	2,1	3,2	8302
250	26	57	13721	789	3,2	3,7	13321
251	8,6	13	1754	790	0,42	0,85	8810
252	8,0	10	7255	791	5,3	1,1	18146
253	0,65	0,72	1149	792	4,0	1,0	8555
254	72	27	8734	793	1,4	1,4	7829
255	0,60	0,25	218	794	1,4	1,5	18048
256	1,2	3,7	335	795	12	8,1	>50000
257	35	25	175	796	6,0	15	11322
258	13	3,5	100	797	10	14	17578
259	19	7,1	321	798	4,2	5,7	22334
260	527	173	10867	799	5,0	21	>50000
261	262	90	381	800	20	26	>50000
262	170	19	354	801	0,57	0,56	10960
263	6,2	7,6	338	802	3,0	0,65	17918

041852

264	55	42	255	803	4,3	4,0	39663
265	0,59	0,91	392	804	1,2	0,56	18116
266	45	13	322	805	2,1	0,57	24156
267	1,9	2,6	453	806	1,1	1,1	29426
268	94	32	578	807	0,95	1,3	16263
269	223	88	670	808	0,19	1,4	8946
270	38	28	322	809	2,2	3,1	35999
271	120	40	228	810	0,64	0,63	7355
272	76	50	398	811	0,36	0,59	5596
273	75	66	1114	812	2,2	3,6	>50000
274	8,5	3,7	474	813	3,7	9,1	>50000
275	14	8,5	684	814	1,9	2,3	>50000
276	8,9	9,0	309	815	1,8	1,4	>50000
277	0,40	1,6	1378	816	1,7	1,7	8723
278	1,5	1,2	837	817	2,1	2,9	>50000
279	0,31	1,4	1817	818	0,78	0,43	12846
280	1,1	7,2	1268	819	2,2	0,58	21064
281	0,48	1,7	880	820	2,7	2,0	9396
282	0,32	0,91	661	821	1,3	1,3	6694
283	0,92	1,4	298	822	1,1	0,24	6914
284	3,0	15	4038	823	0,49	1,2	6932
285	3,6	5,5	2310	824	1,6	2,1	5791
286	5,2	9,2	1566	825	0,53	1,1	6277
287	25	33	2361	826	0,70	1,0	15739
288	28	114	6454	827	0,46	0,34	4852
289	3,5	11	967	828	0,88	1,4	7157
290	2,1	6,3	425	829	3,7	12	17264
291	2,6	11	735	830	0,62	0,63	7443
292	99	127	1615	831	1,5	2,3	8550
293	75	208	5641	832	4,0	2,3	16779
294	85	174	2270	833	1,9	4,9	9782
295	11	11	883	834	0,46	2,5	4367
296	0,59	6,8	600	835	0,70	4,1	5560
297	8,4	15	885	836	2,4	4,1	16449
299	10	6,0	680	837	0,70	1,6	7822
300	48	286	9048	838	0,60	3,5	9891
301	2,0	42	4089	839	0,37	3,2	7869
302	0,74	4,9	739	840	0,38	1,5	7401
303	0,55	6,9	1233	841	5,6	28	14253
304	0,53	1,8	1068	842	0,38	0,47	6919
305	4,0	16	8237	843	0,52	1,4	5479
306	13	61	10058	844	2,0	11	8817

041852

307	0,86	2,7	2978	845	7,2	14	21276
308	11	11	3965	846	0,55	1,2	22620
309	0,31	4,6	268	847	4,9	8,3	22521
310	0,39	4,1	1782	848	1,2	2,2	17494
311	2,8	44	2017	849	0,53	1,6	8120
312	0,26	1,6	577	850	0,72	1,6	6540
313	0,21	7,0	1200	851	5,9	2,2	9978
314	2,4	47	5508	852	5,2	0,82	16163
315	1,8	29	5223	853	0,51	0,66	9571
316	1,4	41	3018	854	11	5,0	32272
317	4,8	94	3611	855	2,4	4,6	14322
318	0,17	2,1	1060	856	7,3	0,46	27144
319	0,44	4,1	1690	857	0,65	0,40	4396
320	1,0	22	1480	858	1,1	1,3	7132
321	NT	3,0	1041	859	0,97	1,5	7308
322	1,7	19	7409	860	0,30	0,62	5062
323	1,1	31	1357	861	0,31	4,2	5010
324	6,6	240	20509	862	0,29	2,2	7037
325	1,5	38	3110	863	0,52	17	6065
326	0,13	3,7	988	864	1,5	12	5693
327	>3125	>3125	>50000	865	1,3	72	8891
328	0,08	1,1	576	866	3,2	74	47596
329	1,6	23	2066	867	4,5	11	>50000
330	0,14	4,8	2970	868	12	6,1	>50000
331	1,7	34	1914	869	1,9	34	40301
332	1,3	88	2663	870	0,56	3,3	14448
333	0,60	12	1456	871	1,6	5,1	12728
334	4,6	127	2400	872	0,97	3,8	9539
335	NT	4,0	1927	873	3,1	1,8	12788
336	2,8	48	3439	874	1,2	5,3	15548
337	21	350	>50000	875	6,6	3,2	40475
338	81	1170	>50000	876	644	517	13255
339	0,20	7,1	5888	877	1,5	1,6	12556
340	1,4	51	1869	878	0,48	2,2	9042
341	0,12	0,32	2643	879	1,0	3,4	7546
342	0,98	3,9	1906	880	6,4	30	19328
343	0,19	0,54	1251	881	25	68	43465
344	0,72	4,8	2789	882	3,3	11	7764
345	0,21	0,68	1675	883	7,4	2,3	12546
346	0,32	6,0	6294	884	0,90	0,17	6501
347	0,27	1,0	2466	885	1,6	3,8	7846
348	0,82	8,3	6961	886	2,8	1,7	2568

041852

349	7,7	63	>50000	887	0,50	0,68	8121
350	0,72	1,0	1155	888	1,2	0,59	12211
351	2,3	4,3	1688	889	1,5	0,76	9839
352	5,4	9,2	2321	890	1,8	1,4	14745
353	0,64	0,96	940	891	0,64	0,93	17965
354	1,0	2,3	790	892	0,62	1,4	3285
355	2,6	10	4497	893	0,34	0,74	7440
356	2,8	5,1	2865	894	0,37	0,89	10763
357	3,9	4,4	1050	895	0,74	1,1	7926
358	0,95	2,8	1325	896	0,69	0,37	8435
359	9,1	29	4870	897	0,86	1,5	11982
360	1,3	3,4	1414	898	2,1	3,2	17320
361	0,79	1,0	1251	899	1,0	1,7	9780
362	1,6	5,1	1634	900	1,1	1,4	15593
363	3,3	6,6	1476	901	0,72	0,15	13255
364	1,5	9,6	2523	902	1,1	1,4	15789
365	4,2	7,9	3197	903	3,0	4,1	35228
366	5,3	15	4693	904	1,0	4,2	14798
367	1,5	3,5	838	905	0,51	0,82	12016
368	1,5	2,5	1612	906	0,39	0,67	7799
369	0,46	1,3	402	907	0,76	0,45	>50000
370	8,6	23	>50000	908	0,89	0,26	6457
371	6,0	14	4358	909	0,54	0,91	6707
372	3,2	7,6	1464	910	0,68	0,86	5398
373	8,6	8,3	1956	911	0,68	1,5	7016
374	36	187	21615	912	0,98	2,2	9330
375	0,87	4,4	2716	913	1,0	1,8	8845
376	0,71	1,2	1027	914	0,73	0,94	6046
377	2,1	2,2	767	915	2,3	1,0	11137
378	1,6	4,6	1636	916	18	11	14537
379	2,6	4,7	909	917	5,2	2,9	43171
380	1,4	1,6	1878	918	3,2	6,3	20583
381	3,7	5,5	8062	919	23	1,0	13895
382	7,8	22	>50000	920	2,6	5,9	12088
383	33	167	>50000	921	0,61	3,4	5267
384	13	25	1526	922	0,55	2,1	9372
385	22	46	11236	923	1,2	3,6	6556
386	1,5	4,2	1440	924	1,7	4,9	7234
387	7,2	19	5513	925	0,79	9,2	10082
388	0,87	2,2	891	926	3,3	3,0	3040
389	0,45	1,6	923	927	2,9	3,7	4357
390	1,6	7,6	3094	928	1,5	6,9	3640

041852

391	2,6	14	2451	929	2,6	3,9	5086
392	3,2	6,1	1746	930	22	7,4	24293
393	0,47	1,3	360	931	2,5	3,9	14927
394	1,4	1,5	1412	932	0,66	10	14343
395	7,4	10	1621	933	0,63	18	18442
396	1,7	17	1531	934	0,86	8,6	9746
397	6,3	10	2402	935	0,48	2,9	5613
398	3,8	17	4119	936	0,56	3,5	4638
399	0,83	1,8	988	937	0,52	14	14243
400	0,74	2,9	1549	938	2,6	4,9	8560
401	5,7	6,4	5719	939	1,5	9,8	11863
402	31	43	5146	940	1,7	0,66	8343
403	7,7	44	4281	941	0,66	0,66	7198
404	3,8	9,3	1544	942	0,50	3,4	12005
405	3,6	2,5	1425	943	1,1	1,1	10046
406	1,4	3,0	1466	944	3,1	4,9	17114
407	7,2	8,5	2457	945	4,8	0,94	7846
408	18	43	6440	946	1,4	1,8	8950
409	1,7	1,6	550	947	1,9	0,66	8773
410	5,0	6,5	4925	948	2,8	1,4	12817
411	6,3	8,0	2297	949	2,6	1,6	31028
412	2,2	2,1	727	950	7,2	4,9	36119
413	17	18	4737	951	6,5	1,5	>50000
414	5,1	12	1756	952	1,8	0,70	7862
415	2,5	3,5	1240	953	0,92	5,3	12031
416	0,85	1,2	1622	954	1,9	36	20896
417	5,2	7,1	9504	955	0,76	2,0	20450
418	NT	3,9	2865	956	1,0	1,9	9650
419	4,1	2,5	1744	957	0,92	2,9	24415
420	1,2	2,8	3530	958	0,27	2,3	11244
421	1,6	1,8	2058	959	1,4	0,29	7681
422	15	35	6239	960	0,77	0,32	3166
423	175	83	>50000	961	0,35	0,80	8337
424	0,89	0,74	1531	962	3,7	17	>50000
425	0,87	0,50	2915	963	0,84	1,9	35268
426	2,5	2,6	1398	964	0,53	0,25	3095
427	2,4	7,6	4904	965	0,39	1,1	6483
428	7,4	6,4	9858	966	2,4	1,3	6022
429	3,4	5,2	7002	967	7,9	1,2	38697
430	13	14	15105	968	1,9	0,69	16436
431	16	11	4657	969	1,3	0,12	7175
432	0,37	0,55	584	970	3,1	0,92	10709

041852

433	42	60	>50000	971	3,0	0,85	9246
434	1,5	2,4	7432	972	3,3	3,1	6915
435	2,7	5,5	2176	973	6,7	1,7	15804
436	8,9	27	8941	974	1,1	0,71	3918
437	5,1	11	3752	975	12	0,61	6463
438	0,77	0,39	1458	976	2,5	0,96	13425
439	3,5	32	24228	977	1,4	2,1	8600
440	6,4	14	>50000	978	11	1,8	11451
441	0,79	0,63	1660	979	1,1	0,80	4291
442	3,7	3,5	18317	980	2,2	2,3	6271
443	15	57	NT	981	0,95	0,51	3066
444	16	5,2	39175	982	9,8	20	32827
445	1,5	3,6	4887	983	0,82	0,12	6525
446	0,91	0,91	364	984	1,0	0,85	3427
447	1,7	2,3	1637	985	1,6	1,1	3897
448	7,5	24	7692	986	0,63	0,38	2821
449	323	165	17986	987	2,9	0,50	11253
450	0,61	0,71	1193	988	0,36	0,23	3767
451	0,48	0,63	1045	989	0,69	0,31	7098
452	2,7	4,4	3091	990	0,80	4,0	6024
453	4,0	3,3	1440	991	0,27	0,32	5986
454	1,2	0,68	2393	992	0,66	0,72	6311
455	14	12	9203	993	0,82	1,5	7230
456	2,6	8,1	7726	994	13	3,4	11830
457	0,32	0,30	622	995	0,56	0,48	7020
458	5,0	10	9840	996	1,3	0,40	11011
459	6,2	4,3	2790	997	2,4	2,4	13578
460	0,88	0,79	2063	998	1,9	0,44	20008
461	2,6	1,7	8471	999	7,5	2,1	10466
462	6,9	8,4	4538	1000	18	3,2	6438
463	7,4	24	16002	1001	70	40	11739
464	0,68	0,85	1774	1002	10	4,6	1099
465	1,1	1,9	5660	1003	1,8	3,7	3164
466	59	204	5796	1004	2,1	1,3	2794
467	1,2	3,5	413	1005	4,4	7,4	1659
468	46	99	NT	1006	3,6	9,6	339
469	0,98	2,9	1709	1007	3,2	4,0	2337
470	1,3	6,0	7422	1008	15	32	13326
471	2,8	3,2	4706	1009	4,5	7,7	2657
472	0,34	1,1	2511	1010	3,6	4,7	2431
473	7,1	9,6	7373	1011	11	22	23736
474	0,46	0,43	1450	1012	0,59	1,4	1686

041852

475	1,4	2,2	3504	1013	11	9,2	7677
476	0,81	2,6	9749	1014	21	26	21927
477	8,3	6,0	6162	1015	1,3	7,8	2384
478	13	15	24545	1016	2,9	38	641
479	2,9	10	23712	1017	1,3	16	3302
480	2,0	14	11749	1018	1,7	8,9	2782
481	0,82	3,9	13037	1019	1,7	16	3278
482	96	238	>50000	1020	1,8	17	3863
483	0,94	1,2	5126	1021	4,3	11	5329
484	6,1	11	7071	1022	0,91	1,9	3650
485	1,1	2,2	2516	1023	10	3,6	6939
486	1,2	1,9	2367	1024	1,8	1,2	4538
487	0,75	0,49	2289	1025	3,0	0,86	5861
488	11	8,4	5364	1026	4,5	6,3	14488
489	20	20	6674	1027	0,60	9,2	3003
490	1,2	3,4	2127	1028	7,6	2,1	16992
491	0,89	8,0	677	1029	1,4	5,0	8378
492	1,4	1,9	1478	1030	3,1	1,9	6278
493	1755	3791	>50000	1031	18	2,0	12671
494	5,2	2,8	14070	1032	1206	196	25365
495	3,3	1,3	3603	1033	1086	974	22372
496	7,5	2,1	2615	1034	1398	>3125	26595
497	52	67	>50000	1035	1,7	21	3666
498	NT	NT	NT	1036	1,3	2,7	1931
499	607	833	>50000	1037	3,1	6,2	1609
500	19	39	>50000	1038	0,98	1,3	1910
501	6,3	16	9553	1039	7,2	6,4	3068
502	0,79	5,1	2897	1040	0,17	0,66	1106
503	1,4	9,2	2503	1041	0,49	0,85	2424
504	0,55	0,64	3743	1042	2,2	3,3	3316
505	3,5	4,9	7601	1043	2,1	1,6	1749
506	0,41	0,42	3183	1044	4,1	9,2	3595
507	1,1	2,4	8492	1045	4,8	3,6	3236
508	1,1	3,3	6846	1046	0,64	2,4	2502
509	17	30	9105	1047	1,3	3,5	4493
510	5,9	28	>50000	1048	4,4	13	9827
511	5,8	4,8	>50000	1049	1,6	5,4	2599
512	1,1	5,6	304	1050	2,8	4,8	2657
513	319	307	545	1051	0,41	1,5	1908
514	38	44	7111	1052	8,9	17	5920
515	7,9	21	223	1053	2,5	4,8	4807
516	0,22	1,9	155	1054	5,4	1,7	1692
517	1,1	6,0	150	1055	4,3	8,3	5471
518	1,6	32	721	1056	2,1	1,2	2992
519	8,3	12	362	1057	0,81	1,7	2698
520	0,80	7,0	285	1058	1,9	3,5	5275
521	0,62	1,3	238	1059	1,6	1,4	2247
522	2,6	495	144	1060	0,50	0,50	2598
523	1,2	147	1470	1061	2,7	4,8	3175
524	0,88	6,7	407	1062	13	25	10182
525	0,18	48	771	1063	10	18	8057
526	8,8	14	666	1064	0,34	0,96	2455
527	7,3	3,0	1157	1065	1,1	1,1	2796
528	NT	23	5701	1066	9,0	11	4291
529	2,9	12	1833	1067	1,0	4,5	5396
530	7,1	8,8	4764	1068	0,88	1,8	2957
531	19	21	1289	1069	0,09	0,17	735
532	0,58	4,4	3594	1070	0,54	0,72	845
533	0,50	3,3	1459	1071	3,7	25	5951
534	1,2	8,0	4276	1072	2,9	35	5841
535	2,0	8,6	5717	1073	4,6	28	5832
536	0,66	4,1	2659	1074	0,59	1,9	2126
537	2,1	7,1	2853	1075	1,8	11	3354
538	2,0	3,3	8184	1076	1,6	1,8	10583
539	0,47	0,82	3322	1077	18	38	21801
-	-	-	-	1078	9,8	216	>50000

In vivo мышьяная модель PD TLR7

Для экспериментов использовали взрослых самцов мышей C57BL/6. Мышей (7-10 на группу) случайным образом распределяли по группам обработки в зависимости от массы тела. Мышам из соответствующих групп обработки перорально вводили наполнитель лекарственной формы или тестируемое соединение. Спустя тридцать минут после перорального введения наполнителя лекарственной формы или тестируемого соединения мышам вводили провокационную внутрибрюшинную инъекцию гардиквимода для моделирования PD TLR7. Спустя 90 мин после инъекции гардиквимода у мышей брали кровь под анестезией изофлураном и с помощью коммерчески доступного набора для ELISA (BD Biosciences, PBL Life Sciences) оценивали уровни IL-6 и IFN-альфа в плазме крови. В конце эксперимента данные по средним уровням цитокинов откладывали на графике и проводили однофакторный дисперсионный анализ с использованием критерия Даннета для вычисления значимости группы с обработкой тестируемым соединением в сравнении с контрольной группой с наполнителем лекарственной формы. Процент ингибирования индукции цитокинов рассчитывали для группы с обработкой тестируемым соединением в сравнении с контрольной группой с наполнителем лекарственной формы. В табл. 5 представлены данные, полученные в ходе нескольких исследований с разными тестируемыми соединениями.

Таблица 5. Процент ингибирования IL-6 и IFN-альфа в мышьяной модели PD TLR7

Модель PD TLR7			
№ примера	Доза (мг/кг)	% ингибирования IL6	% ингибирования IFN-альфа
3	0,005	0	29
	0,01	24	37
	0,05	75	94
	0,25	90	99
	0,5	91	100
4	0,0015	0	0
	0,003	23	33
	0,015	75	74
	0,075	76	93
	0,15	95	99
438	0,003	25	36
	0,006	41	57
	0,03	56	67
	0,15	78	96
	0,3	82	98

MRL/lpr модель SLE

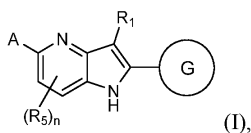
Самцов мышей MRL/lpr в возрасте 12-14 недель подвергали скринингу и рандомизировали по титрам антител к dsDNA и уровню NGAL в моче (липокалина, связанного с нейтрофильной желатиназой). Мышей перорально обрабатывали один раз в сутки в течение 8 недель наполнителем лекарственной формы или тестируемым соединением. Влияние тестируемого соединения на степень тяжести заболевания оценивали путем измерения конечных точек, в том числе протеинурии, уровня NGAL в моче, уровня TIMP1 в моче, азота мочевины крови (BUN), антител к dsDNA, титра антител к smRNP и уровней IL10 и IL2p40 в плазме крови. В конце эксперимента всех мышей умерщвляли асфиксией в атмосфере CO₂ и проводили гистологическое исследование с образцами почек. Для расчета значимости группы с обработкой тестируемым соединением в сравнении с контрольной группой с наполнителем лекарственной формы проводили однофакторный дисперсионный анализ с критерием Даннета. Процент снижения степени тяжести заболевания рассчитывали для каждого параметра для группы с обработкой тестируемым соединением в сравнении с контрольной группой с наполнителем лекарственной формы. В табл. 6 представлены данные, полученные в ходе исследования с тестируемым соединением.

Таблица 6. Ингибирование развития заболевания ингибиторами TLR7/8 у MRL/lpr модели волчанки

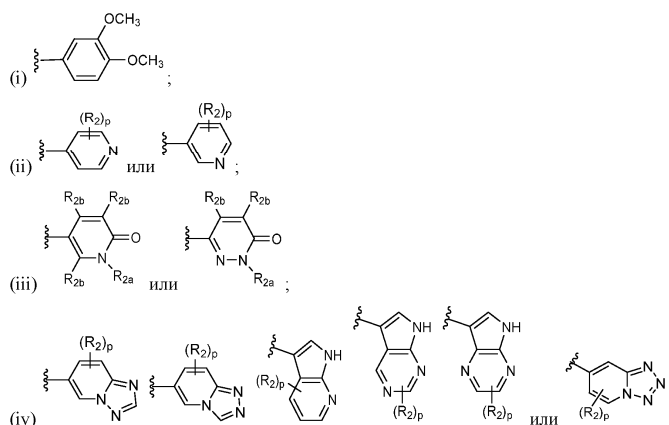
№ пр.	Доза (мг/кг)	Протеинурия	NGAL в моче	TIMP1 в моче	Титр антител к SmRNP	Титр антител к dsDNA	IL-12p40	IL-10
438	0,1	31	34	0	23	0	16	0
	0,3	80	58	42	44	28	33	18
	1	73	63	54	49	39	26	19
	3	82	67	56	43	44	28	21
	10	84	67	79	51	37	41	22

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль,
где G представляет собой



A представляет собой:

(i) $-OR_6$ или $-O(CR_xR_x)_{1-2}-R_6$;

(ii) $-NR_7R_8$;

(iii) $-C(O)NR_9R_{10}$;

(vi) $-CH_2CH_2R_{11}$;

(v) $-CR_xR_{12}R_{13}$, где R_{12} и R_{13} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, выбранную из азетидинила, C_{3-6} циклоалкила, морфолинила или пиперидинила, каждый замещен от 0 до 3 R_{12a} ; или

(vi) пиразолил, замещенный от 0 до 1 R_{14a} ;

R_1 представляет собой $-CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$;

каждый R_2 независимо представляет собой Cl, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$ или $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$;

R_{2a} представляет собой C_{1-6} алкил;

R_{2b} представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

R_5 представляет собой F или C_{1-3} алкил;

R_6 представляет собой:

(a) $-CH_3$ или

(b) азетидинил, циклогексил или пиперидинил, каждый замещен от 0 до 2 R_{6a} ;

каждый R_{6a} независимо представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$ или тетрагидропиранил;

R_7 и R_8 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из азетидинила, diazepанила, diazаспиро[3.5]нонанила, пиперазинонила, пиперазинила, пиперидинила и пирролидинила, причем указанное гетероциклическое кольцо замещено от 0 до 1 R_{7b} и от 0 до 2 R_{7c} ;

R_{7b} представляет собой:

(a) $-NR_xR_x$, C_{1-6} алкил, C_{2-3} фторалкил, C_{1-4} гидроксиалкил, C_{1-2} цианоалкил, $-CHR_xCH_2OCH_3$, $-CH_2C(O)NR_xR_x$, $-CH_2CH_2C(O)NR_xR_x$, $-(CH_2)_{2-3}S(O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2NHS(O)_2CH_3$, $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NH(CH_2CN)$, $-N(CH_2CN)_2$, $-NR_xCH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-NR_xC(O)CH_2N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2CH_2S(O)_2CH_3)$, $-N(CH_2C(O)N(CH_3)_2)_2$, $-S(O)_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2NR_xR_x$, $-C(O)CH_2N(CD_3)_2$, $-C(O)CD_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CD_2N(CD_3)_2$, $-C(O)CH_2NH(CH(CH_3)_2)$, $-C(O)CH_2NH(CH_2CH_2OCH_3)$, $-C(O)CH_2NH(CH_2CH_2OH)$, $-CH_2$ (циклопропил), $-CH_2$ (метилоксетанил), $-CH_2$ (тетрагидрофуранил), $-CH_2$ (метилтриазилил), $-CH_2CH_2$ (морфолинил), $-NR_x$ (циклобутил), $-NR_x$ (оксетанил), $-NR_x$ (пиримидинил), $-NR_x$ (тетрагидропиранил), $-NHCH_2$ (метилсульфонилциклопропил), $-NHCH_2$ (метилоксетанил), $-NHCH_2$ (метоксипиримидинил), $-C(O)CH_2NH$ (циклобутил), $-N(CH_2$ (диметоксипиримидинил)) $_2$, $-N(CH_2$ (метоксипиримидинил)) $_2$, $-N(CH_2$ (триазилил)) $_2$, $-N(CH_2$ (метилтриазилил)) $_2$, $-N(CH_3)CH_2$ (циклопропил), $-N(CH_3)CH_2$ (метилпиразолил), $-N(CH_3)CH_2$ (пиримидинил), $-N(CH_3)CH_2$ (метилпиримидинил), $-N(CH_3)CH_2$ (диметоксипиримидинил), $-N(CH_3)CH_2$ (метоксипиримидинил), $-N(CH_3)CH_2$ (тиадиазолил), $-N(CH_3)CH_2$ (метилтриазилил), $-NH(CH_2$ (метилпиримидинил)) $_2$, $-NH(CH_2$ (тиадиазолил)), $-C(O)CH_2$ (азетидинил), $-C(O)CH_2$ (морфолинил), $-C(O)CH_2$ (гидроксипиперидинил), $-C(O)CH_2$ (пирролидинил) или $-C(O)CH_2NHCH_2$ (циклопропил); или

(b) циклобутил, циклогексил, диоксотиоморфолинил, оксетанил, пиперазинил, пиперидинил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил, каждый замещен от 0 до 1 R_{8a} и от 0 до 3 R_{8b} ;

каждый R_{7c} независимо представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2CN$;

R_{8a} представляет собой $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OCH_3$, $-CH_2$ (циклопропил), $-CH_2$ (метилфенил), $-(CH_2)_{2-3}$ (пирролидинил), $-CH_2$ (метилпиразолил), $-CH_2$ (тиофенил), $-NR_xR_x$, циклопентил, метилпиперидинил или пиридинил;

каждый R_{8b} представляет собой $-CH_3$;

R_9 представляет собой $-CH_2CH_2CF_3$ или $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$;

R_{10} представляет собой H или C_{1-2} -алкил;

или R_9 и R_{10} вместе с атомом азота, к которому присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из пиперидинила, замещенного $-C(O)CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$;

R_{11} представляет собой азетидинил или пиперидинил, каждый замещен заместителями в количестве от 0 до 1, выбранными из $-CH_2$ (триазолил), $-CH_2$ (метилоксетанил), $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ и оксетанила;

каждый R_{12a} независимо представляет собой $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CN$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(O)NH(CH_3)$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-C(CH_3)_2CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-NR_xR_y$, $-NR_xCH_2NR_xR_x$, $-NR_x(CH_2CHF_2)$, $-N(R_x)(CH_2CH_2CF_3)$, $-NR_x(CH_2CH_2OCH_3)$, $-NR_x(C_{1-2}$ -цианоалкил), $-NR_x(CH_2CH_2OH)$, $-N(CH_2CH_2OH)(CH_2C(O)N(CH_3)_2)$, $-N(CH_2CH_2OH)(CH_2CH_2S(O)_2CH_3)$, $-N(CH_2CH_2S(O)_2CH_3)_2$, $-NR_xCH_2CR_xR_xS(O)_2CH_3$, $-NR_xCH_2CH_2S(O)_2CF_3$, $-NR_xCH_2CH_2S(O)_2NH_2$, $-NR_xC(O)CH_3$, $-NR_xC(O)CH_2N(CH_3)_2$, $-NR_x(CR_xR_xC(O)NR_xR_x)$, $-NHCH_2C(O)NR_x(C(CH_3)_3)$, $-NR_x(CR_xR_xC(O)CH_2NR_xR_x)$, $-NH(CH_2C(O)N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3)$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)(CH_2C(O)N(CH_3)_2)$, $-N(CH_2CH_3)(CH_2CH_2S(O)_2CH_3)$, $-N(CH_2CN)_2$, $-N(CH_2CN)(CH_2C(O)N(CH_3)_2)$, $-N(CH_2CN)(CH_2CH_2S(O)_2CH_3)$, $-N(CH_2C(O)NR_xR_x)_2$, $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, R_{12b} , $-CH_2R_{12b}$, $-NR_xR_{12b}$, $-N$ (циклопропил) R_{12b} , $-NR_xCHR_xR_{12b}$, $-NHC(O)R_{12b}$, $-NHCR_xR_xC(O)R_{12b}$, $-N(CH_2CH_3)(CH_2R_{12b})$, $-N(CH_2CH_2OH)R_{12b}$, $-N(CH_2CH_2OH)(CH_2R_{12b})$, $-N(CH_2CN)R_{12b}$, $-N(CH_2CN)(CH_2R_{12b})$ или $-N(CH_2$ (метилоксетанил)) $_2$ или два R_{12a} и атом углерода, к которому они присоединены, образуют $C=O$;

R_{12b} представляет собой азаспиро[3.5]нонанил, азетидинил, циклопропил, циклопентил, диоксотетрагидротиофуранил, диоксидотетрагидротиопиранил, диоксотиаазаспиро[3.3]гептанил, морфолинил, оксаазаспиро[3.3]гептанил, оксазолил, оксетанил, фенил, пиперазинонил, пиперидинил, пиразинил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пирролидинонил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или триазолил, каждый замещен заместителями в количестве от 0 до 4, независимо выбранными из F, $-CN$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, C_{1-2} -цианоалкила, $-OCH_3$, $-CH_2C(O)NH(CH_3)$, $-C(O)NR_xR_x$, $-S(O)_2CH_3$ и $-CH_2S(O)_2CH_3$; и

R_{14a} представляет собой пиперидинил или $-CH_2CH_2$ (морфолинил);

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

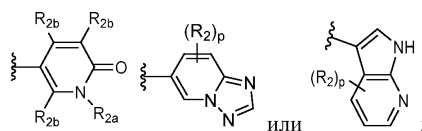
R_y представляет собой H или C_{1-6} -алкил;

p представляет собой 0 или 1 и

r представляет собой 0, 1, 2 или 3.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

G представляет собой

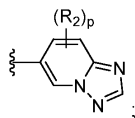


A представляет собой $-CR_xR_{12}R_{13}$, где R_{12} и R_{13} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, выбранную из азетидинила, C_{4-6} -циклоалкила или пиперидинила, каждый замещен от 0 до 3 R_{12a} ;

где R_{2a} , R_{2b} , R_2 , R_{12a} и r имеют указанные в п.1 значения.

3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

G представляет собой



A представляет собой $-CR_xR_{12}R_{13}$, где R_{12} и R_{13} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, выбранную из циклопентила и циклогексила, каждый замещен от 0 до 1 R_{12a} ;

R_1 представляет собой $-CH(CH_3)_2$;

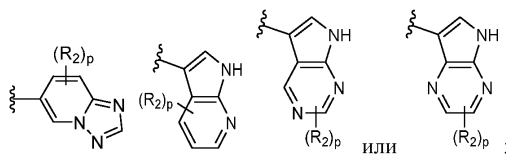
R_{12a} представляет собой $-NR_xR_y$, $-NR_x(CH_2CHF_2)$, $-N(R_x)(CH_2CH_2CF_3)$, $-NR_x(CH_2CH_2OCH_3)$, $-NR_x(C_{1-2}$ -цианоалкил), $-NR_xCH_2NR_xR_x$, $-NR_x(CH_2CH_2OH)$, $-NR_x(CH_2C(O)NR_xR_x)$, $-CH_2R_{12b}$, $-NR_xR_{12b}$ или $-NR_xCHR_xR_{12b}$ и

R_{12b} представляет собой циклопропил, циклопентил, диоксотетрагидротиофуранил, диоксидотетрагидротиопиранил, морфолинил, оксаазаспиро[3.3]гептанил, оксазолил, оксетанил, фенил, пиперидинил, пиразинил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пирролидинонил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или триазолил, каждый замещен заместителями в количестве от 0 до 4, независимо выбранными из F, $-CN$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, C_{1-2} -цианоалкила, $-OCH_3$, $-CH_2C(O)NH(CH_3)$, $-C(O)NR_xR_x$, $-S(O)_2CH_3$ и $-CH_2S(O)_2CH_3$;

где R_2 , R_x , R_{12} , R_{13} и R_y имеют указанные в п.1 значения.

4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

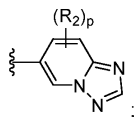
G представляет собой



A представляет собой $-NR_7R_8$;

где R_2 , R_7 , R_8 и p имеют указанные в п.1 значения.

5. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где G представляет собой

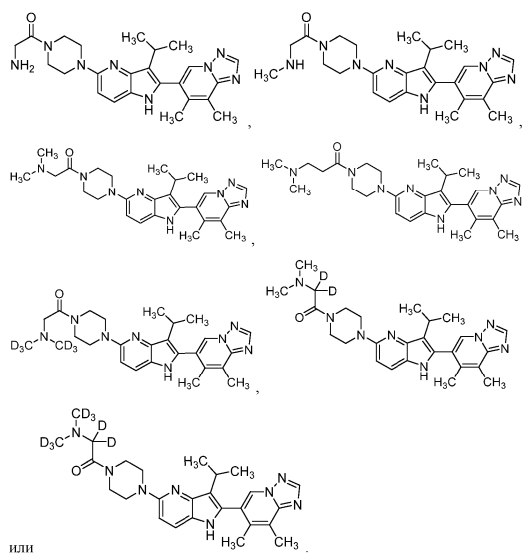


R_1 представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ и

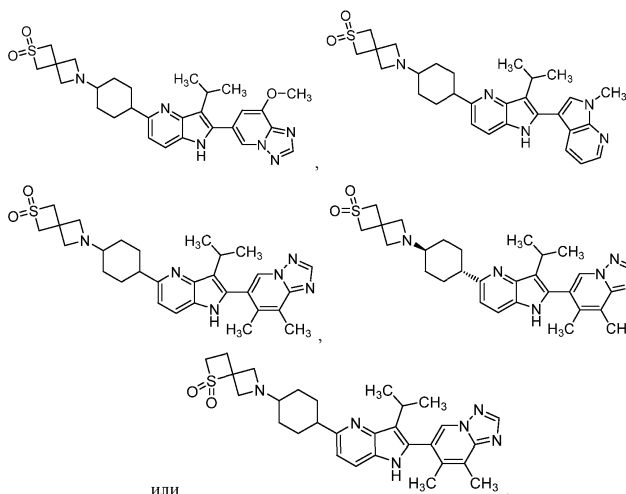
A представляет собой пиперазинил;

где R_2 и p имеют указанные в п.1 значения.

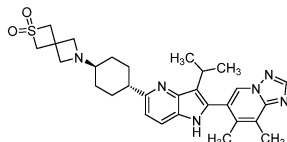
6. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение представляет собой



7. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение представляет собой

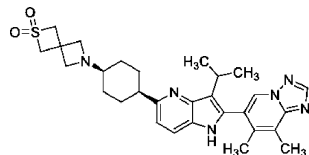


8. Соединение, представляющее собой



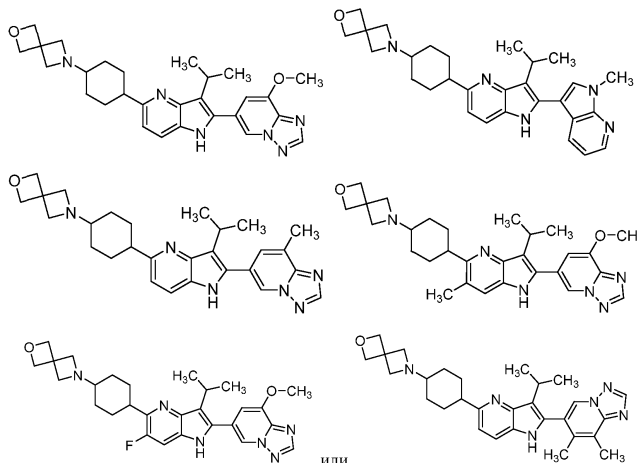
или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение, представляющее собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение представляет собой



11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, причем указанное соединение выбрано из 1-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)азетидин-3-амин (1); 6-(3-изопропил-5-(пиперазин-1-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (2); 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)пиперазин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он (3); 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-N-((1-(метилсульфонил)циклопропил)метил)циклогексан-1-амин (4); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин (5); N-(2-(диметиламино)этил)-N-этил-3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-6-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-карбоксамид (6); 3-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклопентан-1-он (7-9); 2-((3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклопентил)амино)-N-метилацетамид (10); 6-(6-фтор-3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (11); 1-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-N,N-диметилазетидин-3-амин (12); 1-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-N,N-диметилазетидин-3-амин (13); 1-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)азетидин-3-амин (14); N-(1-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)азетидин-3-ил)-2-(диметиламино)ацетамид (15); 1-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)азетидин-3-амин (16); 2-(диметиламино)-N-(1-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)азетидин-3-ил)ацетамид (17); 2-((1-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)азетидин-3-ил)амино)-N,N-диметилацетамид (18, 27); N-(1-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)азетидин-3-ил)-2-(диметиламино)-N-метилацетамид (19, 25); 1-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-N-метилазетидин-3-амин (20, 23); 2-((1-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)азетидин-3-ил)(метил)амино)-N,N-диметилацетамид (21); 2-((1-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)азетидин-3-ил)амино)-N,N-диметилацетамид (22, 26); 1-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-N-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)азетидин-3-амин (24); 2-(диметиламино)-N-(1-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)азетидин-3-ил)-N-метилацетамид (28); 1-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)азетидин-3-амин (29); 1-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-N-((3-метилоксетан-3-ил)метил)азетидин-3-амин (30); 1-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-N-метилазетидин-3-амин (31); 1-(3-изопропил-2-(1-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-1Н-

6-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклогексил)-2-гиа-6-азаспиро[3.3]гептан-2,2-диоксид (248); 5-(3-изопропил-5-(4-(метил(оксетан-3-ил)амино)циклогексил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1Н)-он (249, 254); 5-(3-изопропил-5-(4-(метил(оксетан-3-ил)амино)циклогексил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он (250); 6-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклогексил)-2-гиа-6-азаспиро[3.3]гептан-2,2-диоксид (253); 6-(4-(3-изопропил-2-(1-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклогексил)-2-гиа-6-азаспиро[3.3]гептан-2,2-диоксид (255-256); 2-((4-(3-изопропил-2-(1-(2-(метилсульфонил)этил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклогексил)амино)-N,N-диметилацетамид (257, 261); 6-(4-(3-изопропил-2-(1-(2-(метилсульфонил)этил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклогексил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан (258); 4-(3-изопропил-2-(1-(2-(метилсульфонил)этил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-N-((1-(метилсульфонил)циклопропил)метил)циклогексан-1-амин (259, 262); 4-(3-изопропил-2-(1-(2-(метилсульфонил)этил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклогексан-1-ол (260); 2-(3-(3-изопропил-5-(4-(метиламино)циклогексил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-1-ил)ацетонитрил (263, 270); 4-(3-изопропил-2-(1-(2-(метилсульфонил)этил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-N-метилциклогексан-1-амин (264, 269); N-(4-(3-изопропил-2-(1-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклогексил)тетрагидро-2Н-пиран-4-амин (265, 267); N-(4-(3-изопропил-2-(1-(2-(метилсульфонил)этил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклогексил)тетрагидро-2Н-пиран-4-амин (266, 271); 2-(3-(3-изопропил-5-(4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)циклогексил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-1-ил)ацетонитрил (268, 274); 2-((4-(2-(1-(цианометил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклогексил)амино)-N,N-диметилацетамид (272, 276); 2-(3-(3-изопропил-5-(4-((метилсульфонил)этил)амино)циклогексил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-1-ил)ацетонитрил (273, 275); 2-((4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклогексил)(оксетан-3-ил)амино)ацетонитрил (277); 4-(3-изопропил-2-(1-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-N-(2-метил-2-(метилсульфонил)пропил)циклогексан-1-амин (278, 285); N-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклогексил)оксетан-3-амин (279, 284); 2-((4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклогексил)амино)-N,N-диметилацетамид (280); 6-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклогексил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан (281, 288); N-(4-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклогексил)оксетан-3-амин (282, 287); 6-(4-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклогексил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан (283, 286); N-(4-(2-(1-этил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклогексил)тетрагидро-2Н-пиран-4-амин (289); 6-(4-(2-(1-этил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклогексил)амино)-N,N-диметилацетамид (291); N-(4-(2-(1-этил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклогексил)тетрагидро-2Н-пиран-4-амин (292); 4-(2-(1-этил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклогексан-1-ол (293); 2-(3-(3-изопропил-5-(4-(метиламино)циклогексил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-1-ил)этан-1-ол (295, 299); 4-(3-изопропил-2-(7-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-N-метилциклогексан-1-амин (296, 301); 4-(3-изопропил-2-(5-метил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-N-метилциклогексан-1-амин (297, 300); 4-(3-изопропил-2-(1-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-N-метилциклогексан-1-амин (302); 2-((4-(3-изопропил-2-(7-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклогексил)амино)-N,N-диметилацетамид (303); 4-(3-изопропил-2-(7-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-N-(2-(метилсульфонил)этил)циклогексан-1-амин (304); N-(4-(3-изопропил-2-(7-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклогексил)тетрагидро-2Н-пиран-4-амин (305); (6-(5-(4-((4-фторбензил)(метил)амино)циклогексил)-3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)метанол (306); (6-(3-изопропил-5-(4-((3,3,3-трифторпропил)амино)циклогексил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)метанол (307, 308); N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-6-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклогексил)оксетан-3-амин (309, 316); N-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-6-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-N-((3-метилоксетан-3-ил)метил)циклогексан-1-амин (312, 315); N-этил-4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-6-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)-N-метилциклогексан-1-амин (313); 1-((4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-6-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)циклогексил)амино)-2-метилпропан-2-ол (314, 321); 6-(4-(3-изопропил-2-(8-

b)пиридин-5-ил)циклогексил]-1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан (1074); 6-[4-(2-{7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил}-3-(пропан-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)циклогексил]-1λ⁶-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-1,1-дион (1076) и N-метил-4-(2-{7-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-3-(пропан-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)циклогексан-1-амин (1078).

12. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания, выбранного из аутоиммунного заболевания или хронического воспалительного заболевания, содержащая соединение по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

13. Применение соединения по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболевания, выбранного из аутоиммунного заболевания или хронического воспалительного заболевания.

14. Применение по п.13, причем указанное аутоиммунное заболевание или хроническое воспалительное заболевание выбрано из системной красной волчанки (SLE), ревматоидного артрита, рассеянного склероза (MS) и синдрома Шегрена.

15. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболевания, выбранного из аутоиммунного заболевания или хронического воспалительного заболевания, где указанное соединение выбрано из

