

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 043978

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.07.12

(51) Int. Cl. C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) Номер заявки
202092449

(22) Дата подачи заявки
2019.04.29

(54) ИНГИБИТОРЫ Bcl-2

(31) PCT/CN2018/085217;
PCT/CN2018/107134

(56) CN-A-102448959
CN-A-103562202
CN-A-102947283
CN-A-103237797
US-A1-2002055631

(32) 2018.04.29; 2018.09.21

(33) CN

(43) 2021.03.29

(86) PCT/CN2019/085001

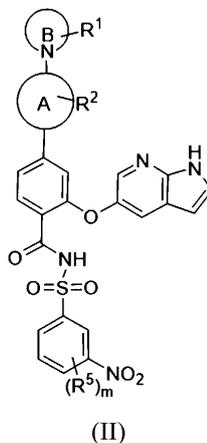
(87) WO 2019/210828 2019.11.07

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БЕЙДЖИН, ЛТД. (КУ)

(72) Изобретатель:
Го Юньхан, Сюэ Хай, Ван Чживэй,
Сунь Ханьцзы (CN)

(74) Представитель:
Харин А.В., Стойко Г.В., Буре Н.Н.
(RU)

(57) В изобретении рассмотрены соединения формулы (II) для ингибирования Bcl-2 и лечения заболевания, ассоциированного с нежелательной активностью bcl-2 (заболевания, связанные с Bcl-2), способ применения соединений, раскрытых в данном изобретении, для лечения заболеваний, связанных с нарушением регуляции апоптоза, включающих рак, и лечения аутоиммунного заболевания, и фармацевтическая композиция, содержащая данное соединение.



043978 B1

043978 B1

По заявке на настоящий патент испрашивается приоритет в соответствии с международной патентной заявкой № PCT/CN2018/085217, поданной 29 апреля 2018 г., и PCT/CN2018/107134, поданной 21 сентября 2018 г., содержание которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (II) для ингибирования Bcl-2 и лечения заболевания, связанного с нежелательной активностью bcl-2 (заболевания, связанные с Bcl-2), способу применения соединений, раскрытых в настоящем документе, для лечения заболеваний, связанных с нарушением регуляции апоптоза, включая нейродегенеративные состояния, например, болезнь Альцгеймера, и пролиферативные заболевания, например, раковые заболевания, аутоиммунные заболевания и протромботические состояния, и фармацевтической композиции для ингибирования активности Bcl-2, содержащей их.

Предшествующий уровень техники

В многоклеточных организмах происходит запрограммированная гибель клеток или апоптоз с целью избавления от поврежденных или нежелательных клеток, что имеет решающее значение для гомеостаза нормальной ткани (Вг. J. Cancer 1972, 26, 239). Однако апоптоз с нарушенной регуляцией вовлечен в широкий спектр заболеваний. Избыточный апоптоз вызывает атрофию, в то время как недостаток приводит к неконтролируемой клеточной пролиферации, такой как рак (Cell 2011, 144, 646). Устойчивость к апоптогической гибели клеток является признаком ракового заболевания и способствует устойчивости к химическому воздействию (Nat Med. 2004, 10, 789-799). При раковом заболевании обычно изменяются несколько ключевых путей, контролирующих апоптоз. Некоторые факторы, такие как рецепторы Fas и каспазы, способствуют апоптозу, в то время как некоторые члены семейства белков В-клеточной лимфомы-2 (Bcl-2) ингибируют апоптоз. Отрицательная регуляция апоптоза подавляет сигнальные пути гибели клеток, что помогает опухолям избежать гибели клеток и развивает устойчивость к лекарственным препаратам.

Существует два различных пути апоптоза, включающих внешний путь и внутренний путь. Внешний путь активируется в ответ на связывание лигандов, индуцирующих гибель, с рецепторами смерти на клеточной поверхности (Nat Rev Drug Discov. 2017 16, 273-284). Семейство генов В-клеточной лимфомы-2 (BCL-2), группа белков, гомологичных белку Bcl-2, кодирует более 20 белков, которые регулируют внутренний путь апоптоза. Белки семейства Bcl-2 характеризуются наличием по меньшей мере одного из четырех консервативных Bcl-2-подобных доменов (BH) (BH1, BH2, BH3 и BH4) (Nat. Rev. Cancer 2008, 8, 121, Mol. Cell 2010, 37, 299, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2014, 15, 49). Белки семейства Bcl-2, состоящие из проапоптотических и антиапоптотических молекул, можно разделить на следующие три подсемейства в соответствии с гомологией последовательности в четырех доменах BH: (1) подсемейство обладает гомологией последовательности во всех четырех доменах BH, например Bcl-2, Bcl-XL и Bcl-w, являющиеся антиапоптотическими, (2) подсемейство обладает гомологией последовательности в BH1, BH2 и BH4, например Bax и Bak, являющиеся проапоптотическими, (3) подсемейство обладает гомологией последовательности только в BH3, например Bik, Bid и HRK, являющиеся проапоптотическими. Одной из уникальных особенностей белков семейства Bcl-2 является гетеродимеризация антиапоптотических и проапоптотических белков, которая, как считается, ингибирует биологическую активность их партнеров. Такая гетеродимеризация опосредована вставкой участка BH3 проапоптотического белка в гидрофобную щель, состоящую из BH1, BH2 и BH3 антиапоптотического белка. В дополнение к BH1 и BH2, домен BH4 необходим для антиапоптотической активности. Напротив, домен BH3 необходим и сам по себе достаточен для проапоптотической активности.

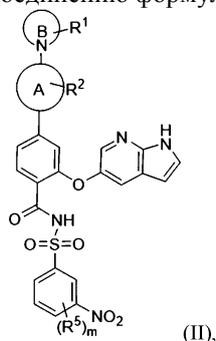
Подобно зависимости от онкогенов, при которой опухолевые клетки полагаются на единственный доминантный ген для выживания, опухолевые клетки также могут стать зависимыми от Bcl-2 для выживания. Сверхэкспрессия Bcl-2 часто обнаруживается при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ), остром лимфоцитарном лейкозе (ОЛЛ), рецидивной/рефрактерной форме хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), фолликулярной лимфоме (ФЛ), неходжкинской лимфоме (НХЛ) и солидных опухолях, таких как рак поджелудочной железы, предстательной железы, молочной железы, мелкоклеточный и немелкоклеточный рак легкого (Cancer 2001, 92, 1122-1129, Cancer Biol. 2003, 13: 115-23, Curr. Cancer Drug Targets 2008, 8, 207-222, Cancers 2011, 3, 1527-1549). Нарушение регуляции апоптотических путей также вовлечено в патологию других серьезных заболеваний, таких как нейродегенеративные состояния (усиление апоптоза), например, болезнь Альцгеймера, и пролиферативные заболевания (подавление апоптоза), например, раковые, аутоиммунные заболевания и протромботические состояния. Целый ряд низкомолекулярных BH3-миметиков, нацеленных на Bcl-2 или Bcl-xL, был описан в уровне техники (Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery, 2008, 3, 20-30, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2016, 26, 2105-2114, Nature Reviews Drug Discovery 2017, 16, 273-284, WO 2002024636, WO 2005049593, WO 2006127364, WO 2006023778, WO 2007040650, WO 2008030836, WO 2009152082, WO 2009036051, WO 2010065824, WO 2010065865, WO 2010083441, WO 2010083442, WO 2010067067, WO 2011029842, WO 2011068561, WO 2011119345, WO 2011149492, WO 2011150016, WO 2012058392, WO 2012017251, WO 2012162365, WO 2012103059, WO 2013053045, WO 2013185202, WO 2013096060, WO 2013096059, WO 2013096055, WO 2013096051, WO 2013096049, US 2011312969, WO 2014158528, WO 2014113413, WO 2018027097, WO

2018041248, WO 2018009444, CN106749233, CN106565706). Некоторые из низкомолекулярных ингибиторов Bcl-2 были исследованы на различных стадиях разработки лекарственных средств: Bcl-2/Bcl-xL ингибитор АВТ-263 (Навитоклак, WO 2009155386) показал многообещающую клиническую активность при лимфоидных злокачественных новообразованиях, таких как хронический лимфоцитарный лейкоз. Однако его эффективность в этих условиях ограничена гибелью тромбоцитов и сопутствующей тромбоцитопенией, вызванной ингибированием Bcl-xL (Lancet Oncol. 2010, 11, 1149, J. Clin. Oncol. 2011, 29, 909, J. Clin. Oncol. 2012, 30, 488). Было разработано новое поколение селективного ингибитора BCL-2 Венетоклак (АВТ-199/GDC-0199), который продемонстрировал высокую активность при данных раковых заболеваниях, но также сохранил тромбоциты (Journal of Hematology & Oncology 2015, 8, 129, Clinical Advances in Hematology & Oncology 2017, 15, 210). S55746 (также известный как BCL201), APG-101, APG-1252 находятся на стадии клинических испытаний. В настоящее время Венетоклак (ранее АВТ-199) представляет собой единственный селективный ингибитор Bcl-2, одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США для лечения пациентов с рецидивной или рефрактерной формой хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) с делецией 17p. Однако недавно была идентифицирована новая мутация Gly101Val в BCL2 после того, как пациенты получали лечение ингибитором Bcl-2 Венетоклаксом (АВТ-199) в течение 19-42 месяцев (Cancer Discov. 2019, 9, 342-353). Эта мутация резко снижает связывающую способность Bcl-2 с Венетоклаксом (АВТ-199) приблизительно в 180 раз в клеточном анализе.

Таким образом, существует потребность в новых малых молекулах, которые селективно ингибируют белки Bcl-2 для лечения заболеваний, связанных с нарушением регуляции апоптоза, таких как раковые заболевания, аутоиммунные заболевания и протромботические состояния. Неожиданно авторами настоящего изобретения было обнаружено, что некоторые соединения, раскрытые в настоящем документе, демонстрируют не только гораздо более высокую эффективность и селективность, но также гораздо более низкое ингибирование CYP2C9, что указывает на потенциально лучшую эффективность и более низкий потенциальный риск межлекарственного взаимодействия (МЛВ). Кроме того, авторами настоящего изобретения было обнаружено, что соединения, раскрытые в настоящем документе, проявляют ингибирующую активность как в отношении Bcl-2 дикого типа, так и в отношении мутантного типа Bcl-2 G101V, что позволяет предположить тип новых потенциальных ингибиторов Bcl-2, не вызывающих опасений в отношении устойчивости.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (II)



или его фармацевтически приемлемой соли,

где кольцо А представляет собой фенильное кольцо, представляющее собой 1,4-фенилен, или 5-12-членный спирогетероцикл, содержащий один или два гетероатома, выбранных из азота, серы и кислорода в качестве членов кольца,

R^2 в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена или $-C_{1-8}$ алкила, необязательно замещенного галогеном,

кольцо В представляет собой моноциклический 4-9-членный гетероцикл, содержащий один атом азота в качестве члена кольца, или моноциклический 4-9-членный гетероцикл, содержащий один атом азота и один дополнительный гетероатом, выбранный из группы, состоящей из гетероатомов NH, O, S, SO или SO_2 в качестве членов кольца, причем указанное кольцо В является N-связанным с кольцом А,

R^1 в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-8}$ алкенила, $-C_{2-8}$ алкинила, циклоалкила, арила или гетероарила, где каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-8}$ алкенила, $-C_{2-8}$ алкинила, циклоалкила, арила или гетероарила независимо необязательно замещен от 1 до 4 заместителями R^{1d} ,

R^{1d} в каждом случае независимо представляет собой галоген, $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, $-OR^{Ba}$, $-NR^{Ba}R^{Bb}$ или $-NR^{Ba}SO_2R^{Bb}$, где каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-8}$ алкенила, $-C_{2-8}$ алкинила, циклоалкила, гетероцикла, арила или гетероарила независимо необязательно замещен от 1 до 4 заместителями R^{Bd} ,

R^{Ba} и R^{Bb} каждый независимо представляет собой водород, $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил

или арил, где каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-8}$ алкенила, $-C_{2-8}$ алкинила или арила необязательно замещен $-NH_2$ или $-N(C_{1-6}$ алкилом) $_2$,

R^{Bd} в каждом случае независимо представляет собой галоген, оксо, $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил или циклоалкил, где каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-8}$ алкенила, $-C_{2-8}$ алкинила или циклоалкила необязательно замещен галогеном, гидроксидом или $-C_{1-8}$ алкиокси,

R^5 представляет собой $-L^5-CyC$,

где L^5 представляет собой прямую связь, $-(CR^aR^b)_t-$ или $-NR^a-$, где t представляет собой число от 1 до 4, и один фрагмент CR^aR^b в $-(CR^aR^b)_t-$ заменен O, S или NR^a ,

CyC представляет собой циклоалкил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями R^{5a} ,

R^{5a} в каждом случае независимо выбран из галогена, оксо, $-OR^{5b}$, $-SR^{5b}$, $-COR^{5b}$, $-SO_2R^{5b}$, $-C(=O)OR^{5b}$, $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-8}$ алкенила, $-C_{2-8}$ алкинила или гетероцикла,

где R^{5b} представляет собой водород, или $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{2-8}$ алкенил, или $-C_{2-8}$ алкинил,

m представляет собой целое число 1,

R^a и R^b в каждом случае независимо представляют собой водород или $-C_{1-8}$ алкил, и

где указанный циклоалкил относится к углеводородной группе, выбранной из насыщенных циклических углеводородных групп, включающей моноциклические и полициклические группы, и содержит от 3 до 12 атомов углерода;

указанный арил относится к фенилу или нафтилу;

указанный гетероарил относится к группе, выбранной из:

5-, 6- или 7-членных ароматических моноциклических колец, содержащих от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода, при этом остальные атомы кольца представляют собой углерод;

8-12-членных бициклических колец, содержащих от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода, при этом остальные атомы кольца представляют собой углерод, и где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, и по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце, и

11-14-членных трициклических колец, содержащих от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода, при этом остальные атомы кольца представляют собой углерод, и где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, и по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце;

указанный гетероцикл, в дополнение к гетероциклилу в определениях кольца A и кольца B, относится к неароматической 4-20-членной гетероциклической группе, содержащей один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из гетероатомов NH, O, S, SO или SO₂ в качестве членов кольца, при этом остальные члены кольца представляют собой углерод.

В одном варианте осуществления гетероцикл относится к 4-9-членным моноциклическим гетероциклическим, 5-14-членным мостиковым гетероциклическим, 5-20-членным спирогетероциклическим и 5-20-членным конденсированным гетероциклическим группам.

В одном варианте осуществления полициклическая группа представляет собой бициклическую или трициклическую группу.

В одном варианте осуществления R^a и R^b в каждом случае независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил, предпочтительно водород или метил.

В одном варианте осуществления R^2 представляет собой водород, галоген (например F, Cl или Br) или C_{1-6} алкил (например метил), необязательно замещенный галогеном (например F, Cl или Br).

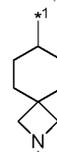
В предпочтительном варианте осуществления кольцо A представляет собой 1,4-фенилен.

В предпочтительном варианте осуществления кольцо A выбрано из 5-12-членного спирогетероцикла, содержащего один или два гетероатома, выбранных из азота, серы и кислорода в качестве членов кольца.

В более предпочтительном варианте осуществления кольцо A представляет собой 4-членный/4-членный, 3-членный/5-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/5-членный или 5-членный/6-членный моноспирогетероцикл, содержащий один или два атома азота или кислорода в качестве членов кольца. В частности, кольцо A представляет собой 4-членный/4-членный или 4-членный/6-членный моноспирогетероцикл, содержащий один атом азота в качестве члена кольца. Бо-



(7-азаспиро[3.5]нонан-2,7-диил),



(2-

лее конкретно, кольцо A представляет собой



азаспиро[3.5]нонан-2,7-диил), ¹₂ (3-азаспиро[5.5]ундекан-3,9-диил) или ¹₂ (2-азаспиро[3.3]гептан-2,6-диил),

где *1 относится к положению, присоединенному к кольцу В, и **2 относится к положению, присоединенному к фенильному кольцу.

В одном варианте осуществления моноциклический гетероцикл представляет собой моноциклический 4-9-членный гетероцикл, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из гетероатомов NH, O, S, SO или SO₂ в качестве членов кольца.

В одном из вариантов осуществления моноциклический гетероцикл представляет собой моноциклический 4-9-членный гетероцикл, содержащий один атом азота в качестве члена кольца.

В предпочтительном варианте осуществления кольцо В представляет собой пирролидин-1-ил, замещенный R¹.

В одном из вариантов осуществления R¹ представляет собой фенильную группу.

В более предпочтительном варианте осуществления кольцо В представляет собой азиридин-1-ил, азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, азепан-1-ил или азокан-1-ил, который замещен фенильной группой в положении 2, и указанная фенильная группа в положении 2 необязательно замещена R^{1d}, который является таким, как определено в формуле (II).

В одном из аспектов указанного варианта осуществления R в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из -C₁₋₈алкила, -C₂₋₈алкенила, -C₂₋₈алкинила, циклоалкила, арила или гетероарила, где указанный -C₁₋₈алкил, -C₂₋₈алкенил, -C₂₋₈алкинил, циклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен от 1 до 4 заместителями R^{1d}, где R^{1d} представляет собой галоген или -OR^{Ba}, где R^{Ba} представляет собой водород или -C₁₋₈алкил. В другом аспекте R¹ представляет собой гетероарил, предпочтительно фуранил, более предпочтительно фуран-3-ил. В некоторых вариантах осуществления R¹ замещен в положении 2 моноциклического гетероцикла.

В одном аспекте указанного варианта осуществления R^{1d}, когда он замещен на фенильной группе в положении 2 кольца В (включая азиридин-1-ил, азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, азепан-1-ил или азокан-1-ил, предпочтительно группа пирролидин-1-ил), независимо представляет собой галоген, -C₁₋₈алкил, -C₂₋₈алкенил, -C₂₋₈алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, -OR^{Ba}, -NR^{Ba}R^{Bb} или -NR^{Ba}SO₂R^{Bb}, где каждый из указанных -C₁₋₈алкила, -C₂₋₈алкенила, -C₂₋₈алкинила, циклоалкила, гетероцикла, арила или гетероарила независимо необязательно замещен от 1 до 4 заместителями R^{Bd}, которые являются такими, как определено в формуле (II), предпочтительно 1 или 2 заместителями R^{Bd}, которые являются такими, как определено в формуле (II). В другом аспекте один R^{1d} находится в положении 2 фенильного кольца в положении 2 кольца В.

В одном аспекте -C₁₋₈алкил в качестве R^{1d} дополнительно необязательно замещен от 1 до 4 заместителями R^{Bd}, которые представляют собой галоген или циклоалкил (например, C₃₋₈циклоалкил, предпочтительно циклопропил). В частности, R^{1d} представляет собой -C₁₋₈алкил, выбранный из метила, этила, изопропила, пропила, трет-бутила и изобутила, необязательно замещенный R^{Bd}. В другом аспекте две металлические группы находятся в положении 2 фенильного кольца в положении 2 кольца В.

В одном аспекте, циклоалкил в качестве R^{1d} дополнительно необязательно замещен от 1 до 4 заместителями R^{Bd}, которые представляют собой галоген, C₂₋₈алкинил (предпочтительно этинил) или -C₁₋₈алкил, необязательно замещенный галогеном (предпочтительно CF₃). В частности, R^{1d} представляет собой C₃₋₈циклоалкил, выбранный из циклопропила, циклобутила, циклопентила или циклогексила, необязательно замещенный R^{Bd}. В другом аспекте один циклопропил находится в положении 2 фенильного кольца в положении 2 кольца В.

В одном аспекте -C₂₋₈алкенил в качестве R^{1d} представляет собой проп-1-ен-2-ил.

В одном аспекте -C₂₋₈алкинил в качестве R^{1d} представляет собой этинил.

В одном аспекте R^{1d} представляет собой арил, который представляет собой фенил.

В одном аспекте, R^{1d} представляет собой гетероцикл, который представляет собой моноциклические 4-9-членные гетероциклические группы, содержащие один или два гетероатома, выбранных из азота, или кислорода, или серы в качестве члена кольца, предпочтительно моноциклический 4-6-членный гетероцикл, содержащий один атом кислорода в качестве члена кольца, или моноциклический 6-членный гетероцикл, содержащий один или два атома азота в качестве членов кольца.

В одном аспекте R^{1d} представляет собой гетероарил, предпочтительно тиофенил или фуранил.

В одном варианте осуществления кольцо В представляет собой пирролидин-1-ил, замещенный нафтильной группой, предпочтительно замещенный нафтилом в положении 2.

В одном варианте осуществления кольцо В представляет собой пирролидин-1-ил, замещенный гетероарильной группой, предпочтительно замещенный гетероарильной группой в положении 2. В одном аспекте указанный гетероарил представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гете-

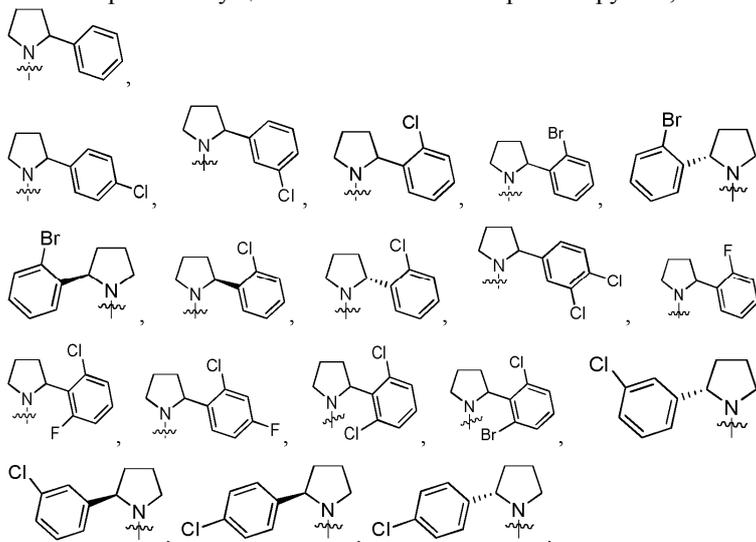
роатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Предпочтительно указанный гетероарил представляет собой пиридинил, фуранил, тиофенил или пирозолил. В другом аспекте гетероарил необязательно замещен галогеном или C_{3-8} циклоалкилом (предпочтительно циклопропил).

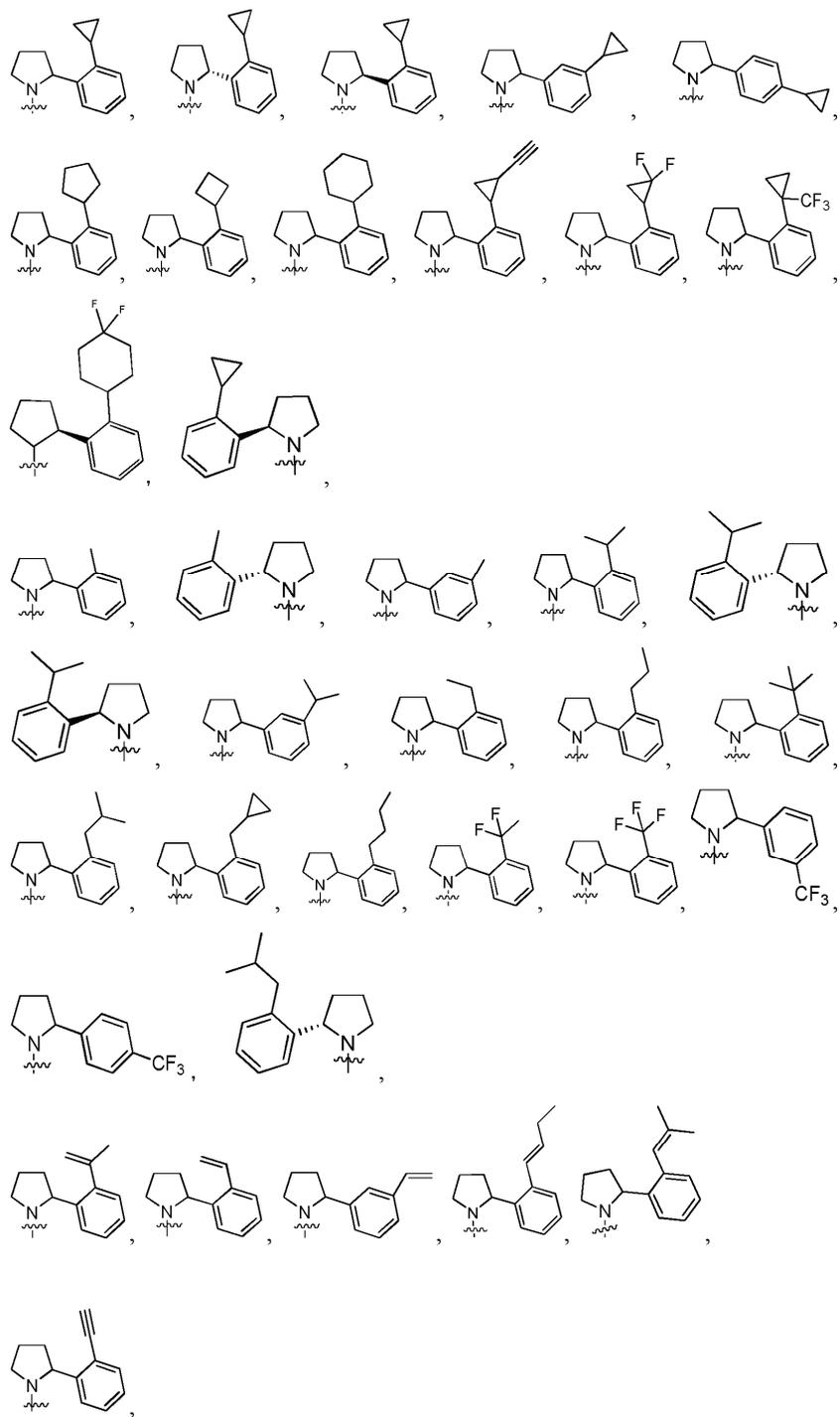
В одном варианте осуществления кольцо В представляет собой пирролидин-1-ил, замещенный $-C_{1-8}$ алкилом, $-C_{2-8}$ алкенилом или $-C_{2-8}$ алкинилом, предпочтительно замещенный $-C_{1-8}$ алкилом, $-C_{2-8}$ алкенилом или $-C_{2-8}$ алкинилом в положении 2, где каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-8}$ алкенила или $-C_{2-8}$ алкинила незамещен или замещен фенильной группой, при этом указанная фенильная группа необязательно замещена галогеном или C_{3-8} циклоалкилом (предпочтительно циклопропил). В предпочтительном аспекте кольцо В представляет собой пирролидин-1-ил, замещенный метилом, этенилом или этинилом, каждый из которых необязательно замещен фенильной группой, необязательно замещенной, как указано выше.

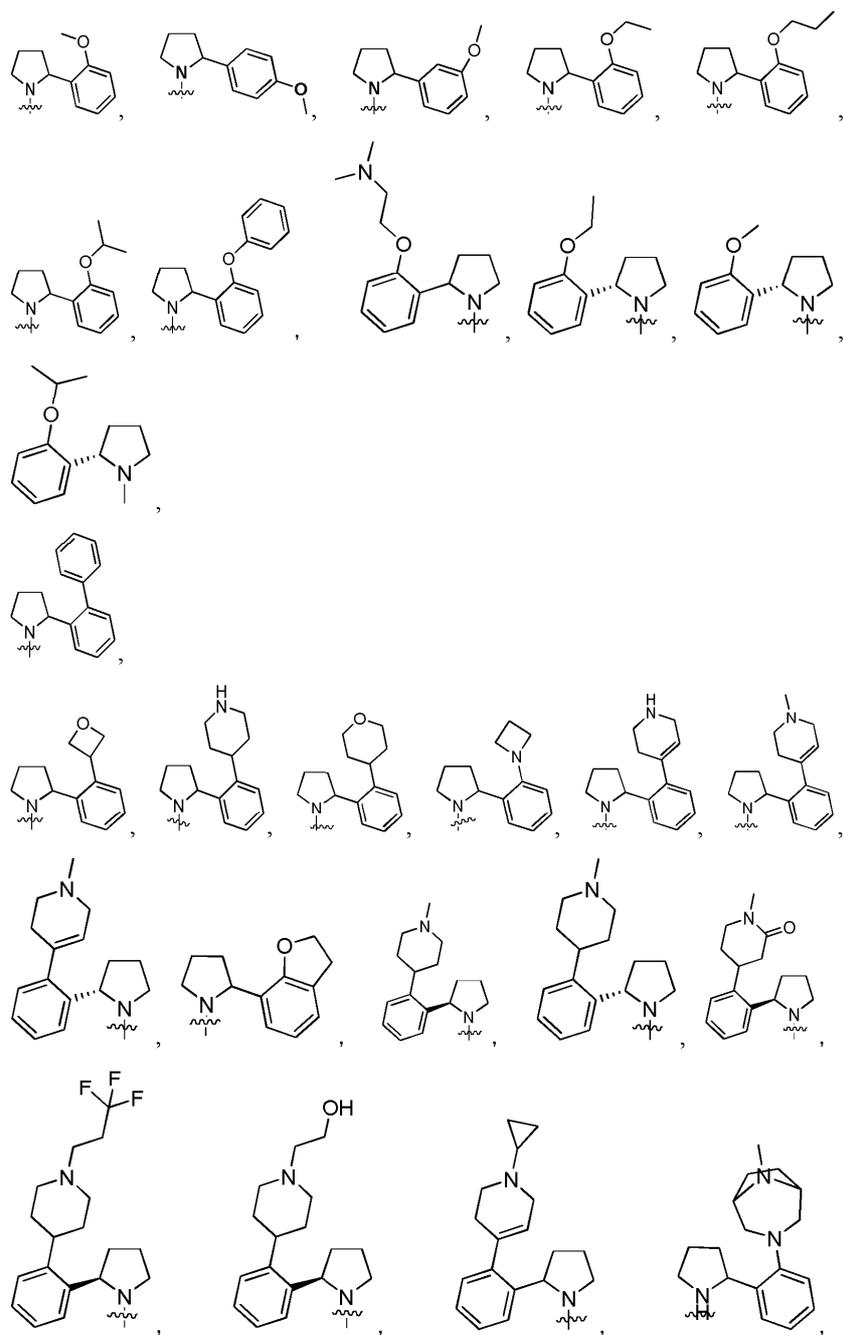
В предпочтительном варианте осуществления кольцо В представляет собой пирролидин-1-ил, замещенный R^1 , которые являются такими, как определено в формуле (II).

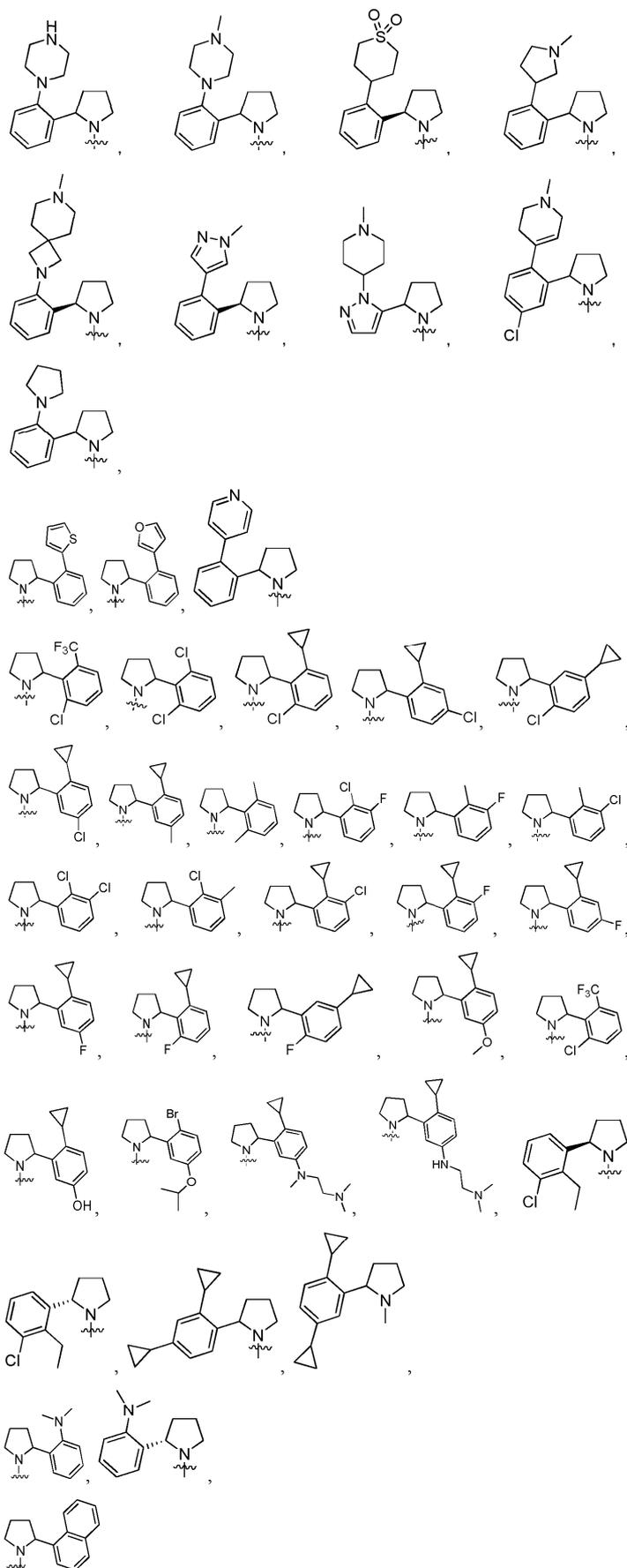


В предпочтительном варианте осуществления выбран из группы, состоящей из:









В одном предпочтительном варианте осуществления кольцо В представляет собой 2-замещенную пирролидин-1-ильную группу, кольцо А представляет собой 1,4-фениленовое кольцо или 5-12-членный спирогетероцикл, содержащий один или два гетероатома, выбранных из азота, серы и кислорода в ка-

честве членов кольца, предпочтительно 5-12-членный спирогетероцикл, содержащий один или два атома азота в качестве члена кольца, более предпочтительно 4-членный/4-членный, 3-членный/5-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/5-членный или 5-членный/6-членный моноспирогетероцикл, содержащий один или два атома азота или кислорода в качестве членов кольца, наиболее предпочтительно кольцо А представляет собой 7-азаспиро[3.5]нонан-2,7-диил, 2-азаспиро[3.5]нонан-2,7-диил, 3-азаспиро[5.5]ундекан-3,9-диил или 2-азаспиро[3.3]гептан-2,6-диил. В более предпочтительном варианте осуществления кольцо В представляет собой 2-(замещенный фенил)пирролидин-1-ильную группу, кольцо А представляет собой 1,4-фениленовое кольцо или 5-12-членный спирогетероцикл, содержащий один или два гетероатома, выбранных из азота, серы и кислорода в качестве членов кольца, предпочтительно 5-12-членный спирогетероцикл, содержащий один или два атома азота в качестве членов кольца, более предпочтительно 4-членный/4-членный, 3-членный/5-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/5-членный или 5-членный/6-членный моноспирогетероцикл, содержащий один или два атома азота или кислорода в качестве членов кольца, наиболее предпочтительно кольцо А представляет собой 7-азаспиро[3.5]нонан-2,7-диил, 2-азаспиро[3.5]нонан-2,7-диил, 3-азаспиро[5.5]ундекан-3,9-диил или 2-азаспиро[3.3]гептан-2,6-диил. В еще более предпочтительном варианте осуществления кольцо В представляет собой группу 2-(2-замещенный фенил)пирролидин-1-ил или группу 2-(3-замещенный фенил)пирролидин-1-ил, кольцо А представляет собой 1,4-фениленовое кольцо или 7-азаспиро[3.5]нонан-2,7-диил, 2-азаспиро[3.5]нонан-2,7-диил, 3-азаспиро[5.5]ундекан-3,9-диил или 2-азаспиро[3.3]гептан-2,6-диил, где фенильная группа в положении 2 пирролидин-1-ила замещена от 1 до 4 заместителями R^{1d} , которые являются такими, как определено в формуле (II). В альтернативном предпочтительном варианте осуществления кольцо В представляет собой группу 2-(2-замещенный фенил)пирролидин-1-ил или группу 2-(3-замещенный фенил)пирролидин-1-ил, кольцо А представляет собой 1,4-циклогексеновое кольцо, или 1,4-циклогекс-3-енил, или 1,4-циклогекс-2-енил, или 1,4-циклогекс-1-енил, или 7-азаспиро[3.5]нонан-2,7-диил, 2-азаспиро[3.5]нонан-2,7-диил, 3-азаспиро[5.5]ундекан-3,9-диил или 2-азаспиро[3.3]гептан-2,6-диил, где фенильная группа в положении 2 пирролидин-1-ила замещена от 1 до 4 заместителями R^{1d} , которые являются такими, как определено в формуле (II). В одном варианте осуществления один заместитель R^{1d} замещен в положении 2 фенильной группы в положении 2 пирролидин-1-ила.

В одном варианте осуществления m равно 1.

В одном варианте осуществления L представляет собой прямую связь, $-(CR^aR^b)_l-$ или $-NR^a-$, где l представляет собой число от 1 до 4, и один фрагмент CR^aR^b в $-(CR^aR^b)_l-$ заменен O или NR^a , где R^a и R^b являются такими, как определено в формуле (II).

В предпочтительном варианте осуществления L представляет собой прямую связь, $-(CR^aR^b)_{1,4-}$, $-O-(CR^aR^b)_{1,3-}$, $-NH-(CR^aR^b)_{1,3}$ или $-NH-$, где R^a и R^b являются такими, как определено в формуле (II), так что фрагмент $-L^5-CyC$ представляет собой CyC , $-(CR^aR^b)_{1,4}-CyC$, $-O-(CR^aR^b)_{1,3}-CyC$, $-NH-(CR^aR^b)_{1,3}-CyC$ или $-NH-CyC$ соответственно. Более предпочтительно, L представляет собой прямую связь, $-(CH_2)_{1,4-}$, $-O-(CH_2)_{1,3-}$, $-NH-(CR^aR^b)-(CH_2)_2-$ или $-NH-$, так что фрагмент $-L^5-CyC$ представляет собой CyC , $-(CH_2)_{1,4}-CyC$, $-O-(CH_2)_{1,3}-CyC$, $-NH-(CR^aR^b)-(CH_2)_2-CyC$ или $-NH-CyC$ соответственно. Более предпочтительно, L представляет собой прямую связь, $-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-NH-CH_2-$ или $-NH-$, так что фрагмент $-L^5-CyC$ представляет собой CyC , $-CH_2-CyC$, $-O-CH_2-CyC$, $-NH-CH_2-CyC$ или $-NH-CyC$ соответственно.

В одном варианте осуществления CyC представляет собой циклоалкил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями R^{5a} ,

R^{5a} независимо выбран из галогена, оксо-, $-OR^{5b}$, $-COR^{5b}$, $-SO_2R^{5b}$, $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-8}$ алкинила или гетероцикла,

где R^{5b} представляет собой водород или $-C_{1-8}$ алкил.

В одном из вариантов осуществления CyC представляет собой циклоалкил,



выбранный из моноциклического C_{3-8} циклоалкила или мостикового циклоалкила (), каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями R^{5a} . Предпочтительно CyC представляет собой циклопентил или циклогексил, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями R^{5a} .

В одном из вариантов осуществления CyC представляет собой гетероцикл, выбранный из:

a) моноциклических 4-9-членных гетероциклических групп, содержащих один гетероатом азота, или кислорода, или серы в качестве члена кольца,

b) моноциклических 4-9-членных гетероциклических групп, содержащих два гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота в качестве членов кольца, и

c) 5-20-членного спирогетероцикла, содержащего один или два гетероатома, выбранных из азота, серы и кислорода в качестве членов кольца,

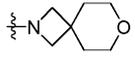
каждый из которых необязательно замещен одним или двумя R^{5a} .

В предпочтительном варианте осуществления CyC представляет собой моноциклические 4-6-

членные гетероциклические группы, содержащие в качестве члена кольца один гетероатом азота, кислорода или серы. Более предпочтительно СуС выбран из оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропирианила, азетидинила, пирролидинила и пиперидинила. Еще более предпочтительно СуС выбран из оксетан-2-ила, оксетан-3-ила, тетрагидрофуран-4-ила, тетрагидрофуран-2-ила, тетрагидрофуран-3-ила, тетрагидропиран-2-ила, тетрагидропиран-3-ила, тетрагидропиран-4-ила, азетидин-3-ила, азетидин-2-ила, пирролидин-2-ила, пирролидин-3-ила, пиперидин-4-ила, пиперидин-2-ила и пиперидин-3-ила.

В предпочтительном варианте СуС представляет собой моноциклическую 6-членную гетероциклическую группу, содержащую два гетероатома, выбранных из кислорода и азота в качестве членов кольца. Более предпочтительно СуС представляет собой диоксанил, морфолино, морфолинил или пиперзинил. Еще более предпочтительно СуС выбран из 1,3-диоксан-2-ил, 1,3-диоксан-4-ил, 1,4-диоксан-2-ил, морфолин-1-ил, морфолин-2-ил или морфолин-3-ил.

В предпочтительном варианте СуС представляет собой 4-членный/4-членный, 3-членный/5-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/5-членный или 5-членный/6-членный моноспирогетероциклический, содержащий один или два атома азота или кислорода в качестве членов кольца.

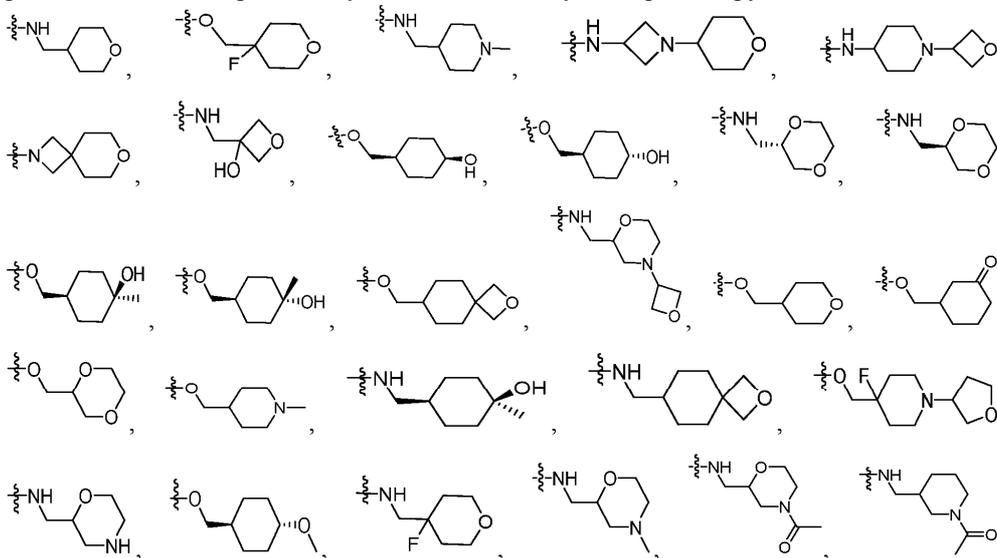
Более предпочтительно СуС представляет собой  (7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил) или  (2-оксаспиро[3.5]нонан-7-ил).

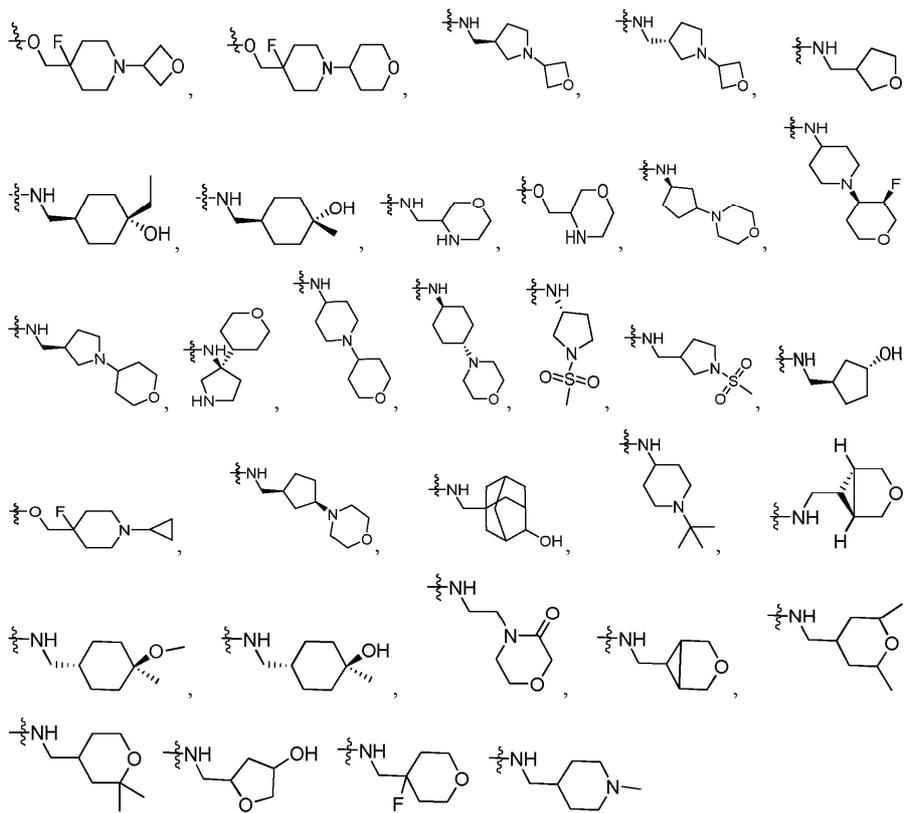
В предпочтительном варианте осуществления R^{5a} независимо выбран из галогена, оксо-, $-OR^{5b}$, $-COR^{5b}$, $-SO_2R^{5b}$, $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-8}$ алкинила или моноциклической 4-9-членной гетероциклической группы, содержащей один или два гетероатома, выбранных из гетероатома азота, или кислорода, или серы в качестве членов кольца. Предпочтительно гетероциклический в качестве R^{5a} представляет собой 4-6-членные гетероциклические группы, содержащие один или два гетероатома, выбранных из гетероатома азота, или кислорода, или серы в качестве членов кольца. Более предпочтительно гетероциклический в качестве R^{5a} представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропирианил, пиперзинил или морфолинил. Еще более предпочтительно гетероциклический в качестве R^{5a} представляет собой оксетан-3-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидро-2H-пиран-4-ил или морфин-4-ил.

В одном из вариантов осуществления R^{5a} представляет собой $-OR^{5b}$ или $-SO_2R^{5b}$, где R^5 представляет собой водород или C_{1-8} алкил, предпочтительно метил.

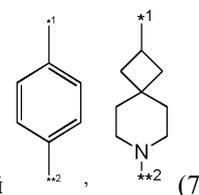
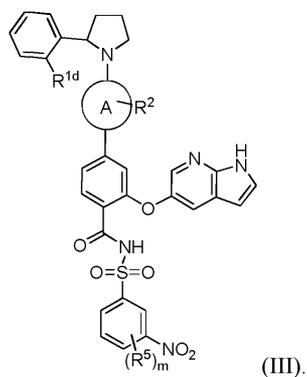
В одном из вариантов осуществления R^{5a} представляет собой $-COR^{5b}$, где R^{5b} представляет собой водород или C_{1-8} алкил.

В предпочтительном варианте осуществления $-L^5$ -СуС выбран из группы, состоящей из:

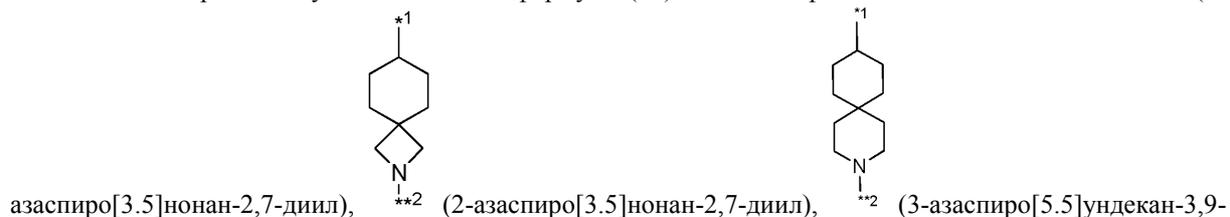




Когда кольцо В представляет собой пирролидин-1-ил, который замещен фенильной группой в положении 2, и указанная фенильная группа в положении 2 (т.е. в орто-положении) необязательно замещена на R^{1d} , который является таким, как определено в формуле (II), соединение имеет следующую формулу (III)

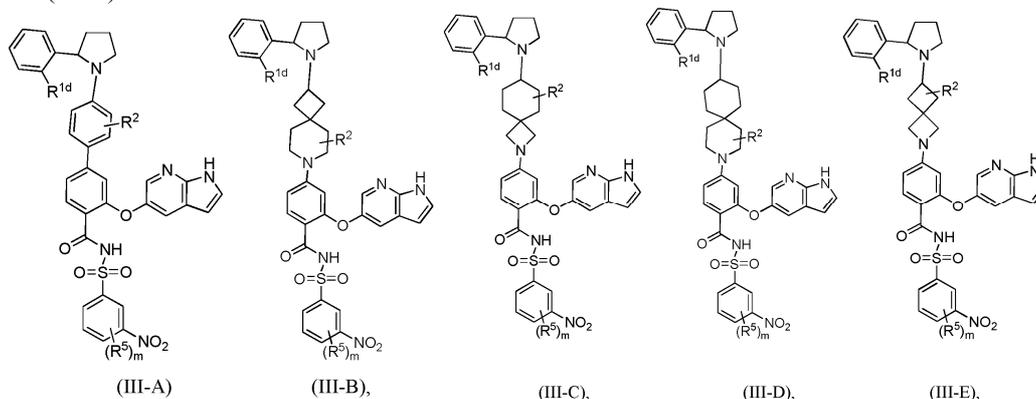


В одном варианте осуществления для формулы (III) кольцо А представляет собой





диил), $**2$ (2-азаспиро[3.3]гептан-2,6-диил, где $*1$ относится к положению, присоединенному к пирролидинильному кольцу, а $**2$ относится к положению, присоединенному к фенильному кольцу, так что соединение формулы (III) может быть представлено следующими подформулами (III-A), (III-B), (III-C), (III-D) или (III-E)



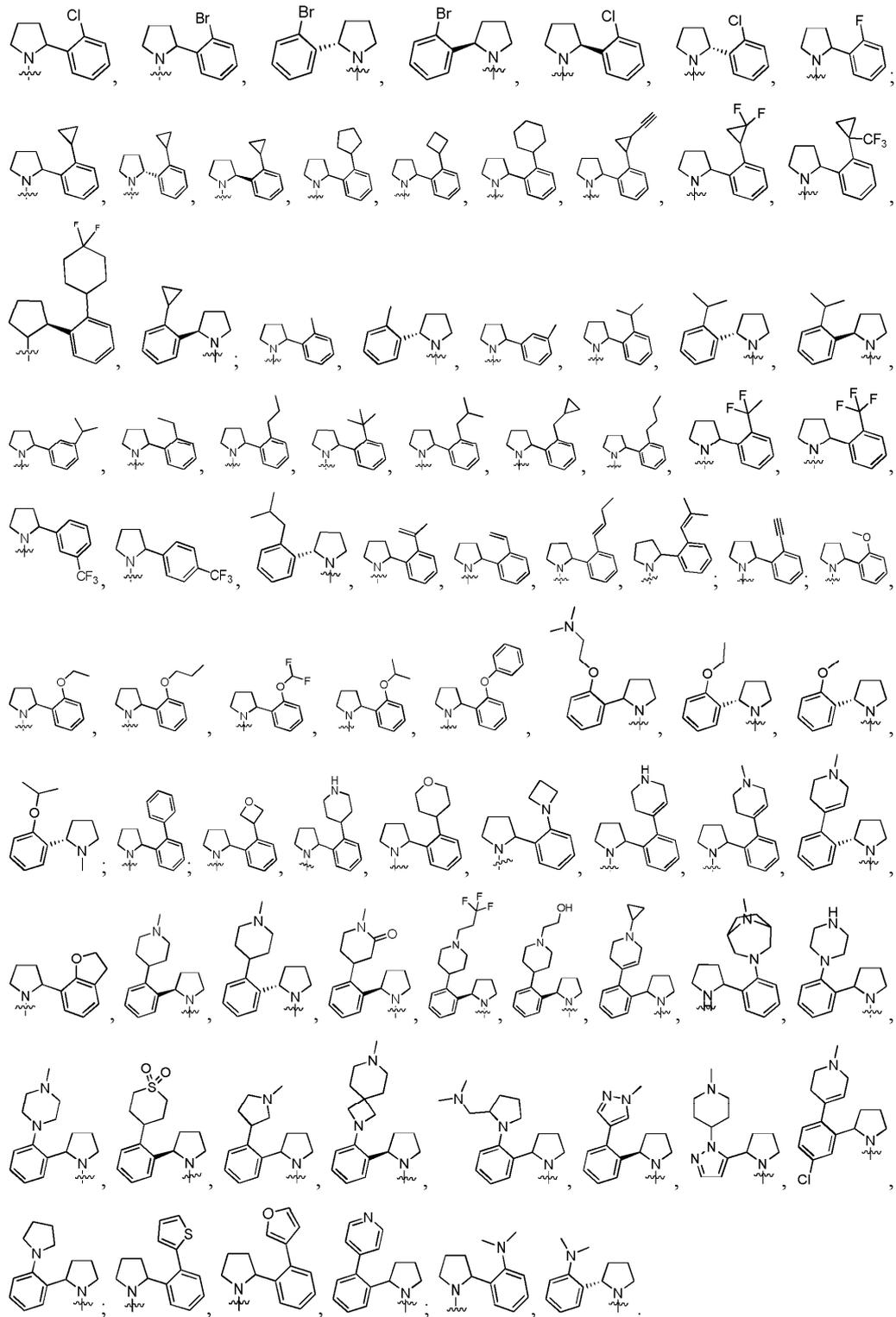
где переменные R^{1d} , R^2 , R^5 и m являются такими, как определено в формуле (II).

В некоторых вариантах осуществления для подформул (II), (III), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D) или (III-E) R^2 представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления для подформул (II), (III), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D) или (III-E) R^{1d} является таким, как определено в формуле (II). Предпочтительно R^{1d} , когда он замещен на фенильной группе в положении 2 кольца В (включая азиридин-1-ил, азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, азепан-1-ил или азокан-1-ил, предпочтительно группу пирролидин-1-ил), независимо представляет собой галоген, $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-OR^{Ba}$, $-NR^{Ba}R^{Bb}$ или $-NR^{Ba}SO_2R^{Bb}$, где каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-8}$ алкенила, $-C_{2-8}$ алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила независимо необязательно замещен от 1 до 4 заместителями R^{Bd} , которые являются такими, как определено в формуле (II), предпочтительно 1 или 2 заместителями R^{Bd} , которые являются такими, как определено в формуле (II). В другом аспекте один R^{1d} находится в положении 2 фенильного кольца в положении 2 кольца В.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления для подформул (II), (III), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D) или (III-E) R^{1d} представляет собой метил, этил, изопропил, пропил или метоксиметил или два метила в положении фенильного кольца, или пропенил, или циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, или этокси или изопропокси, или амино или диметиламино.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления для подформул (III), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D) или (III-E), фрагмент 2-(2-замещенный фенил)пирролидин-1-ил в качестве кольца В выбран из группы, состоящей из:



В некоторых предпочтительных вариантах осуществления для подформул (II), (III), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D) или (III-E) t равно 1, и L представляет собой прямую связь, $-(CR^aR^b)_t-$ или $-NR^a-$, где t представляет собой число от 1 до 4, и один фрагмент CR^aR^b в $-(CR^aR^b)_t-$ заменен O или NR^a , где R^a и R^b являются такими, как определено в формуле (II).

В предпочтительном варианте осуществления L представляет собой прямую связь, $-(CR^aR^b)_{1-4}-$, $-O-(CR^aR^b)_{1-3}-$, $-NH-(CR^aR^b)_{1-3}$ или $-NH-$, где R^a и R^b являются такими, как определено в формуле (II), так что фрагмент $-L^5-CyC$ представляет собой CyC , $-(CR^aR^b)_{1-4}-CyC$, $-O-(CR^aR^b)_{1-3}-CyC$, $-NH-(CR^aR^b)_{1-3}-CyC$ или $-NH-CyC$ соответственно. Более предпочтительно, L^5 представляет собой прямую связь, $-(CH_2)_{1-4}-$, $-O-(CH_2)_{1-3}-$, $-NH-(CR^aR^b)-(CH_2)_2-$ или $-NH-$, так что фрагмент $-L^5-CyC$ представляет собой CyC , $-(CH_2)_{1-4}-CyC$, $-O-(CH_2)_{1-3}-CyC$, $-NH-(CR^aR^b)-(CH_2)_2-CyC$ или $-NH-CyC$ соответственно. Более предпочтительно, L^5 представляет собой прямую связь, $-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-NH-CH_2-$ или $-NH-$, так что фрагмент $-L^5-CyC$ представляет собой CyC , $-CH_2-CyC$, $-O-CH_2-CyC$, $-NH-CH_2-CyC$ или $-NH-CyC$ соответственно.

В одном варианте осуществления СуС представляет собой циклоалкил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями R^{5a},

R^{5a} независимо выбран из галогена, оксо, -OR^{5b}, -COR^{5b}, -SO₂R^{5b}, -C₁₋₈алкила, -C₂₋₈алкинила или гетероциклила,

где R⁵ представляет собой водород или -C₁₋₈алкил.

В одном варианте СуС представляет собой циклоалкил, выбранный из моноциклического



C₃₋₈циклоалкила или мостикового циклоалкила (), каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями R^{5a}. Предпочтительно СуС представляет собой циклопентил или циклогексил, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями R^{5a}.

В одном из вариантов осуществления СуС представляет собой гетероциклил, выбранный из:

а) моноциклических 4-9-членных гетероциклических групп, содержащих один гетероатом азота, или кислорода, или серы в качестве члена кольца,

б) моноциклических 4-9-членных гетероциклических групп, содержащих два гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота в качестве членов кольца, и

с) 5-20-членного спiroгетероциклила, содержащего один или два гетероатома, выбранных из азота, серы и кислорода в качестве членов кольца, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя R^{5a}.

В предпочтительном варианте осуществления СуС представляет собой моноциклические 4-6-членные гетероциклические группы, содержащие один гетероатом азота, или кислорода, или серы в качестве члена кольца. Более предпочтительно СуС выбран из оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, азетидинила, пирролидинила и пиперидинила. Еще более предпочтительно СуС выбран из оксетан-2-ила, оксетан-3-ила, тетрагидрофуран-4-ила, тетрагидрофуран-2-ила, тетрагидрофуран-3-ила, тетрагидропиран-2-ила, тетрагидропиран-3-ила, тетрагидропиран-4-ила, азетидин-3-ила, азетидин-2-ила, пирролидин-2-ила, пирролидин-3-ила, пиперидин-4-ила, пиперидин-2-ила и пиперидин-3-ила.

В предпочтительном варианте осуществления СуС представляет собой моноциклическую 6-членную гетероциклическую группу, содержащую два гетероатома, выбранных из кислорода и азота в качестве членов кольца. Более предпочтительно СуС представляет собой диоксанил, морфолино, морфолинил или пиперзинил. Еще более предпочтительно 1,3-диоксан-2-ил, 1,3-диоксан-4-ил, 1,4-диоксан-2-ил, морфолин-1-ил, морфолин-2-ил или морфолин-3-ил.

В предпочтительном варианте осуществления СуС представляет собой 4-членный/4-членный, 3-членный/5-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/5-членный или 5-членный/6-членный моноспiroгетероциклил, содержащий один или два атома азота или кислорода в

качестве членов кольца. Более предпочтительно СуС представляет собой  (7-окса-2-

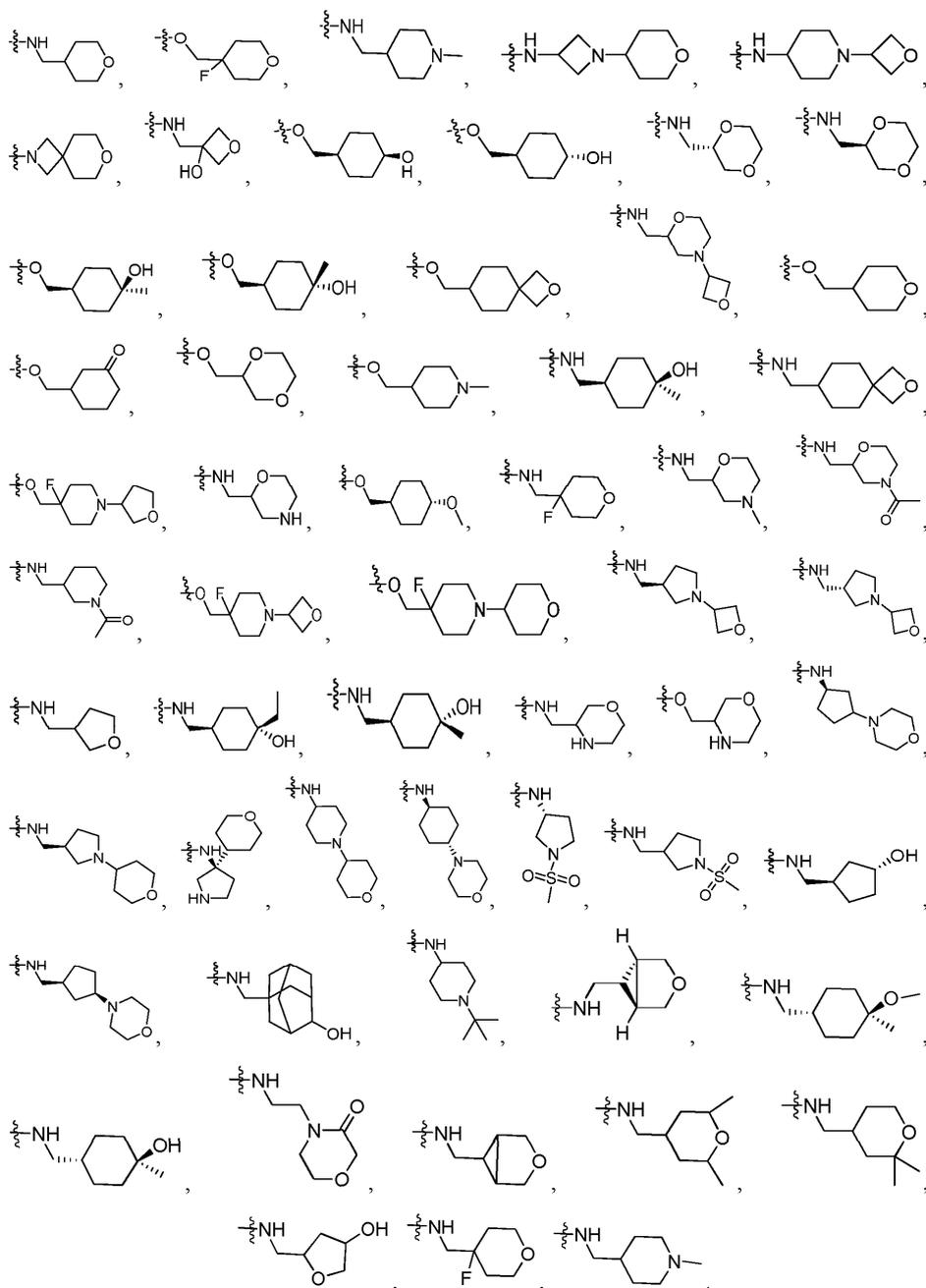
азаспиро[3.5]нонан-2-ил) или  (2-оксаспиро[3.5]нонан-7-ил).

В предпочтительном варианте осуществления R^{5a} независимо выбран из галогена, оксо, -OR^{5b}, -COR^{5b}, -SO₂R^{5b}, -C₁₋₈алкила, -C₂₋₈алкинила или моноциклической 4-9-членной гетероциклической группы, содержащей один или два гетероатома, выбранных из гетероатомов азота, или кислорода, или серы в качестве членов кольца. Предпочтительно гетероциклил в качестве R^{5a} представляет собой 4-6-членные гетероциклические группы, содержащие один или два гетероатома, выбранных из гетероатома азота, или кислорода, или серы в качестве членов кольца. Более предпочтительно гетероциклил в качестве R^{5a} представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперзинил или морфолинил. Еще более предпочтительно гетероциклил в качестве R^{5a} представляет собой оксетан-3-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидро-2H-пиран-4-ил или морфин-4-ил.

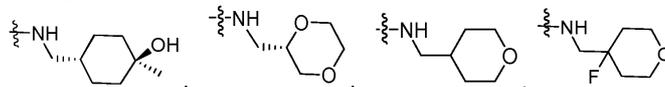
В одном из вариантов осуществления R^{5a} представляет собой -OR^{5b} или -SO₂R^{5b}, где R^{5b} представляет собой водород или C₁₋₈алкил, предпочтительно метил.

В одном из вариантов осуществления R^{5a} представляет собой -COR^{5b}, где R^{5b} представляет собой водород или C₁₋₈алкил.

В некоторых вариантах осуществления m равно 1, и R⁵ представляет собой -L⁵-СуС, выбранный из группы, состоящей из:

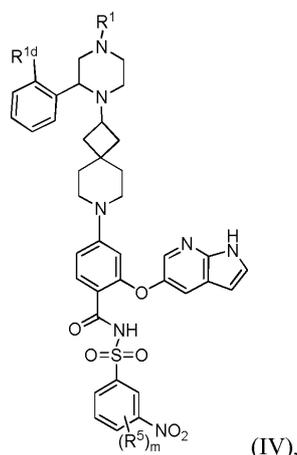


В предпочтительном варианте осуществления m равно 1, а R^5 представляет собой



В некоторых вариантах осуществления атом углерода в положении 2 пирролидинильного кольца, к которому присоединено фенильное кольцо в подформулах (III), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D) или (III-E), имеет (S)-конфигурацию.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) имеет формулу (IV)

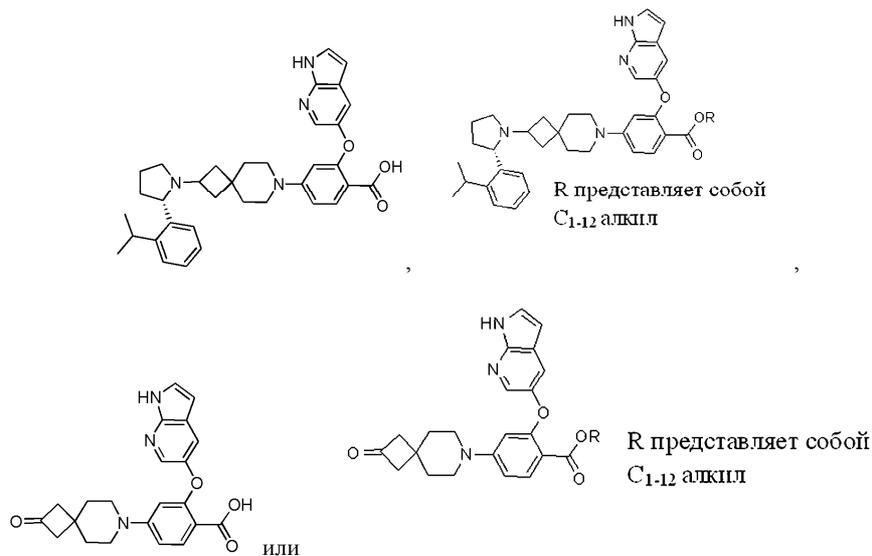


где переменные R^1 , R^{1d} , R^5 и m являются такими, как определено в формуле (II).

В некоторых вариантах осуществления атом углерода в положении 2 пиперазинильного кольца, к которому присоединено фенильное кольцо в подформуле (IV), имеет (S)- или (R)-конфигурацию.

Авторами настоящего изобретения было обнаружено, что соединения формулы (III), включая подформулы (III-A), (III-B), (III-C), (III-D) или (III-E), и формулы (IV) более эффективны и высокоселективны благодаря оптимальному сочетанию спиро- или фениленового фрагмента и замещению фенильной группы в положении азотсвязанного гетероцикла (в частности, фрагмент 2-(2-замещенный фенил)пирролидин-1-ил для формулы (III) и 2-(2-замещенный фенил)пиперазин-1-ил для формулы (IV)) соединений по настоящему изобретению.

В настоящем патенте раскрыты промежуточные соединения, выбранные из соединения, выбранного из:



Настоящее изобретение относится к способу лечения заболеваний, связанных с нарушением регуляции апоптоза, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления заболевание, связанное с нарушением регуляции апоптоза, представляет собой раковое заболевание, такое как рак мочевого пузыря, рак мозга, рак молочной железы, рак костного мозга, рак шейки матки, хронический лимфоцитарный лейкоз, колоректальный рак, рак пищевода, гепатоцеллюлярный рак, лимфобластный лейкоз, фолликулярная лимфома, лимфоидные злокачественные новообразования Т-клеточного или В-клеточного происхождения, меланома, миелогенный лейкоз, миелома, рак полости рта, рак яичников, немелкоклеточный рак легкого, рак предстательной железы, мелкоклеточный рак легкого, рак селезенки, раскрытые в WO 2005049593 и WO 2005049594.

В одном варианте осуществления заболевание, связанное с нарушением регуляции апоптоза, представляет собой аутоиммунное заболевание, такое как системная красная волчанка (СКВ).

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для ингибирования активности Bcl-2, содержащей соединение по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Подробное описание изобретения

Определения.

Следующие термины имеют указанные значения в описании.

В контексте настоящего документа, включая прилагаемую формулу изобретения, формы единственного числа слов включают соответствующие им формы множественного числа, если контекст явно не подразумевает иное.

Термин "или" используется в значении и используется взаимозаменяемо с термином "и/или", если контекст явно не подразумевает иное.

Термин "алкил" относится к углеводородной группе, выбранной из линейных и разветвленных насыщенных углеводородных групп, включающих от 1 до 18, например от 1 до 12, дополнительно например от 1 до 10, еще дополнительно например от 1 до 8, или от 1 до 6, или от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкильных групп, содержащих от 1 до 6 атомов углерода (т.е. C₁₋₆алкил), включают группы, но не ограничиваются ими, метил, этил, 1-пропил или н-пропил ("н-Pr"), 2-пропил или изопропил ("изо-Pr"), 1-бутил или н-бутил ("н-Bu"), 2-метил-1-пропил или изобутил ("изо-Bu"), 1-метилпропил или втор-бутил ("втор-Bu"), 1,1-диметилэтил или трет-бутил ("т-Bu"), 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, 2-метил-2-бутил, 3-метил-2-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-1-бутил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 3-метил-3-пентил, 2-метил-3-пентил, 2,3-диметил-2-бутил и 3,3-диметил-2-бутил. Алкильная группа может быть необязательно обогащена дейтерием, например, -CD₃, -CD₂CD₃ и т.п.

Термин "галоген" относится к фтору (F), хлору (Cl), брому (Br) и йоду (I).

Термин "галогеналкил" относится к алкильной группе, где один или более атомов водорода заменены одним или более атомами галогена, такими как фтор, хлор, бром и йод. Примеры галогеналкила включают галогенC₁₋₈алкил, галогенC₁₋₆алкил или галогенC₁₋₄алкил, но не ограничиваются ими, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂CF₃, -CCl₂, CF₃ и т.п.

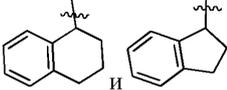
Термин "алкенил" относится к углеводородной группе, выбранной из линейных и разветвленных углеводородных групп, содержащих по меньшей мере одну двойную связь C=C и от 2 до 18, например, от 2 до 8, дополнительно, например, от 2 до 6 атомов углерода. Примеры алкенильной группы, например, C₂₋₆алкенил, включают группы, но не ограничиваются ими, этенил или винил, проп-1-енил, проп-2-енил, 2-метилпроп-1-енил, бут-1-енил, бут-2-енил, бут-3-енил, бута-1,3-диенил, 2-метилбута-1,3-диенил, гекс-1-енил, гекс-2-енил, гекс-3-енил, гекс-4-енил и гекса-1,3-диенил.

Термин "алкинил" относится к углеводородной группе, выбранной из линейной или разветвленной углеводородной группы, содержащей по меньшей мере одну тройную связь C≡C и от 2 до 18, например, от 2 до 8, дополнительно, например, от 2 до 6 атомов углерода. Примеры алкинильной группы, например, C₂₋₆алкинил, включают группы, но не ограничиваются ими, этинил, 1-пропинил, 2-пропинил (пропаргил), 1-бутинил, 2-бутинил и 3-бутинил.

Термин "алкилокси" или "алкокси" относится к алкильной группе, как определено выше, присоединенной к фрагменту исходной молекулы через атом кислорода. Примеры алкилокси, например, C₁₋₆алкилокси или C₁₋₄алкилокси, включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, изопропокси, пропокси, н-бутокси, трет-бутокси, пентокси и гексокси и т.п.

Термин "циклоалкил" относится к углеводородной группе, выбранной из насыщенных циклических углеводородных групп, включающей моноциклические и полициклические (например, бициклические и трициклические) группы, включая конденсированный, мостиковый или спироциклоалкил.

Например, циклоалкильная группа может содержать от 3 до 12, например от 3 до 10, дополнительно, например, от 3 до 8, дополнительно, например, от 3 до 6, от 3 до 5 или от 3 до 4 атомов углерода. Более того, например, циклоалкильная группа может быть выбрана из моноциклической группы, содержащей от 3 до 12, например, от 3 до 10, дополнительно, например, от 3 до 8, от 3 до 6 атомов углерода. Примеры моноциклической циклоалкильной группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, 1-циклопент-1-енил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил, циклодецил, циклоундецил и циклододецил. В частности, примеры насыщенной моноциклической циклоалкильной группы, например, C₃₋₈циклоалкила, включают группы, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. В предпочтительном варианте осуществления циклоалкил представляет собой моноциклическое кольцо, содержащее от 3 до 6 атомов углерода (сокращенно C₃₋₆циклоалкил), включая, но не ограничиваясь ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Примеры бициклических циклоалкильных групп включают группы, содержащие от 7 до 12 атомов кольца, расположенных в виде конденсированного бициклического кольца, выбранного из [4.4], [4.5], [5.5], [5.6] и [6.6] кольцевых систем, или в виде мостикового бициклического кольца, выбранного из бицикло[2.2.1]гептана, бицикло[2.2.2]октана и бицикло[3.2.2]нонана. Дополнительные примеры бициклических циклоалкильных групп включают группы, расположенные в виде бициклического кольца, вы-

бранного из кольцевых систем [5.6] и [6.6], таких как  , где волнистые линии указы-

вают точки присоединения. Кольцо может быть насыщенным или иметь по меньшей мере одну двойную связь (т.е. частично ненасыщенное), но не является полностью сопряженным и не является ароматическим, в значении ароматический, определенном в контексте настоящего документа.

Термин "спироциклоалкил" относится к циклической структуре, которая содержит атомы углерода и образована по меньшей мере двумя кольцами, имеющими один общий атомом. Термин "7-10-членный спироциклоалкил" относится к циклической структуре, которая содержит от 7 до 10 атомов углерода и образована по меньшей мере двумя кольцами, имеющими один общий атомом.

Термин "конденсированный циклоалкил" относится к конденсированному кольцу, которое содержит атомы углерода и образовано двумя или более кольцами, имеющими два общих атома. Термин "4-10-членный конденсированный циклоалкил" относится к конденсированному кольцу, которое содержит от 4 до 10 атомов углерода в кольце и образовано двумя или более кольцами, имеющими два общих смежных атома.

Примеры включают, но не ограничиваются ими, бицикло[1.1.0]бутил, бицикло[2.1.0]пентил, бицикло[3.1.0]гексил, бицикло[4.1.0]гептил, бицикло[3.3.0]октил, бицикло[4.2.0]октил, декалин, а также бензо 3-8-членный циклоалкил, бензо C_{4,6}циклоалкенил, 2,3-дигидро-1H-инденил, 1H-инденил, 1,2,3,4-тетраил, 1,4-дигидронафтил и т.д. Предпочтительные варианты осуществления представляют собой 8-9-членный конденсированный циклил, который относится к циклическим структурам, содержащим 8-9 атомов кольца, в приведенных выше примерах.

Термин "мостиковый циклоалкил" относится к циклической структуре, которая содержит атомы углерода и образована двумя кольцами, имеющими два общих атома, которые не являются смежными друг с другом. Термин "7-10-членный мостиковый циклоалкил" относится к циклической структуре, которая содержит от 7 до 12 атомов углерода и образована двумя кольцами, имеющими два общих атома, которые не являются смежными друг с другом.

Термин "циклоалкенил" относится к неароматическим циклическим алкильным группам, содержащим от 3 до 10 атомов углерода, имеющим одно или несколько колец и имеющим по меньшей мере одну двойную связь и предпочтительно от 1 до 2 двойных связей. В одном варианте осуществления циклоалкенил представляет собой циклопентенил или циклогексенил, предпочтительно циклогексенил.

Термин "циклоалкинил" относится к неароматическим циклоалкильным группам, содержащим от 5 до 10 атомов углерода, имеющим одно или несколько колец и имеющим по меньшей мере одну тройную связь.

Термин "арил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе, выбранной из:

- a) фенила,
- b) нафтила.

Термины "ароматическое углеводородное кольцо" и "арил" в контексте настоящего документа используются взаимозаменяемо. Примеры ароматического углеводородного кольца представляют собой нафталиновое кольцо (нафт-1-ил или нафт-2-ил) или фенильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления ароматическое углеводородное кольцо представляет собой фенильное кольцо.

Термин "гетероарил" относится к группе, выбранной из:

a) 5-, 6- или 7-членных ароматических моноциклических колец, содержащих от 1 до 4, или в некоторых вариантах осуществления от 1 до 3, в некоторых вариантах осуществления от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из азота (N), серы (S) и кислорода (O), при этом остальные атомы кольца представляют собой углерод,

b) 8-12-членных бициклических колец, содержащих от 1 до 4, или в некоторых вариантах осуществления от 1 до 3, или в других вариантах осуществления 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом остальные атомы кольца представляют собой углерод, и где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, и по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце, и

c) 11-14-членных трициклических колец, содержащих от 1 до 4, или в некоторых вариантах осуществления от 1 до 3, или в других вариантах осуществления 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом остальные атомы кольца представляют собой углерод, и где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, и по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце.

Когда общее количество атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, такие гетероатомы не являются смежными друг с другом. В некоторых вариантах осуществления общее количество атомов S и O в гетероарильной группе составляет не более 2. В некоторых вариантах осуществления общее количество атомов S и O в ароматическом гетероцикле составляет не более 1. Когда гетероарильная группа содержит более чем один гетероатом в качестве члена кольца, гетероатомы могут быть одинаковыми или различными. Атомы азота в кольце(ах) гетероарильной группы могут быть окислены с образованием N-оксидов. Термин "С-связанный гетероарил" в контексте настоящего документа означает, что гетероарильная группа связана с основной молекулой связью от С-атома гетероарильного кольца.

Термины "ароматическое гетероциклическое кольцо" и "гетероарил" в контексте настоящего документа используются взаимозаменяемо. В некоторых вариантах осуществления моноциклическое или бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо имеет 5, 6, 7, 8, 9 или 10 членов, образующих

кольцо, с 1, 2, 3 или 4 гетероатомами в качестве членов кольца, независимо выбранными из азота (N), серы (S) и кислорода (O), а остальные члены кольца представляют собой углерод. В некоторых вариантах осуществления моноциклическое или бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо представляет собой моноциклическое или бициклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома в качестве членов кольца, независимо выбранных из азота (N), серы (S) и кислорода (O). В некоторых вариантах осуществления моноциклическое или бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, которое является моноциклическим и имеет 1 или 2 гетероатома в качестве членов кольца, независимо выбранных из азота (N), серы (S) и кислорода (O). В некоторых вариантах осуществления моноциклическое или бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо представляет собой 8-10-членное гетероарильное кольцо, которое является бициклическим и имеет 1 или 2 гетероатома в качестве членов кольца, независимо выбранных из азота, серы и кислорода.

Примеры гетероарильной группы или моноциклического или бициклического ароматического гетероциклического кольца включают, но не ограничиваются ими, (нумерация от положения связи, которой присвоен приоритет 1) пиридил (такой как 2-пиридил, 3-пиридил или 4-пиридил), циннолинил, пиразинил, 2,4-пиримидинил, 3,5-пиримидинил, 2,4-имидазолил, имидазопиридинил, изоксазоллил, оксазоллил, тиазоллил, изотиазоллил, тиадиазолил (такой как 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил или 1,3,4-тиадиазолил), тетразолил, тиенил (такой как тиен-2-ил, тиен-3-ил), триазинил, бензотиенил, фурил или фуранил, бензофурил, бензоимидазолил, индолил, изоиндолил, индолинил, оксадиазолил (такой как 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил или 1,3,4-оксадиазолил), фталазинил, пиразинил, пиридазинил, пирролил, триазолил (например, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил или 1,3,4-триазолил), хинолинил, изохинолинил, пиразолил, пирролопиридинил (такой как 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил), пиразолопиридинил (такой как 1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил), бензофуранил, бензоксазолил (такой как бензо[*d*]оксазол-6-ил), птеридинил, пуридил, 1-окса-2,3-диазолил, 1-окса-2,4-диазолил, 1-окса-2,5-диазолил, 1-окса-3,4-диазолил, 1-тиа-2,3-диазолил, 1-тиа-2,4-диазолил, 1-тиа-2,5-диазолил, 1-тиа-3,4-диазолил, фуразанил (такой как фуразан-2-ил, фуразан-3-ил), бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил, фуропиридинил, бензотиазолил (такой как бензо[*d*]тиазол-6-ил), индазолил (такой как 1Н-индазол-ил) и 5,6,7,8-тетрагидроизохинолин.

"Гетероциклил", "гетероцикл" или "гетероциклический" являются взаимозаменяемыми и относятся к неароматической 4-20-членной гетероциклической группе, содержащей один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из гетероатомов NH, O, S, SO или SO₂ в качестве членов кольца, при этом остальные члены кольца представляют собой углерод, включая моноциклическое, конденсированное, мостиковое и спирокольцо, т.е. содержащие моноциклический гетероциклил, мостиковый гетероциклил, спирогетероциклил и конденсированные гетероциклические группы.

Термин "моноциклический гетероциклил" относится к моноциклическим группам, где по меньшей мере один член кольца представляет собой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из NH, O, S, SO или SO₂. Гетероциклил может быть насыщенным или частично насыщенным.

Типичные моноциклические 4-9-членные гетероциклические группы включают, но не ограничиваются ими, (нумерация от положения связи, которой присвоен приоритет 1) пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, имидазолидин-2-ил, имидазолидин-4-ил, пиразолидин-2-ил, пиразолидин-3-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 2,5-пиперазинил, пиранил, морфолинил, морфолино, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, оксиранил, азиридин-1-ил, азиридин-2-ил, азокан-1-ил, азокан-2-ил, азокан-3-ил, азокан-4-ил, азокан-5-ил, тирианил, азетидин-1-ил, азетидин-2-ил, азетидин-3-ил, оксетанил, тиетанил, 1,2-дитиетанил, 1,3-дитиетанил, дигидропиридинил, тетрагидропиридинил, тиоморфолинил, тиоксанил, пиперазинил, гомопиперазинил, гомопиперидинил, азепан-1-ил, азепан-2-ил, азепан-3-ил, азепан-4-ил, оксепанил, тиепанил, 1,4-оксатианил, 1,4-диоксепанил, 1,4-оксатиепанил, 1,4-оксаазепанил, 1,4-дитиепанил, 1,4-тиазепанил и 1,4-дiazепанил, 1,4-дитианил, 1,4-азатианил, оксазепинил, diaзепинил, тиазепинил, дигидротииенил, дигидропиранил, дигидрофуранил, тетрагидрофуранил, тетрагидротииенил, тетрагидропиранил, тетрагидротииопиранил, 1-пирролинил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, индолинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, 1,4-диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, пиразолидинил, дитианил, дитиоланил, пиразолидинил, имидазолинил, пиримидинонил или 1,1-диоксопироморфолинил.

Термин "спирогетероциклил" или "гетероспироциклил" относится к 5-20-членному полициклическому гетероциклилу с кольцами, соединенными через один общий атом углерода (называемый спироатомом), содержащему один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из гетероатомов NH, O, S, SO или SO₂ в качестве членов кольца, а остальные члены кольца представляют собой углерод. Одно или более колец спирогетероциклильной группы могут содержать одну или более двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной π-электронной системы. Предпочтительно спирогетероциклил является 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным. По количеству общих спироатомов спирогетероциклил делится на моноспирогетероциклил, диспирогетероциклил или полиспирогетероциклил, и предпочтительно относится к моноспирогетероциклилу, диспирогетероциклилу, и более предпочтительно 4-членному/4-членному, 3-членному/5-членному, 4-членному/5-членному, 4-

членному/6-членному, 5-членному/5-членному или 5-членному/6-членному моноспирогетероциклилу. Типичные примеры спирогетероциклилов включают, но не ограничиваются ими, следующие группы: 2,3-дигидроспиро[инден-1,2'-пирролидин] (например, 2,3-дигидроспиро[инден-1,2'-пирролидин]-1'-ил), 1,3-дигидроспиро[инден-2,2'-пирролидин] (например, 1,3-дигидроспиро[инден-2,2'-пирролидин]-1'-ил), азаспиро[2.4]гептан (например, 5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил), азаспиро[3.4]октан (например, 6-азаспиро[3.4]октан-6-ил), 2-окса-6-азаспиро[3.4]октан (например, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил), азаспиро[3.4]октан (например, 6-азаспиро[3.4]октан-6-ил), азаспиро[3.4]октан (например, 6-азаспиро[3.4]октан-6-ил), 7-азаспиро[3.5]нонан (например, 7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил), 2-азаспиро[3.5]нонан (например, 2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил), 1,7-диоксаспиро[4.5]декан, 2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан (например, 2-окса-7-азаспиро[4.4]нон-7-ил), 7-окса-спиро[3.5]нонил и 5-окса-спиро[2,4]гептил.

Термин "конденсированная гетероциклильная группа" относится к 5-20-членной полициклической гетероциклильной группе, где каждое кольцо в системе имеет общую смежную пару атомов (атомы углерода и углерода или атомы углерода и азота) с другим кольцом, содержащим один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из гетероатомов NH, O, S, SO или SO₂ в качестве членов кольца, при этом остальные члены кольца представляют собой углерод. Одно или более колец конденсированной гетероциклильной группы могут содержать одну или более двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной пи-электронной системы. Предпочтительно конденсированный гетероциклил является 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным. По количеству колец конденсированные гетероциклилы делят на бициклические, трициклические, тетрациклические или полициклические конденсированные гетероциклилы, предпочтительно конденсированный гетероциклил представляет собой бициклический или трициклический предпочтительно конденсированный гетероциклил, более предпочтительно 5-членный/5-членный или 5-членный/6-членный бициклический конденсированный гетероциклил. Типичные примеры конденсированных гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, следующие группы: октагидроциклопента[с]пиррол (например, октагидроциклопента[с]пиррол-2-ил), октагидропирроло[3,4-с]пирролил, октагидроизоиндолил, изоиндолинил (например, изоиндолин-2-ил), октагидробензо[b][1,4]диоксин, дигидробензофуранил, бензо[d][1,3]диоксолил.

Термин "мостиковый гетероциклил" относится к 5-14-членной полициклической гетероциклильной алкильной группе, где каждые два кольца в системе имеют два общих несвязанных атома, содержащие один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из гетероатомов NH, O, S, SO или SO₂ в качестве членов кольца, а остальные члены кольца представляют собой углерод. Одно или более колец мостиковой гетероциклильной группы могут содержать одну или более двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной пи-электронной системы. Предпочтительно мостиковый гетероциклил является 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным. По количеству колец мостиковые гетероциклилы делят на бициклические, трициклические, тетрациклические или полициклические мостиковые гетероциклилы, и предпочтительно мостиковый гетероциклил представляет собой бициклический, трициклический или тетрациклический мостиковый гетероциклил и более предпочтительно бициклический или трициклический мостиковый гетероциклил. Типичные примеры мостиковых гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, следующие группы: 2-азабицикло[2.2.1]гептил, азабицикло[3.1.0]гексил, 2-азабицикло[2.2.2]октил и 2-азабицикло[3.3.2]децил.

Гетероциклильное кольцо может быть конденсировано с арильным, гетероарильным или циклоалкильным кольцом, где кольцевая структура соединена вместе с исходной гетероциклильной группой.

Термин "С-связанный гетероциклил" в контексте настоящего документа относится к гетероциклильной группе, которая связана с другой частью молекулы прямой связью от атома углерода гетероциклильного кольца.

Термин "N-связанный гетероциклил" в контексте настоящего документа относится к гетероциклильной группе, которая связана с другой частью молекулы прямой связью от атома азота гетероциклильного кольца.

Соединения по настоящему изобретению могут содержать асимметричный центр и, таким образом, могут существовать в виде энантиомеров. "Энантиомеры" относятся к двум стереоизомерам соединения, которые являются несовпадающими при наложении зеркальными отображениями друг друга. Если соединения по настоящему изобретению имеют два или более асимметричных центра, они могут дополнительно существовать в виде диастереомеров. Энантиомеры и диастереомеры относятся к более широкому классу стереоизомеров. Подразумевается, что все такие возможные стереоизомеры как по существу чистые разделенные энантиомеры, их рацемические смеси, а также смеси диастереомеров, включены в объем настоящего изобретения. Все стереоизомеры соединений по настоящему изобретению и/или их фармацевтически приемлемые соли включены в объем изобретения. Если специально не указано иное, ссылка на один изомер относится к любому из возможных изомеров. Когда изомерный состав не уточнен, в объем изобретения включены все возможные изомеры.

Термин "по существу чистый", в контексте настоящего документа, означает, что целевой стереоизомер содержит не более 35 мас.%, например не более 30 мас.%, дополнительно, например, не более 25 мас.%, еще дополнительно, например, не более 20 мас.% любого другого стереоизомера(ов). В некото-

рых вариантах осуществления термин "по существу чистый" означает, что целевой стереоизомер содержит не более 10 мас.%, например не более 5 мас.%, например не более 1 мас.% любого другого стереоизомера(ов).

Когда соединения по настоящему изобретению содержат олефиновые двойные связи, если не указано иное, такие двойные связи включают геометрические изомеры E и Z.

Когда соединения по настоящему изобретению содержат дизамещенную циклогексильную или циклобутильную группу, заместители, находящиеся в циклогексильном или циклобутильном кольце, могут принимать цис- и транс-конфигурацию. Цис-конфигурация означает, что оба заместителя находятся на верхней стороне двух положений заместителей на углероде, тогда как транс- будет означать то, что они находятся по разные стороны.

Может быть целесообразно разделить продукты реакции друг от друга и/или от исходных материалов. Целевые продукты каждой стадии или серии стадий разделяют и/или очищают (далее разделяют) до желаемой степени гомогенности способами, известными в данной области техники. Обычно такое разделение включает многофазную экстракцию, кристаллизацию из растворителя или смеси растворителей, дистилляцию, сублимацию или хроматографию. Хроматография может включать любое количество способов, включая, например: способы обращенно-фазовой и нормально-фазовой, эксклюзионной хроматографии по размеру, ионнообменной хроматографии, способы и устройства жидкостной хроматографии высокого, среднего и низкого давления, аналитический мелкомасштабный анализ, хроматографии с псевдодвижущимся слоем (ПДС) и препаративной тонкослойной или толстослойной хроматографии, а также способы мелкомасштабной тонкослойной и флэш-хроматографии. Специалист в данной области техники применит способы, которые, скорее всего, позволят достичь целевого разделения.

"Диастереомеры" относятся к стереоизомерам соединения с двумя или более хиральными центрами, но которые не являются зеркальным отображением друг друга. Смеси диастереомеров можно разделить на их индивидуальные диастереомеры на основе их физико-химических различий способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, такими как хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры могут быть разделены путем превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь реакцией с подходящим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорид кислоты Мошера), разделения диастереомеров и превращения (например, гидролиза) индивидуальных диастереоизомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Энантиомеры также можно разделить с применением хиральной ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) колонки.

Один стереоизомер, например, по существу чистый энантиомер, может быть получен путем разделения рацемической смеси с применением такого способа, как образование диастереомеров с применением оптически активных разделяющих агентов (Eliel, E. and Wilen, S. *Stereochemistry of Organic Compounds*. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994; Lochmuller, C. H., et al. "Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review." *J. Chromatogr.*, 113(3) (1975): p. 283-302). Рацемические смеси хиральных соединений по настоящему изобретению могут быть разделены и выделены любым подходящим способом, включая: (1) образование ионных, диастереомерных солей с хиральными соединениями и разделение фракционной кристаллизацией или другими способами, (2) образование диастереомерных соединений с хиральными дериватирующими агентами, разделение диастереомеров и преобразование в чистые стереоизомеры и (3) разделение по существу чистых или обогащенных стереоизомеров непосредственно в хиральных условиях. См.: Wainer, Irving W., Ed. *Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology*. New York: Marcel Dekker, Inc., 1993.

"Фармацевтически приемлемые соли" относятся к тем солям, которые, с медицинской точки зрения, подходят для применения при приведении в контакт с тканями людей и низших животных без проявления чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п., и имеют соразмерное разумное соотношение пользы и риска. Фармацевтически приемлемая соль может быть получена *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений по настоящему изобретению или отдельно путем взаимодействия функциональной группы свободного основания с подходящей органической кислотой или путем взаимодействия кислотной группы с подходящим основанием.

Кроме того, если соединение по настоящему изобретению получают в виде соли присоединения кислоты, свободное основание может быть получено подщелачиванием раствора кислотной соли. И наоборот, если продукт представляет собой свободное основание, соль присоединения, например, фармацевтически приемлемая соль присоединения, может быть получена путем растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработки раствора кислотой в соответствии с обычными способами получения солей присоединения кислоты из основных соединений. Специалистам в данной области техники известны различные синтетические способы, которые можно применять без излишних экспериментов для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых солей присоединения.

В контексте настоящего документа, "его фармацевтически приемлемая соль" включает соли по меньшей мере одного соединения формулы (II).

В контексте настоящего документа термины "введение", "вводить", "обработка" и "лечение", когда их применяют по отношению к животному, человеку, экспериментальному субъекту, клетке, ткани, ор-

гану или биологической жидкости, означают взаимодействие животного, человека, субъекта, клетки, ткани, органа или биологической жидкости с экзогенным фармацевтическим, терапевтическим, диагностическим агентом или композицией. Обработка клетки включает взаимодействие реагента с клеткой, а также взаимодействие реагента с жидкостью, когда жидкость контактирует с клеткой. Термин "введение" и "обработка" также означает обработку *in vitro* и *ex vivo*, например клетки, с помощью реагента, диагностического, связывающего соединения или другой клетки. Термин "субъект" в контексте настоящего документа включает любой организм, предпочтительно животное, более предпочтительно млекопитающее (например, крысу, мышь, собаку, кошку, кролика) и наиболее предпочтительно человека.

Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активного ингредиента, такого как соединение, которое при введении субъекту для лечения заболевания или по меньшей мере одного из клинических симптомов заболевания или расстройства, является достаточным, чтобы повлиять на такое лечение заболевания, расстройства или симптома. "Терапевтически эффективное количество" может варьироваться в зависимости от соединения, заболевания, расстройства и/или симптомов заболевания или расстройства, тяжести заболевания, расстройства и/или симптомов заболевания или расстройства, возраста субъекта, подлежащего лечению, и/или массы тела субъекта, подлежащего лечению. Подходящее количество в любом конкретном случае может быть очевидным для специалистов в данной области техники или может быть определено обычными экспериментальными способами. В некоторых вариантах осуществления "терапевтически эффективное количество" представляет собой количество по меньшей мере одного соединения, и/или по меньшей мере одной его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению эффективное для "лечения", как определено выше, заболевания или расстройства у субъекта. В случае комбинированной терапии "терапевтически эффективное количество" относится к общему количеству комбинированных объектов для эффективного лечения заболевания, расстройства или состояния.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению, может быть введена пероральным, ингаляционным, ректальным, парентеральным или местным путем введения субъекту, нуждающемуся в этом. Для перорального введения фармацевтическая композиция может представлять собой обычную твердую лекарственную форму, такую как таблетки, порошок, гранулы, капсулы и тому подобное, жидкую лекарственную форму, такую как водная или масляная суспензия или другую жидкую лекарственную форму, такую как сироп, раствор, суспензия или подобное, для парентерального введения фармацевтическая композиция может представлять собой раствор, водный раствор, концентрат масляной суспензии, лиофилизированный порошок или тому подобное. Предпочтительно лекарственная форма фармацевтической композиции выбрана из таблетки, таблетки с покрытием, капсулы, суппозитория, назального спрея или инъекции, более предпочтительно таблетки или капсулы. Фармацевтическая композиция может представлять собой лекарственную форму для однократного введения с точной дозировкой. Кроме того, фармацевтическая композиция может дополнительно содержать дополнительные активные ингредиенты.

Все лекарственные формы фармацевтической композиции, раскрытые в настоящем документе, могут быть получены обычными способами, известными в фармацевтической области. Например, активный ингредиент можно смешать с одним или более эксципиентами, чтобы затем получить желаемую лекарственную форму. "Фармацевтически приемлемый эксципиент" относится к обычным фармацевтическим носителям, подходящим для желаемой фармацевтической лекарственной формы, например: разбавитель, носитель, такой как вода, различные органические растворители и т.д., наполнитель, такой как крахмал, сахароза и т.д., связующее вещество, такое как производные целлюлозы, альгинаты, желатин и поливинилпирролидон (ПВП), смачивающий агент, такой как глицерин, разрыхлитель, такой как агар, карбонат кальция и бикарбонат натрия, усилитель поглощения, такой как соединение четвертичного аммония, поверхностно-активное вещество, такое как гексадеканол, абсорбционный носитель, такой как каолин и мыльная глина, скользящее вещество, такое как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, полиэтиленгликоль и т.д. Кроме того, фармацевтическая композиция дополнительно содержит другие фармацевтически приемлемые эксципиенты, такие как децентрализующий агент, стабилизатор, загуститель, комплексообразующий агент, буферный агент, усилитель проницаемости, полимер, ароматические соединения, подсластитель и краситель.

Термин "заболевание" относится к любому заболеванию, дискомфорту, болезни, симптомам или показаниям и может быть взаимозаменяемым с термином "расстройство" или "состояние".

В настоящем описании и в последующей формуле изобретения, если контекст явно не подразумевает иное, термин "содержит" и его вариации, такие как "содержат" и "содержащий", предназначены для дальнейшего указания присутствия признаков, но не исключают наличие или добавление одного или более других признаков. В контексте настоящего документа, термин "содержащий" может быть заменен термином "включающий" или иногда "имеющий".

В настоящем описании и в последующей формуле изобретения термин " C_{n-m} " указывает диапазон, который включает конечные точки, где n и m представляют собой целые числа и указывают количество атомов углерода. Примеры включают C_{1-8} , C_{1-6} и т.п.

Если специально не указано иное в настоящем документе, все другие технические и научные тер-

мины в контексте настоящего документа имеют значение, обычно понятное среднему специалисту в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 представлена сокристаллическая структура A4a.

На фиг. 2 представлен аналог АВТ-199 (код по базе данных структуры белков PDB: 4MAN).

На фиг. 3 представлено сравнение положения связывания A4a и аналога АВТ-199 (код по базе данных структуры белков PDB: 4MAN) с белком Bcl2.

На фиг. 4 представлены: а. Сокристаллическая структура F22 с Bcl-2. б. Сокристаллическая структура аналога АВТ-199 с Bcl-2 (код по базе данных структуры белков PDB: 4MAN). с. Выравнивание положения связывания между F22 и аналогом АВТ-199.

На фиг. 5 представлены: а. Суб-карман Bcl-2, индуцированный циклопропилом F22 в кристаллической структуре. б. Отсутствие заместителя в аналоге АВТ-199 индуцирует подобный суб-карман в том же положении (код по базе данных структуры белков PDB: 4MAN). с. Выравнивание поверхности кармана между F22 и аналогом АВТ-199.

На фиг. 6 представлены: а. Водный мостик между F22 и белком Bcl-2. б. Между аналогом АВТ-199 и Bcl-2 такого водяного мостика не наблюдается.

На фиг. 7 представлены: а. Взаимодействие сера-π (4,41 Å) между Met115 и 2-циклопропилфенилом для F22. б. Аналогичное взаимодействие (5,00 Å) между Met115 и 4-хлорфенилом для аналога АВТ-199.

Примеры

Приведенные ниже примеры носят исключительно иллюстративный характер и не должны рассматриваться как ограничивающие объем настоящего изобретения каким-либо образом. Были предприняты усилия для обеспечения точности применяемых чисел (например, количеств, температуры и т.д.), но следует учитывать некоторые экспериментальные ошибки и отклонения. Если не указано иное, температура указана в градусах Цельсия. Реагенты были приобретены у коммерческих поставщиков, таких как Sigma-Aldrich, Alfa Aesar или TCI, и применялись без дополнительной очистки, если не указано иное.

Если не указано иное, указанные ниже реакции проводили при положительном давлении азота или аргона или с помощью осушительной трубки в безводных растворителях, колбы были снабжены резиновыми крышками для введения субстратов и реагентов с помощью шприца, а стеклянную посуду сушили в печи и/или сушили при нагревании.

Спектры ¹H ЯМР получали на приборе Agilent, работающем при 400 МГц. Спектры ¹H ЯМР получали с применением CDCl₃, CD₂Cl₂, CD₃OD, D₂O, d₆-DMCO, d₆-ацетона или (CD₃)₂CO в качестве растворителя и тетраметилсилана (0,00 миллионных долей (м.д.)) или остаточного растворителя (CDCl₃: 7,25 м.д., CD₃OD: 3,31 м.д., D₂O: 4,79 м.д., d₆-DMCO: 2,50 м.д., d₆-ацетон: 2,05, (CD₃)₂CO: 2,05) в качестве эталонного стандарта. При указании мультиплетности пиков, применяют следующие сокращения: s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), qn (пентет), sx (секстет), m (мультиплет), br (широкий сигнал), dd (дублет дублетов), dt (дублет триплетов). Константы взаимодействия, если они указаны, выражены в Герцах (Гц).

Спектрометр ЖХ-МС (Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия) (Agilent 1260).

Детектор: многоволновой (190-400 нм), масс-детектор: 6120 SQ.

Подвижная фаза: А: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислотой, В: вода с 0,1% муравьиной кислотой.

Колонка: Poroshell 120 EC-C18, 4,6×50 мм, 2,7 мкм.

Градиентный способ: поток: 1,8 мл/мин

Время (мин)	А (%)	В (%)
0,00	5	95
1,5	95	5
2,0	95	5
2,1	5	95
3,0	5	95

Препаративную ВЭЖХ проводили на колонке (внутренний диаметр 150×21,2 мм, 5 мкм, Gemini NX-C18) при другой скорости потока и объеме впрыска, при комнатной температуре и УФ-детекции при 214 нм и 254 нм.

В следующих примерах следующие сокращения имеют указанные значения:

AcOH или HOAc: уксусная кислота;

водн.: водный;

VINAP: (2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил);

BH₃: боран;

солевой раствор: насыщенный водный раствор хлорида натрия;

Woc₂O: ди(трет-бутил)карбонат;

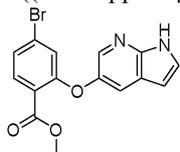
BSA: бычий сывороточный альбумин;

DAST: диэтиламиносеры трифторид;

ДБН: 1,5-диазабцикло[4.3.0]нон-5-ен;
 ДБУ: 1,8-диазабцикло[5.4.0]ундец-7-ен;
 ДХЭ: 1,2-дихлорэтан;
 ДХМ: дихлорметан;
 ДМАП: 4-диметиламинопиридин;
 CH_3MgBr : метилмагнийбромид;
 DIPEA: N,N-диизопропилэтиламин;
 ДМФ: N,N-диметилформамид;
 ДМАА: диметилацетамид;
 ДМСО: диметилсульфоксид;
 ЭА: этилацетат;
 EDCI: 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид гидрохлорид;
 ЭДТА: этилендиаминтетрауксусная кислота;
 EtOH: этиловый спирт;
 ч: час;
 NATU: 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксид гексафторфосфат;
 Гекс: гексан;
 ^1H ЯМР: протонный ядерный магнитный резонанс;
 H_2O_2 : перекись водорода;
 НОВт: гидроксibenзотриазол;
 ИПС (изо-PrOH): изопропиловый спирт;
 КОАс: ацетат калия;
 ЛАГ: литийалюминийгидрид;
 ЖХ-МС: жидкостная хроматография - масс-спектрометрия;
 ЛДА: диизопропиламин лития;
 MeOH: метанол;
 MsOH: метансульфоная кислота;
 мин: минуты;
 МТБЭ: метил-трет-бутиловый эфир;
 n-BuLi: n-бутиллитий;
 NaH: гидрид натрия;
 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$: триацетоксиборгидрид натрия;
 NaNH_2 : цианоборгидрид натрия;
 NH_4Cl : хлорид аммония;
 Pd/C: палладий на углеродном порошке;
 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$: [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II);
 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$: тетраакис(трифенилфосфин)палладий(0);
 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$: ацетат палладия;
 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$: гидроксид палладия на углеродном порошке;
 ПЭ: петролейный эфир;
 pH: I_g (концентрация ионов водорода);
 Преп-ВЭЖХ: препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография;
 Преп-СДЖХ: препаративная жидкостная хроматография среднего давления;
 Преп-СКЖХ: препаративная сверхкритическая жидкостная хроматография;
 Преп-ТСХ: препаративная тонкослойная хроматография;
 p-TsOH: p-толуолсульфоная кислота;
 r.t. или RT: комнатная температура;
 насыщ.: насыщенный;
 t-BuOK: трет-бутоксид калия;
 ТБС: трет-бутилдиметилсилил;
 ТГФ: тетрагидрофуран;
 ТЭА: триэтиламин;
 ТФУ: трифторуксусная кислота;
 TMSCF_3 : триметил(трифторметил)силан.

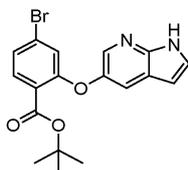
Получение промежуточных продуктов.

Промежуточное соединение 1-a: метил 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-бромбензоат



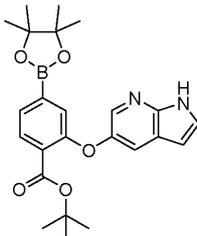
Смесь метил 4-бром-2-фторбензоата (116,5 г, 0,5 моль), 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ола (67 г, 0,5 моль) и K_2CO_3 (138 г, 1,0 моль) в ДМФ (500 мл) нагревали при 95°C в течение приблизительно 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали и фильтрат разбавляли ДХМ (1 л). Полученный раствор промывали H_2O (500 мл×2) и концентрировали. Остаток перекристаллизовывали из ЭА (200 мл) и ПЭ (400 мл), осадок (68 г) собирали в качестве первой смеси. Фильтрат концентрировали и растворяли в ЭА (500 мл). Раствор промывали H_2O (200 мл×2), концентрировали и суспендировали с ЭА (25 мл) и ПЭ (25 мл) при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали с получением продукта (38 г) в качестве второй смеси. Две смеси продукта объединяли с получением продукта (106 г, 61,3%) в виде коричневого твердого вещества. Масс-спектр (ПЭР, m/e) $[M+1]^+$ 346,9, 348,9.

Промежуточное соединение 1-b: трет-бутил 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-бромбензоат



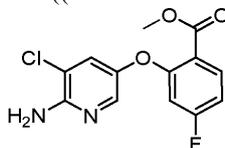
Смесь трет-бутил 4-бром-2-фторбензоата (238,5 г, 867,3 ммоль), 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ола (116,2 г, 867,3 ммоль) и K_2CO_3 (239,4 г, 1734,5 ммоль) в ДМФ (1 л) нагревали при 80°C приблизительно 16 ч. В реакционную смесь добавляли еще одну смесь K_2CO_3 (100 г, 724,6 ммоль) и 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ола (10 г, 74,6 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение еще 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали и маточную жидкость концентрировали для удаления приблизительно половины объема ДМФ. Добавляли ДХМ (200 мл) и ЭА (200 мл) и перемешивали, полученную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали, остаток суспендировали в ЭА (200 мл) и ПЭ (200 мл) при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Осадок фильтровали и сушили с получением продукта (155 г, 46,1%) в виде желтого твердого вещества. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 389,0, 391,0.

Промежуточное соединение 1-c: трет-бутил 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат



К смеси трет-бутил 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-бромбензоата (130 г, 334,2 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (127 г, 501,3 ммоль) и КОАс (98,3 г, 1002,3 ммоль) в 1,4-диоксане (1,3 л) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (24,5 г, 66,8 ммоль), смесь перемешивали при 85°C в атмосфере N_2 в течение приблизительно 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали, остаток суспендировали в ДХМ (1 л), фильтровали, маточную жидкость концентрировали, очищали с помощью хроматографической колонки на силикагеле (ЭА/ДХМ=1/1) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из ЭА (100 мл)/ПЭ (100 мл) и сушили с получением продукта в виде коричневого порошка (114,5 г, 78,6%). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 437,2, 355,1.

Промежуточное соединение 1-d: метил 2-((6-амино-5-хлорпиридин-3-ил)окси)-4-фторбензоат



Стадия 1: метил 4-фтор-2-((6-нитропиридин-3-ил)окси)бензоат.

Смесь 5-хлор-2-нитропиридина (2,5 г, 15,75 ммоль), метил-4-фтор-2-гидроксibenзоата (2,44 г, 14,38

ммоль), K_2CO_3 (3,96 г, 28,65 ммоль) в ДМСО (30 мл) перемешивали при 110°C в течение 1 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду, а затем экстрагировали ЭА (40 мл×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл×2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА = от 50/1 до 1/1) с получением метил-4-фтор-2-((6-нитропиридин-3-ил)окси)бензоата (1,3 г). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 293,5.

Стадия 2: метил 2-((6-аминопиридин-3-ил)окси)-4-фторбензоат.

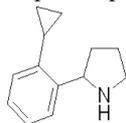
Смесь метил 4-фтор-2-((6-нитропиридин-3-ил)окси)бензоата (50 г, 3,42 ммоль) и Pd/C (0,8 г) в EtOH (20 мл) перемешивали при 25°C в течение 3 ч в атмосфере H_2 (50 фунтов/кв. дюйм, 344,7 кПа). ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Смесь фильтровали и концентрировали для удаления растворителя. Остаток очищали препаративной СДЖХ (элюент: ПЭ/ЭА = от 20/1 до 5/1) с получением метил-2-((6-аминопиридин-3-ил)окси)-4-фторбензоата (1,3 г, 4,96 ммоль, выход: 72,49%). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 263,3.

Стадия 3: метил 2-((6-амино-5-хлорпиридин-3-ил)окси)-4-фторбензоат.

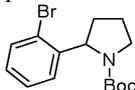
К раствору метил 2-((6-аминопиридин-3-ил)окси)-4-фторбензоата (1 г, 38,14 мкмоль) в ДМФ (10 мл) добавляли NCS (1 г, 76,28 мкмоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Смесь концентрировали для удаления растворителя. Остаток очищали препаративной СДЖХ (элюент: ПЭ/ЭА = от 20/1 до 5/1) с получением метил-2-((6-амино-5-хлорпиридин-3-ил)окси)-4-фторбензоата (169 мг).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 7,84-7,98 (m, 2H), 7,77 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J=2,6 Гц, 1H), 6,77 (ddd, J=8,7, 7,6, 2,4 Гц, 1H), 6,48 (dd, J=10,0, 2,4 Гц, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,81 (s, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 297,2.

Промежуточное соединение 2-а: 2-(2-циклопропилфенил)пирролидин

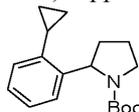


Стадия 1: трет-бутил 2-(2-бромфенил)пирролидин-1-карбоксилат



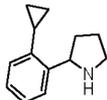
Смесь растворов 2-(2-бромфенил)пирролидина (1,13 г, 5 ммоль), Woc_2O (2,16 г, 10 ммоль), ТЭА (1,01 г, 10 ммоль) и ДМАП (катализатор) в ДХМ (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем смесь растворов концентрировали и остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование с от 100% ПЭ до ПЭ/ЭА=5/1) с получением продукта (1,6 г, 98,1%) в виде бесцветного масла. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 270,0, 272,0.

Стадия 2: трет-бутил 2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-карбоксилат



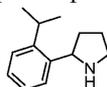
В атмосфере азота смесь трет-бутил 2-(2-бромфенил)пирролидин-1-карбоксилата (1,56 г, 4,7 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (1,23 г, 14,3 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (540 мг, 0,47 ммоль) и K_2CO_3 (1,99 г, 14,3 ммоль) в 1,4-диоксане/ H_2O (9:1, 20 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и концентрировали, неочищенный продукт (1,4 г) применяли непосредственно на следующей стадии без очистки. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 232,1.

Стадия 3: 2-(2-циклопропилфенил)пирролидин

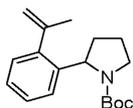


Смесь растворов трет-бутил 2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-карбоксилата (1,4 г) и ТФУ (5 мл) в ДХМ (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем смесь концентрировали с получением продукта (1,2 г, неочищенный) в виде желтого масла. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 188,1.

Промежуточное соединение 2-б: 2-(2-изопропилфенил)пирролидин



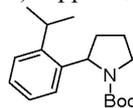
Стадия 1: трет-бутил 2-(2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)пирролидин-1-карбоксилат



трет-Бутил 2-(2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)пирролидин-1-карбоксилат получали в соответствии со способом получения трет-бутил 2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-карбоксилата.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 7,32-7,14 (m, 2H), 7,14-6,99 (m, 2H), 5,25 (s, 1H), 4,95-4,81 (m, 2H), 3,67-3,54 (m, 1H), 3,53-3,40 (m, 1H), 2,29-2,23 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,92-1,73 (m, 2H), 1,64 (s, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,07 (s, 6H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 232,1.

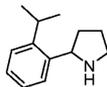
Стадия 2: трет-бутил 2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-карбоксилат



Смесь трет-бутил 2-(2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)пирролидин-1-карбоксилата (983 мг, 3,41 ммоль) и $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (100 мг) в MeOH (20 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере H_2 . Затем реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением целевого продукта в виде бесцветного масла (803 мг, 81%) без дополнительной очистки для следующей стадии удаления защитных групп с помощью ТФУ.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 7,27 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,15 (t, $J=2,5, 7,0$ Гц, 2H), 6,97 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 5,10-5,05 (m, 1H), 3,64-3,52 (m, 1H), 3,49-3,43 (m, 1H), 3,24-3,10 (m, 1H), 2,31-2,26 (m, 1H), 1,84-1,80 (m, 2H), 1,59-1,53 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,28-1,16 (m, 6H), 1,09 (s, 3H), 1,08 (s, 3H).

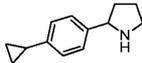
Стадия 3: 2-(2-изопропилфенил)пирролидин



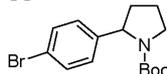
Раствор трет-бутил 2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-карбоксилата (803 мг, 2,77 ммоль) в ДХМ (5 мл) и ТФУ (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После удаления растворителей полученный остаток растворяли в ДХМ (50 мл) и промывали водн. NaHCO_3 (30 мл \times 2). Органический слой собирали и сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением целевого продукта в виде бесцветного масла (522 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 7,52 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,19-7,05 (m, 2H), 4,29 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,30-3,23 (m, 1H), 3,27-3,02 (m, 1H), 2,91-2,82 (m, 1H), 2,14-2,06 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,41-1,32 (m, 1H), 1,19 (s, 3H), 1,17 (s, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 190,1.

Промежуточное соединение 2-с: 2-(4-циклопропилфенил)пирролидин

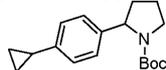


Стадия 1: трет-бутил 2-(4-бромфенил)пирролидин-1-карбоксилат



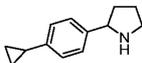
Смесь 2-(4-бромфенил)пирролидина (2,0 г, 8,85 ммоль), Boc_2O (2,9 г, 13,3 ммоль), Et_3N (1,8 г, 17,7 ммоль), ДМАП (110 мг, 0,9 ммоль) в 20 мл ДХМ перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с применением ЭА/ПЭ (1/10) в качестве элюента с получением 2,2 г (78,6%) трет-бутил 2-(4-бромфенил)пирролидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. Масс-спектр (ИЭР) m/e $[\text{M}+1]^+$ 325,0, 327,0.

Стадия 2: трет-бутил 2-(4-циклопропилфенил)пирролидин-1-карбоксилат



Смесь трет-бутил 2-(4-бромфенил)пирролидин-1-карбоксилата (1,0 г, 3,07 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (790 мг, 9,21 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (358 мг, 0,31 ммоль) и K_2CO_3 (1,27 г, 9,21 ммоль) в диоксане (10 мл) нагревали до 100°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта и дополнительно очищали колоночной хроматографией на силикагеле с применением ЭА/ПЭ (1/10, об./об.) в качестве элюента с получением 600 мг (68,1%) трет-бутил 2-(4-циклопропилфенил)пирролидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. Масс-спектр (ИЭР) m/e $[\text{M}+1-56]^+$ 232,1.

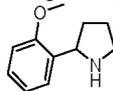
Стадия 3: 2-(4-циклопропилфенил)пирролидин



Раствор трет-бутил 2-(4-циклопропилфенил)пирролидин-1-карбоксилата (1,2 г, 4,18 ммоль) в ТФУ/ДХМ (2 мл/10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентриро-

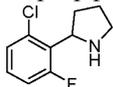
вали для удаления растворителя и остаток распределяли между раствором NaHCO_3 (10 мл) и ДХМ (10 мл). Органический слой собирали и сушили над Na_2SO_4 , концентрировали с получением 620 мг (79,2%) 2-(4-циклопропилфенил)пирролидина. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 188,0.

Промежуточное соединение 2-d: 2-(2-метоксифенил)пирролидин

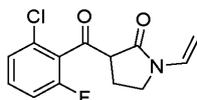


К раствору 2-(2-бромфенил)пирролидина (500 мг, 2,2 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли бромид меди (158,6 мг, 1,1 ммоль) и метанолат натрия (358 мг, 6,6 ммоль). Смесь нагревали до появления конденсата и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали и концентрировали, очищали колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{ЭА/ПЭ}=1/1$) с получением продукта (300 мг, 76,6%) в виде желтого масла. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 178,1.

Промежуточное соединение 2-e: 2-(2-хлор-6-фторфенил)пирролидин

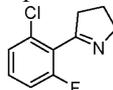


Стадия 1: 3-(2-хлор-6-фторбензоил)-1-винилпирролидин-2-он



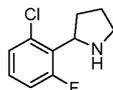
В сухую трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, оснащенную механической мешалкой, капельной воронкой, колпаком для обогрева и обратным холодильником, загружали 60% гидрид натрия (0,6 г, 15 ммоль) и 25 мл сухого толуола. Перемешиваемую суспензию нагревали с обратным холодильником, медленно добавляя смесь 1,1 г (10 ммоль) винилпирролидин-2-она и 1,9 г (10 ммоль) метил 2-хлор-6-фторбензоата. Нагревание продолжали в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и полученную густую суспензию осторожно разбавляли 25 мл насыщенного водного хлорида аммония. Слои разделяли и водный слой снова экстрагировали 25 мл толуола. Объединенные органические слои сушили (MgSO_4) и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(2-хлор-6-фторбензоил)-1-винилпирролидин-2-она в виде неочищенного продукта. $[\text{M}+1]^+$ 268,0.

Стадия 2: 5-(2-хлор-6-фторфенил)-3,4-дигидро-2H-пиррол



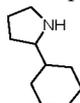
Смесь 3-(2-хлор-6-фторбензоил)-1-винилпирролидин-2-она (1 г, неочищенный) и HCl (6 М, 10 мл) нагревали до появления конденсата в течение 10 ч, смесь охлаждали до комнатной температуры, подщелачивали до значения pH 10 и экстрагировали ДХМ. Органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (300 мг, неочищенный). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 198,0.

Стадия 3: 2-(2-хлор-6-фторфенил)пирролидин



К раствору 5-(2-хлор-6-фторфенил)-3,4-дигидро-2H-пиррола (300 мг, неочищенный) в MeOH добавляли NaBH_4 (50 мг) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем избыток MeOH удаляли при пониженном давлении. Остаток добавляли в воду и экстрагировали ДХМ. Органические слои концентрировали с получением 2-(2-хлор-6-фторфенил)пирролидина, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (100 мг, неочищенный). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 200,1.

Промежуточное соединение 2-f: 2-циклогексилпирролидин

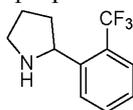


Смесь 2-фенилпирролидина (3,5 г, 23,77 ммоль), PtO_2 (1,08 г, 4,75 ммоль), AsOH (1,14 г, 19,02 ммоль, 1,09 мл) в ТГФ (60 мл) дегазировали и продували H_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 65°C в течение 12 ч в атмосфере H_2 (50 фунтов/кв. дюйм, 344,7 кПа). ЖХ-МС показала, что реакция завершилась, и был зафиксирован один основной пик с желаемой массой. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (условия ТФУ) с получением продукта (4 г, ТФУ соль) в виде желтого масла. Продукт (1 г, ТФУ соль) высвобождали с помощью ионообменной смолы Amberlyst A-21 в MeOH (60 мл), фильтровали и концентрировали с получением продукта. Продукт нейтрализовали насыщ. Na_2CO_3 (5 мл), экстрагирова-

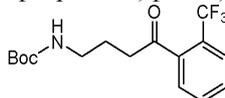
ли ДХМ (80 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта (640 мг) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 4,37 (br s, 1H), 3,13-3,01 (m, 1H), 2,95-2,90 (m, 1H), 2,83-2,72 (m, 1H), 2,00-1,59 (m, 8H), 1,48-1,06 (m, 5H), 1,06-0,88 (m, 2H).

Промежуточное соединение 2-g: 2-(2-(трифторметил)фенил)пирролидин



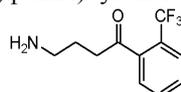
Стадия 1: трет-бутил (4-оксо-4-(2-(трифторметил)фенил)бутил)карбамат



К раствору 1-бром-2-(трифторметил)бензола (2 г, 8,89 ммоль, 1,21 мл) в ТГФ (15 мл) при -78°C добавляли $n\text{-BuLi}$ (2,5 М, 3,56 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 минут, затем добавляли к раствору трет-бутил 2-оксопирролидин-1-карбоксилата (1,65 г, 8,89 ммоль, 1,51 мл) в ТГФ (15 мл) при -78°C . После добавления реакционную смесь нагревали до 15°C и перемешивали при 15°C в течение 1 ч. ТСХ показала, что реакция прошла нормально. Смесь гасили насыщ. NH_4Cl (20 мл), экстрагировали ЭА (20 мл \times 2). Органический слой отделяли, промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью силикагеля (ПЭ:ЭА = от 50:1 до 10:1) с получением трет-бутил (4-оксо-4-(2-(трифторметил)фенил)бутил)карбамата (2 г, 6,04 ммоль, выход 67,91%) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7,72 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,64-7,53 (m, 2H), 7,44 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 4,63 (br s, 1H), 3,23 (q, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,90 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,93 (quin, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,44 (s, 9H).

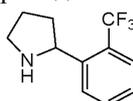
Стадия 2: 4-амино-1-(2-(трифторметил)фенил)бутан-1-он



К смеси раствора трет-бутил (4-оксо-4-(2-(трифторметил)фенил)бутил)карбамата (2,8 г, 8,45 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли ТФУ (30,80 г, 270,13 ммоль, 20 мл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли с получением 4-амино-1-(2-(трифторметил)фенил)бутан-1-она (3,5 г, 7,24 ммоль, 85,67%, ТФУ) в виде коричневого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 9,14 (br s, 3H), 7,87-7,83 (m, 1H), 7,80-7,73 (m, 2H), 7,69-7,64 (m, 1H), 4,44-4,29 (m, 2H), 3,45 (t, $J=7,9$ Гц, 2H), 2,58-2,43 (m, 2H).

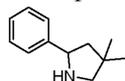
Стадия 3: 2-(2-(трифторметил)фенил)пирролидин



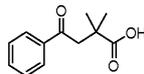
К смеси растворов 4-амино-1-(2-(трифторметил)фенил)бутан-1-она (3 г, 6,53 ммоль, 2ТФУ) в EtOH (72 мл) и AcOH (8 мл) добавляли NaNH_3CN (697,85 мг, 11,10 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO_3 в воде (100 мл). Смесь концентрировали. Остаток растворяли в ЭА (100 мл), промывали водой и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 2-(2-(трифторметил)фенил)пирролидина (0,71 г, 3,16 ммоль, 48,33%) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7,83 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,63-7,52 (m, 2H), 7,38-7,29 (m, 1H), 4,54 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,27-3,25 (m, 1H), 3,18-3,03 (m, 2H), 2,27 (td, $J=4,9, 7,8$ Гц, 1H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,94-1,80 (m, 1H), 1,69-1,59 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 216,1/217,1.

Промежуточное соединение 2-h: 4,4-диметил-2-фенилпирролидин



Стадия 1: 2,2-диметил-4-оксо-4-фенилбутановая кислота

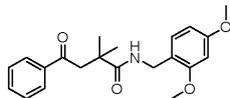


К раствору 3,3-диметилдигидрофуран-2,5-диона (15,3 г, 120 ммоль) и AlCl_3 (31,92 г, 240 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли по каплям бензол (14,04 г, 180 ммоль) на ледяной бане. Смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Затем выливали на лед и разбавляли ДХМ (400 мл) и добавляли концентрированную HCl кислоту (50 мл) и перемешивали до растворения осадка. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток суспендировали с МТБЭ и ПЭ с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (22,52 г,

99%).

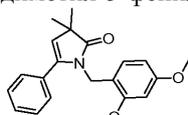
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7,95 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,56 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,46 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,31 (s, 2H), 1,36 (s, 6H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 205,1.

Стадия 2: N-(2,4-диметоксибензил)-2,2-диметил-4-оксо-4-фенилбутанамид



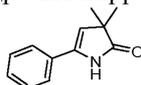
Раствор 2,2-диметил-4-оксо-4-фенилбутановой кислоты (18,03 г, 87,5 ммоль), (2,4-диметоксифенил)метанамина (14,62 г, 87,5 ммоль), NATU (33,25 г, 87,5 ммоль) и Et_3N (13,3 г, 131,25 ммоль) в ДХМ (200 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ДХМ удаляли. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя ЭА/ПЭ = от 1/4 до 1/1 (об./об.), с получением целевого продукта в виде коричневого масла (30,2 г, 97%). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 356,1.

Стадия 3: 1-(2,4-диметоксибензил)-3,3-диметил-5-фенил-1,3-дигидро-2H-пиррол-2-он



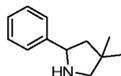
Раствор N-(2,4-диметоксибензил)-2,2-диметил-4-оксо-4-фенилбутанамид (30,2 г, 85,1 ммоль) в толуоле (180 мл) и AcOH (10 мл) кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя смесью ЭА/ПЭ = от 1/10 до 1/1 (об./об.), с получением неочищенного продукта в виде желтого масла (10 г, выход 30%). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 388,1.

Стадия 4: 3,3-диметил-5-фенил-1,3-дигидро-2H-пиррол-2-он



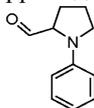
Раствор 1-(2,4-диметоксибензил)-3,3-диметил-5-фенил-1,3-дигидро-2H-пиррол-2-она (9 г, 26,6 ммоль) в ТФУ (50 мл) перемешивали при 95°C в течение 1 ч. Охлаждали до комнатной температуры и удаляли ТФУ. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя смесью ЭА/ПЭ=1/1, с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла (4,4 г, выход 88%). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 188,1.

Стадия 5: 4,4-диметил-2-фенилпирролидин

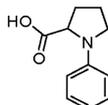


Раствор 1-(2,4-диметоксибензил)-3,3-диметил-5-фенил-1,3-дигидро-2H-пиррол-2-она (2,4 г, 12,8 ммоль) в ТГФ (100 мл) и NH_3 -ТГФ (64 мл, 1 моль/л) кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Охлаждали до комнатной температуры и медленно добавляли кислоту HCl (6 М, 20 мл). Затем кипятили с обратным холодильником в течение 30 мин. Растворитель удаляли, а остаток применяли непосредственно на следующей стадии.

Промежуточное соединение 2-i: 1-фенилпирролидин-2-карбальдегид

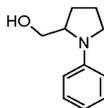


Стадия 1: фенилпролин



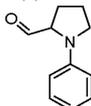
В герметичную пробирку, промытую азотом, добавляли L-пролин (11,5 г, 100 ммоль), карбонат калия (27,6 г, 200 ммоль), иодид меди (I) (3,8 г, 20 ммоль), йодбензол (24,4 г, 120 ммоль) и ДМФ (150 мл). Смесь нагревали при 90°C в течение 48 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду, и pH доводили до значения менее 3 с помощью концентрированной кислоты HCl . Водную фазу экстрагировали этилацетатом 4 раза. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали хроматографией на силикагеле (градиент от 0 до 100% EtOAc /гексан) с получением неочищенного продукта, который применяли непосредственно на следующей стадии. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 192,1.

Стадия 2: (1-фенилпирролидин-2-ил)метанол



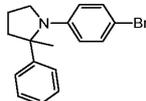
К раствору фенилпролина (1,5 г, 7,8 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли NH_3 -ТГФ (1М, 15,6 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили MeOH (5 мл). Растворитель удаляли и остаток очищали хроматографией с получением (1-фенилпирролидин-2-ил)метанола (1,3 г) в виде бесцветного масла. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 192,1.

Стадия 3: 1-фенилпирролидин-2-карбальдегид

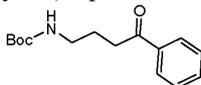


К раствору (1-фенилпирролидин-2-ил)метанола (531 мг, 3 ммоль) в ДХМ (25 мл) порциями добавляли реагент Десса-Мартина (1,9 г, 4,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем смесь промывали насыщ. раствором NaHCO_3 и органические слои концентрировали и очищали хроматографией с получением 1-фенилпирролидин-2-карбальдегида (100 мг) в виде бесцветного масла. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 176,1.

Промежуточное соединение 2-j: 1-(4-бромфенил)-2-метил-2-фенилпирролидин

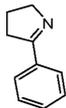


Стадия 1: трет-бутил (4-оксо-4-фенилбутил)карбамат



Раствор PhBr (8 г, 50,95 ммоль, 5,37 мл) в ТГФ (150 мл) охлаждали до -78°C и добавляли $n\text{-BuLi}$ (2,5 М, 26,50 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 15 минут. Затем добавляли трет-бутил 2-оксопирролидин-1-карбоксилат (10,38 г, 56,05 ммоль, 9,52 мл) в ТГФ (20 мл) при -78°C . Смесь перемешивали при -78°C в течение 15 минут. ТСХ и ЖХ-МС показали, что реакция завершилась, и основной пик приходился на указанный в заголовке продукт. Добавляли H_2O (100 мл). Смесь экстрагировали ЭА (200 мл). Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил (4-оксо-4-фенилбутил)карбамата (14 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества.

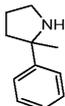
Стадия 2: 5-фенил-3,4-дигидро-2Н-пиррол



К смеси трет-бутил (4-оксо-4-фенилбутил)карбамата (12,3 г, 46,71 ммоль) в толуоле (61,5 мл) добавляли HCl (12 М, 8,56 мл). Смесь перемешивали при 65°C в течение 12 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь экстрагировали ЭА (50 мл). Водный слой собирали, доводили pH до значения 10 насыщенным раствором NaHCO_3 , экстрагировали ЭА (50 мл). Органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью силикагеля (элюент: ПЭ:ЭА = от 50:1 до 10:1) с получением 5-фенил-3,4-дигидро-2Н-пиррола (3,5 г, 22,90 ммоль, выход 49,03%) в виде светло-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7,89-7,81 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 2H), 4,08 (br t, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,96 (br t, $J=8,2$ Гц, 2H), 2,05 (dd, $J=7,4, 8,5$ Гц, 2H).

Стадия 3: 2-метил-2-фенилпирролидин

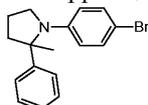


К перемешиваемому раствору 5-фенил-3,4-дигидро-2Н-пиррола (2 г, 13,77 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (7,82 г, 55,10 ммоль, 6,80 мл) при -78°C . Смесь перемешивали при -78°C в течение 45 минут. Затем добавляли MeLi (1,6 М, 34,44 мл) при -78°C . Смесь перемешивали при -78°C в течение 2,5 ч, затем нагревали до 15°C и перемешивали при 15°C в течение 12 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Смесь выливали в воду (100 мл), доводили pH до значения 12 насыщенным раствором NaOH , экстрагировали ДХМ (100 мл×2). Органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью силикагеля (элюент: ПЭ:ЭА = от

100:1 до 20:1) с получением 2-метил-2-фенилпирролидина (0,9 г, 5,30 ммоль, выход 38,50%) в виде красного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7,52-7,46 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,2-7,18 (m, 1H), 3,17-3,09 (m, 1H), 3,04-2,96 (m, 1H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,45 (s, 3H).

Стадия 4: 1-(4-бромфенил)-2-метил-2-фенилпирролидин

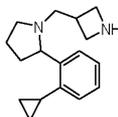


Раствор 1-бром-4-иодбензола (4,21 г, 14,88 ммоль), 2-метил-2-фенилпирролидина (0,6 г, 3,72 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (340,75 мг, 372,11 мкмоль), BINAP (463,40 мг, 744,22 мкмоль), *t*-BuOK (1,25 г, 11,16 ммоль) в толуоле (40 мл) перемешивали при 90°C в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ. После удаления подвижной фазы остаток растворяли в ЭА (20 мл), значение pH доводили до 8 насыщенным раствором NaHCO_3 , разделяли и концентрировали с получением 1-(4-бромфенил)-2-метил-2-фенилпирролидина (0,43 г, выход 33,31%) в виде коричневого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7,34-7,29 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 3H), 7,14-7,12 (m, 2H), 6,31-6,26 (m, 2H), 3,64-3,55 (m, 2H), 2,15-2,10 (m, 2H), 2,01-1,96 (m, 2H), 1,77 (s, 3H).

Масс-спектр (ИЭР, *m/e*) $[\text{M}+1]^+$ 316,1, 318,1.

Промежуточное соединение 2-к: 1-(азетидин-3-илметил)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин

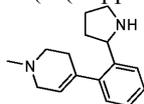


Стадия 1: трет-бутил 3-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилат
2-(2-циклопропилфенил)пирролидин (0,195 г, 647,19 мкмоль) растворяли в ДХЭ (6 мл), добавляли трет-бутил 3-формилазетидин-1-карбоксилат (359,62 мг, 1,94 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (274,33 мг, 1,29 ммоль). После перемешивания при 15°C в течение 4 ч добавляли HOAc (116,59 мг, 1,94 ммоль). Перемешивание продолжали при 15°C в течение 24 ч. Затем реакционную смесь выливали в насыщенный водный NaHCO_3 (4 мл). Смесь трижды экстрагировали CH_2Cl_2 (3×5 мл). Объединенные экстракты органической фазы промывали солевым раствором (5 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 5/1). трет-Бутил 3-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилат (0,18 г) получали в виде желтой жидкости.

Стадия 2: 1-(азетидин-3-илметил)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин.

К раствору трет-бутил 3-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (0,7 г, 1,96 ммоль) в CH_2Cl_2 (4,8 мл) добавляли ТФУ (2,24 г, 19,64 ммоль) при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток доводили до значения pH 14 с помощью 1 н. раствора NaOH и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×5 мл). Объединенные органические слои сушили и концентрировали при пониженном давлении. 1-(азетидин-3-илметил)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин (475 мг) получали в виде желтой жидкости.

Промежуточное соединение 2-1: 1-метил-4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин



Стадия 1: 1-(2-(2-бромфенил)пирролидин-1-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-он В инертной атмосфере N_2 к раствору 2-(2-бромфенил)пирролидина (4 г, 17,68 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли ТЭА (3,57 г, 35,36 ммоль) при 0°C, а затем по каплям ангидрид трифторуксусной кислоты (ТФУА) (4,46 г, 21,22 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь выливали в 100 мл воды, экстрагировали ДХМ (100 мл), промывали 50 мл солевого раствора, сушили над безводным Na_2SO_4 . Раствор фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 1-(2-(2-бромфенил)пирролидин-1-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-она (5,0 г) в виде коричневого масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: трет-бутил 4-(2-(1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-2-ил)фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат.

К раствору 1-(2-(2-бромфенил)пирролидин-1-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-она (5 г, 15,5 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (7,2 г, 23,25 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (350 мг, 1,55 ммоль), трициклогексилфосфин (870 мг, 3,1 ммоль) и K_3PO_4 (11,5 г, 54,25 ммоль). Суспензию перемешивали при 100°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток дополнительно очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент:

петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 10/1) с получением трет-бутил 4-(2-(1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-2-ил)фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (6,1 г) в виде желтого масла.

Стадия 3: 2,2,2-трифтор-1-(2-(2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)этан-1-он.

К раствору трет-бутил 4-(2-(1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-2-ил)фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (6,1 г, 14,5 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли ТФУ (20 мл) при 0°C и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Значение pH реакционной смеси доводили до 8-9 с помощью водн. Na₂CO₃, а затем экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2,2,2-трифтор-1-(2-(2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)этан-1-она (3,8 г) в виде коричневого масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4: 2,2,2-трифтор-1-(2-(2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)этан-1-он.

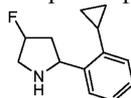
К раствору 2,2,2-трифтор-1-(2-(2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)этан-1-она (1 г, 3,08 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли HCHO (37%, 1,5 г, 18,49 ммоль) и NaBH₃CN (774 мг, 12,32 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а затем остаток разбавляли водой (15 мл) и ЭА (30 мл) при перемешивании. Органический слой отделяли и промывали соевым раствором, а затем сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ДХМ/MeOH=20/1) с получением 2,2,2-трифтор-1-(2-(2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)этан-1-она (0,8 г) в виде коричневого масла.

Стадия 5: 1-метил-4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин.

К раствору 2,2,2-трифтор-1-(2-(2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)этан-1-она (0,8 г, 2,36 ммоль) в MeOH (50 мл) и H₂O (50 мл) добавляли LiOH·H₂O (0,2 г, 4,73 ммоль). После добавления смесь нагревали до 60°C и перемешивали 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а затем остаток разбавляли водой (15 мл) и ЭА (30 мл) при перемешивании. Органический слой отделяли и промывали соевым раствором, а затем сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ДХМ/MeOH=50/1) с получением 1-метил-4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (500 мг) в виде коричневого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7,51 (dd, J=0,98, 7,83 Гц, 1H), 7,24-7,29 (m, 1H), 7,18 (dt, J=1,34, 7,40 Гц, 1H), 7,08 (dd, J=1,22, 7,58 Гц, 1H), 5,55 (td, J=1,60, 3,27 Гц, 1H), 4,29 (t, J=7,83 Гц, 1H), 3,23 (ddd, J=5,14, 7,43, 9,93 Гц, 1H), 3,10 (q, J=2,81 Гц, 2H), 2,94-3,04 (m, 1H), 2,63-2,70 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,12 (dtd, J=4,89, 7,81, 12,50 Гц, 1H), 1,80-1,90 (m, 1H), 1,59-1,70 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 243,1.

Промежуточное соединение 2-m: 2-(2-циклопропилфенил)-4-фторпирролидин



Стадия 1: трет-бутил 2-(2-бромфенил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 2-(2-бромфенил)-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (2,5 г, 7,31 ммоль) в ДХМ (30 мл) по каплям добавляли DAST (1,77 г, 10,96 ммоль). Затем раствор перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (30 мл). Органический слой отделяли, затем промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (30 мл), соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА = от 20/1 до 10/1) с получением трет-бутил 2-(2-бромфенил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (1,6 г) в виде желтого масла.

Стадия 2: трет-бутил 2-(2-циклопропилфенил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 2-(2-бромфенил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (1,5 г, 4,36 ммоль) и циклопропилбороновой кислоты (1,1 г, 13,1 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли Pd(OAc)₂ (98 мг, 0,436 ммоль), трициклогексилфосфин (245 мг, 0,872 ммоль), K₃PO₄ (3,2 г, 15,3 ммоль) и H₂O (1 мл). Суспензию нагревали до 100°C и перемешивали в течение 12 ч в атмосфере N₂. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл) и EtOAc (20 мл). Органический слой отделяли, промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА=20/1) с получением трет-бутил 2-(2-циклопропилфенил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (1,1 г) в виде коричневого масла.

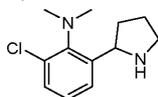
Стадия 3: 2-(2-циклопропилфенил)-4-фторпирролидин.

Раствор трет-бутил 2-(2-циклопропилфенил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (1,1 г, 3,6 ммоль) в растворе HCl (20 мл, 4M в ЭА) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавляли насыщенным раствором Na₂CO₃ (20 мл) и ЭА (20 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоноч-

ной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА = от 4/1 до 1/1) с получением 2-(2-циклопропилфенил)-4-фторпирролидина (620 мг) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7,55 (dd, $J=7,5, 1,4$ Гц, 1H), 7,15-7,28 (m, 2H), 7,01-7,09 (m, 1H), 5,22-5,48 (m, 1H), 4,71-5,10 (m, 1H), 3,31-3,61 (m, 1H), 2,91-3,11 (m, 1H), 2,52-2,75 (m, 1H), 1,70-2,14 (m, 3H), 0,89-1,06 (m, 2H), 0,60-0,82 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 206,1.

Промежуточное соединение 2-п: 2-хлор-N,N-диметил-6-(пирролидин-2-ил)анилин



Стадия 1: трет-бутил (4-(3-хлор-2-(диметиламино)фенил)-4-оксобутил)карбамат.

К раствору 2-бром-6-хлор-N,N-диметиланилина (3,5 г, 14,92 ммоль) и трет-бутил 2-оксопирролидин-1-карбоксилата (2,76 г, 14,92 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли n-BuLi (6 мл, 2,5 М в гексане) при -70°C и затем перемешивали в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли водн. NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали ЭА (50 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА=5/1) с получением трет-бутил (4-(3-хлор-2-(диметиламино)фенил)-4-оксобутил)карбамата (1,8 г) в виде желтого масла.

Стадия 2: 4-амино-1-(3-хлор-2-(диметиламино)фенил)бутан-1-он.

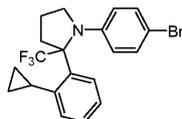
К раствору трет-бутил (4-(3-хлор-2-(диметиламино)фенил)-4-оксобутил)карбамата (1,7 г, 4,99 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 4-амино-1-(3-хлор-2-(диметиламино)фенил)бутан-1-она (1,2 г, неочищенный) в виде желтого масла.

Стадия 3: 2-хлор-N,N-диметил-6-(пирролидин-2-ил)анилин.

К раствору 4-амино-1-(3-хлор-2-(диметиламино)фенил)бутан-1-она (1,2 г, 4,98 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли NaN_3CN (939,77 мг, 14,95 ммоль) и HOAc (2 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 36 ч. Реакционную смесь гасили водой (80 мл) и экстрагировали ЭА (50 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (HCl). Значение pH раствора целевого пика доводили до 10 и экстрагировали ДХМ (30 мл \times 3). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением 2-хлор-N,N-диметил-6-(пирролидин-2-ил)анилина (297 мг) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7,40 (dd, $J=1,3, 7,7$ Гц, 1H), 7,19 (dd, $J=1,5, 7,9$ Гц, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 1H), 4,56 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,19 (ddd, $J=5,4, 7,4, 9,9$ Гц, 1H), 3,09 - 2,99 (m, 1H), 2,85 (s, 6H), 2,24 (dtd, $J=5,0, 7,7, 12,6$ Гц, 1H), 1,95 - 1,80 (m, 2H), 1,58 - 1,45 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 225,2.

Промежуточное соединение 2-о: 1-(4-бромфенил)-2-(2-циклопропилфенил)-2-(трифторметил)-пирролидин



Стадия 1: N-(4-бромфенил)-1-(2-циклопропилфенил)-2,2,2-трифторэтан-1-имин.

Раствор N-(4-бромфенил)-1,1,1-трифенил-15-фосфанимина (1,8 г, 4,16 ммоль) и 1-(2-циклопропилфенил)-2,2,2-трифторэтан-1-она (891,83 мг, 4,16 ммоль) в толуоле (20 мл) перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА = от 50/1 до 10/1) с получением N-(4-бромфенил)-1-(2-циклопропилфенил)-2,2,2-трифторэтан-1-имина (1,1 г, 2,99 ммоль) в виде желтого масла.

Стадия 2: 4-бром-N-(2-(2-циклопропилфенил)-1,1,1-трифторпент-4-ен-2-ил)анилин.

К раствору N-(4-бромфенил)-1-(2-циклопропилфенил)-2,2,2-трифторэтан-1-имина (1,1 г, 2,99 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли аллилмагнийбромид (1 М, 14,94 мл) при -20°C и перемешивали в течение 2 ч. Затем реакционную смесь гасили водн. HN_4Cl (10 мл) и экстрагировали ЭА (10 мл \times 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ) с получением 4-бром-N-(2-(2-циклопропилфенил)-1,1,1-трифторпент-4-ен-2-ил)анилина (1,20 г) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: 4-((4-бромфенил)амино)-4-(2-циклопропилфенил)-5,5,5-трифторпентан-1-ол.

К раствору 4-бром-N-(2-(2-циклопропилфенил)-1,1,1-трифторпент-4-ен-2-ил)анилина (1,20 г, 2,92 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли NH_3 , ТГФ (1 М, 14,62 мл) при 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Затем к реакционной смеси добавляли NaOH (2,5 М, 2,92 мл) и H_2O_2 (1,49 г, 43,87 ммоль) при 0°C . После добавления смесь перемешивали еще 1,5 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили водн. HN_4Cl (10 мл) и экстрагировали ЭА (10 мл \times 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА = от

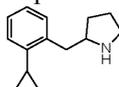
50/1 до 5/1) с получением 4-((4-бромфенил)амино)-4-(2-циклопропилфенил)-5,5,5-трифторпентан-1-ола (0,6 г) в виде желтого масла.

Стадия 4: 1-(4-бромфенил)-2-(2-циклопропилфенил)-2-(трифторметил)пирролидин.

К раствору 4-((4-бромфенил)амино)-4-(2-циклопропилфенил)-5,5,5-трифторпентан-1-ола (0,6 г, 1,55 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли ТЭА (469,17 мг, 4,64 ммоль) и MsCl (265,56 мг, 2,32 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Затем смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 1 ч. Затем реакционную смесь гасили водн. NH₄Cl (10 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл×3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА=10/1) с получением 1-(4-бромфенил)-2-(2-циклопропилфенил)-2-(трифторметил)пирролидина (306 мг) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7,63 (td, J=2,6, 6,6 Гц, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 2H), 7,06 (d, J=9,3 Гц, 2H), 6,88 - 6,83 (m, 1H), 6,32 (d, J=9,0 Гц, 2H), 3,73 - 3,56 (m, 2H), 2,94-2,68 (m, 2H), 2,44-2,31 (m, 1H), 2,27-2,16 (m, 1H), 1,63-1,58 (m, 1H), 0,96-0,85 (m, 1H), 0,60-0,47 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 410,0.

Промежуточное соединение 2-р: 2-(2-циклопропилбензил)пирролидин



Стадия 1: трет-бутил 2-((2-циклопропилфенил)(гидрокси)метил)пирролидин-1-карбоксилат.

К раствору 1-бром-2-циклопропилбензола (4,50 г, 22,84 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли n-BuLi (9,84 мл, 2,5 М) при -70°C в атмосфере N₂ и перемешивали в течение 10 минут, затем к смеси добавляли трет-бутил 2-формилпирролидин-1-карбоксилат (3,5 г, 17,57 ммоль) и дополнительно перемешивали в течение 2 ч. Смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА = от 200/1 до 5/1) с получением трет-бутил 2-((2-циклопропилфенил)(гидрокси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (3,40 г, 10,72 ммоль) в виде желтого масла.

Стадия 2: трет-бутил 2-(((1H-имидазол-1-карбонотиоил)окси)(2-циклопропилфенил)метил)пирролидин-1-карбоксилат.

Раствор трет-бутил 2-((2-циклопропилфенил)(гидрокси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (3,40 г, 10,72 ммоль), ди(1H-имидазол-1-ил)метантиона (5,73 г, 32,16 моль) и ДМАП (1,32 г, 1072 ммоль) в ДХМ (30 мл) перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. Смесь выливали в кислоту HCl (30 мл, 1M) и экстрагировали ДХМ (50 мл×3). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА = от 200/1 до 5/1) с получением трет-бутил 2-(((1H-имидазол-1-карбонотиоил)окси)(2-циклопропилфенил)метил)пирролидин-1-карбоксилата (3,0 г, 7,02 ммоль) в виде желтого масла.

Стадия 3: трет-бутил 2-(2-циклопропилбензил)пирролидин-1-карбоксилат.

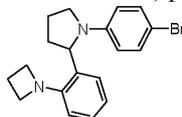
К раствору трет-бутил 2-(((1H-имидазол-1-карбонотиоил)окси)(2-циклопропилфенил)метил)пирролидин-1-карбоксилата (2,5 г, 5,852 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли гидрид трибутиллолова (2,55 г, 8,778 ммоль) и каталитическое количество AIBN (192,06 г, 1,1704 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Смесь промывали насыщенным водн. раствором KF (50 мл) и экстрагировали ЭА (50 мл×3). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (NaHCO₃) с получением трет-бутил 2-(2-циклопропилбензил)пирролидин-1-карбоксилата (650 мг) в виде желтого масла.

Стадия 4: 2-(2-циклопропилбензил)пирролидин.

трет-Бутил 2-(2-циклопропилбензил)пирролидин-1-карбоксилат (600,00 мг, 1,992 ммоль) добавляли в раствор МТБЭ/НСl (10 мл, 4M). Смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и доводили значение pH до 10 насыщенным раствором Na₂CO₃, затем перемешивали в течение 15 минут, экстрагировали ЭА (30 мл×3). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 2-(2-циклопропилбензил)пирролидина (302,00 мг) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7,22-7,18 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 6,98-6,92 (m, 1H), 3,43-3,32 (m, 1H), 3,13-2,80 (m, 4H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,93-1,66 (m, 6H), 1,52-1,40 (m, 1H), 1,01-0,90 (m, 2H), 0,74-0,62 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 202,2.

Промежуточное соединение 2-г: 2-(2-(азетидин-1-ил)фенил)-1-(4-бромфенил)пирролидин



Стадия 1: 2-(азетидин-1-ил)бензальдегид.

К раствору 2-фторбензальдегида (10 г, 80,6 ммоль) и азетидина (9,04 г, 96,7 ммоль) в ДМСО (50 мл)

добавляли K_2CO_3 (33,4 г, 241,17 ммоль) и перемешивали при $80^\circ C$ в течение 24 ч. Смесь выливали в воду (300 мл) и экстрагировали ЭА (100 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (400 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА = от 100/1 до 20/1) с получением 2-(азетидин-1-ил)бензальдегида (9 г, неочищенный) в виде желтого масла.

Стадия 2: 1-(2-(азетидин-1-ил)фенил)-N-(4-бромфенил)метанимин.

К смеси 2-(азетидин-1-ил)бензальдегида (4 г, 24,81 ммоль) и 4-броманилина (4,27 г, 24,81 ммоль) в толуоле (40 мл) добавляли 4-метилбензолсульфовую кислоту (854 мг, 4,96 ммоль) и молекулярное сито 4\AA (4 г). Смесь перемешивали при $140^\circ C$ в течение 6 ч и затем концентрировали в вакууме. Неочищенный 1-(2-(азетидин-1-ил)фенил)-N-(4-бромфенил)метанимин (9 г) получали в виде желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: N-(1-(2-(азетидин-1-ил)фенил)бут-3-ен-1-ил)-4-броманилин.

К смеси 1-(2-(азетидин-1-ил)фенил)-N-(4-бромфенил)метанимина (9 г, 28,55 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли аллилмагнийбромид (128,5 мл, 1 М) при $-20^\circ C$ в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при комнатной температуре 2 ч. Затем смесь выливали в насыщ. NH_4Cl (200 мл) и экстрагировали ЭА (200 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (400 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА = от 20/1 до 1/1) с получением N-(1-(2-(азетидин-1-ил)фенил)бут-3-ен-1-ил)-4-броманилина (3 г) в виде желтого масла.

Стадия 4: 4-(2-(азетидин-1-ил)фенил)-4-((4-бромфенил)амино)бутан-1-ол.

К раствору N-(1-(2-(азетидин-1-ил)фенил)бут-3-ен-1-ил)-4-броманилина (3 г, 8,4 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли NH_3 . ТГФ (25 г, 25,19 ммоль) при $0^\circ C$ в атмосфере N_2 .

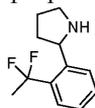
Смесь перемешивали при $25^\circ C$ в течение 2 ч. Добавляли $NaOH$ (1,01 г, 25,19 ммоль) и H_2O_2 (9,5 г, 83,97 ммоль) при $0^\circ C$, затем смесь перемешивали в течение 3 ч. Смесь выливали в H_2O (50 мл) и экстрагировали ЭА (100 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (200 мл), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА = от 1/1 до 0/1) с получением 4-(2-(азетидин-1-ил)фенил)-4-((4-бромфенил)амино)бутан-1-ола (0,9 г) в виде желтого масла.

Стадия 5: 2-(2-(азетидин-1-ил)фенил)-1-(4-бромфенил)пирролидин.

К раствору 4-(2-(азетидин-1-ил)фенил)-4-((4-бромфенил)амино)бутан-1-ола (0,9 г, 2,4 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли ТЭА (960 мг, 9,59 ммоль) и $MsCl$ (329 мг, 2,88 ммоль) при $0^\circ C$. После перемешивания при $25^\circ C$ в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ТСХ (силикагель, элюент: ПЭ/ЭА=1/1) с получением 2-(2-(азетидин-1-ил)фенил)-1-(4-бромфенил)пирролидина (388,6 мг) в виде желтого масла.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 7,24-7,18 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 1H), 6,94 (dd, J=1,4, 7,6 Гц, 1H), 6,74-6,66 (m, 1H), 6,55 (dd, J=0,8, 8,0 Гц, 1H), 6,39-6,31 (m, 2H), 4,80 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,11-3,91 (m, 4H), 3,69 - 3,57 (m, 1H), 3,36 (q, J=8,8 Гц, 1H), 2,38 - 2,21 (m, 3H), 2,17-1,89 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 357,1.

Промежуточное соединение 2г: 2-(2-(1,1-дифторэтил)фенил)пирролидин



Стадия 1: 1-бром-2-(1,1-дифторэтил)бензол.

К DAST (25 мл) добавляли 1-(2-бромфенил)этан-1-он (5 г, 25,120 ммоль) частями при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при $50^\circ C$ в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (100 мл) и затем выливали в лед/насыщенный водн. $NaHCO_3$ (250 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (2 \times 100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА=50/1) с получением 1-бром-2-(1,1-дифторэтил)бензола (3,5 г) в виде желтой жидкости.

Стадия 2: трет-бутил 2-(2-(1,1-дифторэтил)фенил)-1H-пиррол-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору 1-бром-2-(1,1-дифторэтил)бензола (1,5 г, 6,786 ммоль) в ТГФ (18 мл) и H_2O (1,8 мл) добавляли [1-[(трет-бутоксикарбонил]-1H-пиррол-2-ил]бороновую кислоту (1,44 г, 6,824 ммоль), X-Phos (0,65 г, 1,363 ммоль), K_3PO_4 (4,34 г, 20,446 ммоль) и $Pd(OAc)_2$ (152,8 мг, 0,680 ммоль). После перемешивания в течение 4,5 ч при $70^\circ C$ в атмосфере азота реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ЭА (3 \times 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА=50/1) с получением трет-бутил 2-[2-(1,1-дифторэтил)фенил]-1H-пиррол-1-карбоксилата 2,2729 г (неочищенного) в виде темно-желтого масла.

Стадия 3: трет-бутил 2-(2-(1,1-дифторэтил)фенил)пирролидин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору трет-бутил 2-[2-(1,1-дифторэтил)фенил]-1H-пиррол-1-карбоксилата (2,2729 г, 7,395 ммоль) в EtOH (45 мл) добавляли PtO_2 (1,1365 г, 5,005 ммоль) и концентрированную ки-

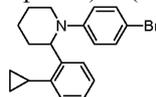
слоту HCl (4 мл) порциями. Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре в атмосфере H₂ (1 атм). После того как PtO₂ отфильтровывали, фильтрат концентрировали. Остаток разбавляли насыщенным водн. NaHCO₃ (200 мл) при 0°C, затем экстрагировали ЭА (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением 1,7408 г (неочищенного) трет-бутил 2-[2-(1,1-дифторэтил)фенил]пирролидин-1-карбоксилата в виде темно-желтого масла.

Стадия 4: 2-(2-(1,1-дифторэтил)фенил)пирролидин.

К раствору трет-бутил 2-[2-(1,1-дифторэтил)фенил]пирролидин-1-карбоксилата (1,7408 г, 5,591 ммоль) в ДХМ (35 мл) порциями добавляли раствор HCl (4 мл, 4 н. в 1,4-диоксане). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре в атмосфере N₂. Значение pH доводили до 8 с помощью насыщенного водн. NaHCO₃, полученную смесь экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (150 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенной флэш-хроматографии в следующих условиях: колонка силикагель С18, подвижная фаза CH₃CN в воде (0,05% NH₄HCO₃), градиент от 10 до 61% за 25 мин, детектор УФ 220 нм. Полученные элюенты экстрагировали ДХМ (3×100 мл). Затем объединенные органические слои концентрировали с получением (2-[2-(1,1-дифторэтил)фенил]пирролидин) (703,1 мг) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д.: 7,74 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,50-7,39 (m, 2H), 7,27 (t, J=7,7 Гц, 2H), 4,56 (t, J=7,8 Гц, 1H), 3,27 (ddd, J=9,8, 7,4, 5,1 Гц, 1H), 3,06 (dt, J=9,8, 7,4 Гц, 1H), 2,23 (dtd, J=12,8, 7,8, 4,9 Гц, 1H), 2,05 (s, 1H), 2,03-1,94 (m, 5H), 1,94-1,81 (m, 1H), 1,78-1,58 (m, 1H). Масс-спектр (ПЭР, m/e) [M+1]⁺ 212,1.

Промежуточное соединение 2s: 1-(4-бромфенил)-2-(2-циклопропилфенил)пиперидин



Стадия 1: 1-бром-2-циклопропилбензол.

К перемешиваемому раствору 1-бром-2-иодбензола (40 г, 141,390 ммоль) в диоксане (400 мл) добавляли K₂CO₃ (58,62 г, 424,151 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (36,44 г, 424,214 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (10,35 г, 14,14 ммоль). Смесь перемешивали в течение 48 ч при 70°C в атмосфере N₂. Смесь разбавляли водой (1000 мл) и экстрагировали ЭА (3×400 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (400 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА=100/1) с получением 1-бром-2-циклопропилбензола (22,0 г) в виде бесцветного масла.

Стадия 2: 2-(2-циклопропилфенил)пиперидин.

К перемешиваемому раствору 1-бром-2-циклопропилбензола (12 г, 60,891 ммоль) в диоксане (120 мл) добавляли 2-(трибутилстаннил)пиперидин (26,90 г, 73,069 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (7,04 г, 6,089 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере N₂. Реакцию гасили добавлением воды (100 мл). Полученную смесь экстрагировали ЭА (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали 50 мл солевого раствора, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА=70/1) с получением 2-(2-циклопропилфенил)пиперидина (5,80 г) в виде светло-желтого масла.

Стадия 3: 2-(2-циклопропилфенил)пиперидин.

К перемешиваемому раствору 2-(2-циклопропилфенил)пиперидина (2,5 г, 12,820 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли кислоту HCl (конц., 3,5 мл) и PtO₂ (0,875 г, 3,846 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре в атмосфере H₂ (1 атм). После того, как PtO₂ отфильтровывали, фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью обратной флэш-хроматографии в следующих условиях: колонка силикагель С18, подвижная фаза 0,05% ТФУ в воде и CH₃CN, градиент от 0 до 10% за 30 мин, детектор УФ 220 нм, с получением 900 мг неочищенного продукта, который очищали с помощью преп-ВЭЖХ в следующих условиях (колонка: XBridge Prep OBD C18 5 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: CH₃CN, скорость потока: 60 мл/мин, градиент: от 25% В до 37% В за 9 минут, 254 и 220 нм, время удерживания: 7,92 мин) с получением 2-(2-циклопропилфенил)пиперидина (280 мг) в виде желтого масла.

Стадия 4: 1-(4-бромфенил)-2-(2-циклопропилфенил)пиперидин.

К перемешиваемой смеси 2-(2-циклопропилфенил)пиперидина (2,50 г, 12,437 ммоль), (4-бромфенил)бороновой кислоты (4,975 г, 24,874 ммоль), Cu(OAc)₂ (5,627 г, 31,093 ммоль) и к активированному молекулярным ситам 4 Å (2,0 г) в ДХМ (250 мл) по каплям добавляли DIPEA (4,011 г, 31,093 ммоль) при комнатной температуре.

Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере O₂. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ в следующих условиях (колонка: XBridge Prep OBD C18 5 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза А: вода (0,05% ТФУ), подвижная фаза В: CH₃CN, скорость потока: 60 мл/мин, градиент: от 43% В до 46% В

за 9 мин, 254 и 220 нм, время удерживания: 7,40 мин) с получением 1-(4-бромфенил)-2-(2-циклопропилфенил)пиперидина (310 мг) в виде коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ м.д.: 7,46 (s, 2H), 7,31 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,21-7,09 (m, 2H), 6,91 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,30 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,20 (s, 1H), 2,13 (s, 4H), 1,00 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 0,60 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 0,50 (d, $J=5,6$ Гц, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 357,9.

Промежуточное соединение 2-т: 2-(2-циклопропилфенил)-4-метилпирролидин



Стадия 1: метил 3-метил-4-нитробутаноат.

К раствору (Е)-метил бут-2-еноата (20 г, 199,77 ммоль), CH_3NO_2 (48,78 г, 799,07 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли ДБН (4,60 мг, 39,95 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 6 ч в атмосфере N_2 . ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. В реакционную смесь добавляли МТБЭ (700 мл), промывали 1 М HCl (500 мл) и H_2O (500 мл). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=50/1). Метил 3-метил-4-нитробутаноат (23 г, выход: 71,44%) получали в виде желтой жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 4,27-4,49 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,28-2,48 (m, 2H), 1,06 (d, $J=6,84$ Гц, 3H).

Стадия 2: 4-метилпирролидин-2-он.

К раствору метил-3-метил-4-нитробутаноата (20 г, 124,10 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли никелевый катализатор Ренея (728,41 мг, 12,41 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч в атмосфере H_2 . ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-метилпирролидин-2-она (10 г) в виде желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: трет-бутил 4-метил-2-оксопирролидин-1-карбоксилат.

К смеси 4-метилпирролидин-2-она (10 г, 100,88 ммоль), ДМАП (6,16 г, 50,44 ммоль), ТЭА (10,21 г, 100,88 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли $(\text{Voc})_2\text{O}$ (44,03 г, 201,75 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 50/1). Получали трет-бутил 4-метил-2-оксопирролидин-1-карбоксилат (13 г, выход 64,68%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 3,87 (dd, $J=10,7$, 7,6 Гц, 1H), 3,29 (dd, $J=10,7$, 6,9 Гц, 1H), 2,64 (dd, $J=17,0$, 8,1 Гц, 1H), 2,39 (dd, $J=14,6$, 7,5 Гц, 1H) 2,16 (dd, $J=17,0$, 8,1 Гц, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,14 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Стадия 4: трет-бутил (4-(2-циклопропилфенил)-2-метил-4-оксобутил)карбамат.

Смесь 1-бром-2-циклопропилбензола (3,5 г, 17,76 ммоль) в ТГФ (50 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем в смесь по каплям добавляли $n\text{-BuLi}$ (1,04 г, 16,28 ммоль) при -68°C. После перемешивания в течение 10 минут к смеси добавляли трет-бутил 4-метил-2-оксопирролидин-1-карбоксилат (2,95 г, 14,80 ммоль) в ТГФ (10 мл). Затем смесь перемешивали при -68°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакцию гасили водным NH_4Cl (20 мл), экстрагировали ЭА (50 мл \times 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 10/1). трет-Бутил (4-(2-циклопропилфенил)-2-метил-4-оксобутил)карбамат (3,6 г, выход 76,63%) получали в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7,44 (dd, $J=7,7$, 1,10 Гц, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,17-7,24 (m, 1H), 7,03 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,12 (t, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,00 (dd, $J=16,8$, 5,51 Гц, 2H), 2,77 (dd, $J=16,8$, 7,72 Гц, 1H), 2,24-2,50 (m, 3H), 1,44 (s, 10H), 1,24-1,36 (m, 1H), 0,94-1,03 (m, 5H), 0,88-0,94 (m, 2H), 0,61-0,72 (m, 2H).

Стадия 5: 4-амино-1-(2-циклопропилфенил)-3-метилбутан-1-он.

Раствор трет-бутил (4-(2-циклопропилфенил)-2-метил-4-оксобутил)карбамата (3,5 г, 11,03 ммоль) в ДХМ (50 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза и затем добавляли ТФУ (12,57 г, 110,26 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч в атмосфере N_2 . ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт (2,0 г) применяли на следующей стадии без очистки.

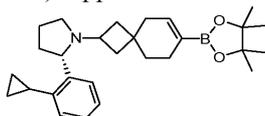
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7,52 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,27-7,44 (m, 8H), 7,24 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,08-7,19 (m, 4H), 6,97 (d, $J=7,7$ Гц, 3H), 4,46 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,11-4,25 (m, 3H), 3,61-3,75 (m, 3H), 3,08-3,19 (m, 3H), 2,48-2,71 (m, 9H), 2,37 (d, $J=5,5$ Гц, 3H), 1,08-1,20 (m, 12H), 0,89-0,98 (m, 9H), 0,65-0,71 (m, 4H).

Стадия 6: 2-(2-циклопропилфенил)-4-метилпирролидин.

Раствор 4-амино-1-(2-циклопропилфенил)-3-метилбутан-1-она (2,0 г, 9,20 ммоль) в EtOH (20 мл) и HOAc (2 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза. Затем в раствор порциями добавляли NaBH₃CN (983,23 мг, 15,56 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Значение pH реакционной смеси доводили до 10 с помощью водного Na₂CO₃ (1 н.) и экстрагировали ЭА (20 мл×5). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (условия ТФУ). 2-(2-циклопропилфенил)-4-метилпирролидин (421 мг) получали в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7,48-7,59 (m, 1H), 7,11-7,25 (m, 2H), 7,01 (d, J=7,3 Гц, 1H), 4,82-4,91 (m, 1H), 3,39 (dd, J=9,9, 6,8 Гц, 1H), 3,24 (dd, J=10,1, 7,5 Гц, 1H), 2,77 (dd, J=10,2, 7,8 Гц, 1H), 2,29-2,51 (m, 2H), 2,00 (dd, J=8,3, 5,5 Гц, 1H), 1,35 (d, J=9,8 Гц, 1H), 1,08-1,15 (m, 3H), 0,88-0,98 (m, 2H), 0,61-0,71 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 202,1.

Промежуточное соединение 2-и: (S)-2-(2-циклопропилфенил)-1-(7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[3.5]нон-6-ен-2-ил)пирролидин



Стадия 1: (S)-2-(2-циклопропилфенил)-1-(8,11-диоксаспиро[3.2.47.24]тридекан-2-ил)пирролидин.

Раствор 8,11-диоксаспиро[3.2.47.24]тридекан-2-она (2,5 г, 13,35 ммоль), (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина (2,36 г, 12,01 ммоль) и HOAc (2,4 г, 40,05 ммоль) в ДХЭ (30 мл) перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Затем к смеси добавляли Na(OAc)₃BH (5,6 г, 26,7 ммоль) и затем перемешивали при 15°C в течение 12 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Значение pH смеси доводили до 10 насыщенным водн. Na₂CO₃. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА = от 20/1 до 7/1) с получением целевого продукта (2,5 г, неочищенный) в виде желтого масла.

Стадия 2: (S)-2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)спиро[3.5]нон-7-он.

Раствор (S)-2-(2-(2-циклопропилфенил)-1-(8,11-диоксаспиро[3.2.47.24]тридекан-2-ил)пирролидина (2 г, 5,45 ммоль) в ацетоне (27 мл) добавляли 1 н. HCl кислоту (27 мл, 27,25 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 6 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. После удаления растворителя остаток растворяли в ЭА (20 мл), значение pH доводили до 9 насыщенным водн. NaHCO₃. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением (S)-2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)спиро[3.5]нон-7-она (1,7 г, неочищенный) в виде желтого масла.

Стадия 3: (S)-2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил трифторметансульфонат.

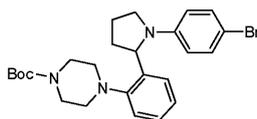
Смешанный раствор (S)-2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)спиро[3.5]нон-7-она (1,6 г, 4,95 ммоль) и 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамида (2,12 г, 5,94 ммоль) в ТГФ (20 мл) охлаждали до -78°C. Затем добавляли ЛДА (2,97 мл, 5,94 ммоль) и перемешивали 2 ч. Смесь нагревали до 15°C и перемешивали в течение 12 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Смесь выливали в насыщенный водн. NH₄Cl, экстрагировали ЭА. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА = от 50/1 до 5/1) с получением (S)-2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил трифторметансульфоната (2,4 г, неочищенный) в виде желтого масла.

Стадия 4: (S)-2-(2-(2-циклопропилфенил)-1-(7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[3.5]нон-6-ен-2-ил)пирролидин.

Смешанный раствор (S)-2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил трифторметансульфоната (2,2 г, 4,83 ммоль), B₂Pin₂ (1,84 г, 7,25 ммоль), KOAc (1,42 г, 14,49 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (351 мг, 0,48 ммоль) в диоксане (20 мл) перемешивали при 85°C в течение 3 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА = от 10/1 до 5/1) с получением (S)-2-(2-(2-циклопропилфенил)-1-(7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[3.5]нон-6-ен-2-ил)пирролидин (700 мг, выход 33%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7,66 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,25-7,12 (m, 4H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,28-3,10 (m, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,38-2,25 (m, 1H), 2,05 (s, 2H), 1,99-1,80 (m, 5H), 1,78-1,31 (m, 4H), 1,25 (s, 13H), 1,00-0,86 (m, 2H), 0,71-0,57 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 434,1.

Промежуточное соединение 2-в: трет-бутил 4-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат



Стадия 1: трет-бутил 4-(2-формилфенил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору 2-фторбенальдегида (13,33 г, 107,38 ммоль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (30,0 г, 161,07 ммоль) в ДМСО (150 мл) добавляли K_2CO_3 (44,52 г, 322,15 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в H_2O (150 мл), экстрагировали ЭА (150 мл×3), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, ПЭ/ЭА = от 100/1 до 30/1). Получали трет-бутил 4-(2-формилфенил)пиперазин-1-карбоксилат (8,5 г) в виде желтого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 1,50 (s, 9H), 3,02 - 3,08 (m, 4H), 3,61-3,66 (m, 4H), 7,11 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,17 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,83 (dd, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 10,36 (s, 1H).

Стадия 2: (E)-трет-бутил 4-(2-(((4-бромфенил)имино)метил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 4-(2-формилфенил)пиперазин-1-карбоксилата (8 г, 27,55 ммоль) и 4-броманилина (4,74 г, 27,55 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляли молекулярное сито 4\AA (5 г) и TsOH (474,45 мг, 2,76 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 12 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. (E)-трет-бутил 4-(2-(((4-бромфенил)имино)метил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (8 г, неочищенный) получали в виде коричневого масла.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 1,49 (s, 9H), 2,98 (br, 4H), 3,60 (br, 4H), 7,08-7,13 (m, 3H), 7,17-7,26 (m, 2H), 7,46 (td, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,50 - 7,54 (m, 2H), 8,83 (s, 1H).

Стадия 3: трет-бутил 4-(2-(1-((4-бромфенил)амино)бут-3-ен-1-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору (E)-трет-бутил-4-(2-(((4-бромфенил)имино)метил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (8 г, 18,0 ммоль) и в ДХМ (100 мл) добавляли аллилмагнийбромид (1 М, 18,0 мл) при -20°C. Смесь перемешивали при -20°C в течение 2 ч. ТСХ показала, что реагент израсходован полностью. Реакционную смесь выливали в водн. NH_4Cl (150 мл) и экстрагировали ЭА (150 мл×3), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир). Получали трет-бутил 4-(2-(1-((4-бромфенил)амино)бут-3-ен-1-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (6,0 г) в виде желтого масла.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 1,51 (s, 9H), 2,47-2,66 (m, 2H), 2,83-2,98 (m, 5H), 3,48-3,75 (m, 3H), 4,23 (s, 1H), 4,89 (dd, J=8,1, 4,9 Гц, 1H), 5,10-5,21 (m, 2H), 5,79 (ddt, J=17,0, 10,1, 6,9 Гц, 1H), 6,40 - 6,44 (m, 2H), 7,10-7,20 (m, 4H), 7,24 (dd, J=7,2, 1,5 Гц, 1H), 7,34 (dd, J=7,6, 1,5 Гц, 1H).

Стадия 4: трет-бутил 4-(2-(1-((4-бромфенил)амино)-4-гидроксибутил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 4-(2-(1-((4-бромфенил)амино)бут-3-ен-1-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (6 г, 12,33 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли NH_3 , ТГФ (1 М, 185,02 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. А затем к смеси добавляли NaOH (1,23 г, 30,84 ммоль) и H_2O_2 (6,29 г, 185,02 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 8 ч. ТСХ показала, что Реагент 4 полностью израсходован. Реакционную смесь выливали в водн. NH_4Cl (150 мл) и экстрагировали ЭА (150 мл×3), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, ПЭ/ЭА = от 100/1 до 30/1). Получали трет-бутил 4-(2-(1-((4-бромфенил)амино)-4-гидроксибутил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (3,5 г) в виде желтого слоида.

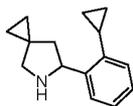
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 1,50 (s, 10H), 1,56-1,80 (m, 3H), 1,83-1,99 (m, 2H), 2,80-2,94 (m, 4H), 3,38-3,76 (m, 5H), 4,88 (dd, J=7,9, 5,5 Гц, 1H), 6,46-6,51 (m, 2H), 7,11-7,18 (m, 4H), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,31-7,34 (m, 1H).

Стадия 5: трет-бутил 4-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 4-(2-(1-((4-бромфенил)амино)-4-гидроксибутил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (3,5 г, 6,94 ммоль) в ДХМ (50 мл) и ТЭА (3,51 г, 34,69 ммоль) добавляли MsCl (715,29 мг, 6,24 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. ЖХ-МС показала, что реагент полностью израсходован, и наблюдали один основной пик с желаемой массой. Реакционную смесь выливали в водн. NH_4Cl (150 мл) и экстрагировали ЭА (150 мл×3), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, ПЭ/ЭА=10/1). Получали трет-бутил 4-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (3,0 г) в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 1,47-1,54 (m, 9 H), 1,90 - 1,98 (m, 1H), 1,98-2,17 (m, 2H), 2,40-2,52 (m, 1H), 2,86 - 3,02 (m, 4H), 3,35-3,43 (m, 1H), 3,55-3,67 (m, 3H), 3,67-3,75 (m, 1H), 5,07-5,12 (m, 1H), 6,27-6,34 (m, 2H), 7,01-7,07 (m, 1H), 7,08-7,12 (m, 1H), 7,15-7,26 (m, 4H). Масс-спектр (ПЭР, m/e) $[M+1]^+$ 486,1.

Промежуточное соединение 2-w: 6-(2-циклопропилфенил)-5-азаспиро[2.4]гептан



Стадия 1: трет-бутил 2-(2-циклопропилфенил)-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилат.

К раствору 5-(2-циклопропилфенил)пирролидин-3-ола (1,8 г, 8,9 ммоль) и Et₃N (0,9 г, 8,9 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли Вос₂O (1,9 г, 8,9 ммоль). Затем смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь промывали кислотой HCl (1 н., 20 мл) насыщенным водн. раствором NaHCO₃ (20 мл), соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением трет-бутил 2-(2-циклопропилфенил)-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (2,3 г, неочищенный) в виде желтого масла.

Стадия 2: трет-бутил 2-(2-циклопропилфенил)-4-оксопирролидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 2-(2-циклопропилфенил)-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (2,3 г, 7,6 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли NaHCO₃ (640 мг, 7,6 ммоль) и периодиан Десса-Мартина (3,2 г, 7,6 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщенным водн. раствором Na₂SO₃ (30 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением трет-бутил 2-(2-циклопропилфенил)-4-оксопирролидин-1-карбоксилата (2,1 г, неочищенный) в виде желтого масла.

Стадия 3: трет-бутил 2-(2-циклопропилфенил)-4-метиленипирролидин-1-карбоксилат.

К смеси Ph₃P⁺MeBr⁻ (5,5 г, 15,3 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляли t-BuOK (1,7 г, 15,3 ммоль) одной порцией. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Затем добавляли трет-бутил 2-(2-циклопропилфенил)-4-оксопирролидин-1-карбоксилат (2,3 г, 7,64 ммоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщенным водн. раствором NH₄Cl (25 мл), а затем экстрагировали ЭА (25 мл). Органический слой промывали соевым раствором (25 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ПЭ/ЭА=10/1, с получением трет-бутил 2-(2-циклопропилфенил)-4-метиленипирролидин-1-карбоксилата (1,3 г, выход: 56%).

Стадия 4: трет-бутил 6-(2-циклопропилфенил)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбоксилат.

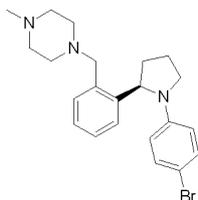
К смеси трет-бутил 2-(2-циклопропилфенил)-4-метиленипирролидин-1-карбоксилата (1,3 г, 4,3 ммоль) и Et₂Zn (1М в толуоле, 15 мл, 15 ммоль) добавляли ClCH₂I (5,3 г, 30 ммоль) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. ТСХ показала, что образовалось новое пятно, и материала не осталось. Реакционную смесь гасили насыщенным водн. раствором NH₄Cl (50 мл) и экстрагировали ЭА (50 мл). Органический слой промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением трет-бутил 6-(2-циклопропилфенил)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбоксилата (1 г, неочищенный) в виде желтого масла, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия 5: 6-(2-циклопропилфенил)-5-азаспиро[2.4]гептан.

Раствор трет-бутил 6-(2-циклопропилфенил)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбоксилата (1 г, 3,2 ммоль) в HCl/ЭА (10 мл, 4 М) перемешивали при 20°C в течение 2 ч. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (условия 0,1% ТФУ). Целевой элюент подщелачивали насыщенным водн. раствором Na₂CO₃ до значения pH 10, а затем экстрагировали ЭА (200 мл×4). Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 6-(2-циклопропилфенил)-5-азаспиро[2.4]гептана (293 мг) в виде светло-желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7,60 (dd, J=7,6, 1,3 Гц, 1H), 7,13-7,25 (m, 2H), 7,01 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,97 (t, J=7,8 Гц, 1H), 3,02 - 3,13 (m, 2H), 2,34 (s, 1H), 2,14 (dd, J=12,3, 7,2 Гц, 1H), 2,04 (t, J=8,4, 1H), 1,81 - 1,90 (m, 1H), 0,87-1,02 (m, 2H), 0,53 - 0,76 (m, 6H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 214,1.

Промежуточное соединение 2-х: (R)-1-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)бензил)-4-метилпиперазин



Стадия 1: (R)-1-(2-(2-бромфенил)пирролидин-1-ил)-2,2,2-трифторэтанон.

К смеси (R)-2-(2-бромфенил)пирролидина (10 г, 44,23 ммоль) и ТФУА (18,58 г, 88,45 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли ТЭА (13,5 г, 132,69 ммоль) по каплям при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 10 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь промывали насыщенным водн. NH₄Cl (100 мл×2) и органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, ПЭ/ЭА = от 100/1 до 50/1). (R)-1-(2-(2-бромфенил)пирролидин-1-ил)-2,2,2-трифторэтанон (13 г) получали в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: (R)-2,2,2-трифтор-1-(2-(2-винилфенил)пирролидин-1-ил)этенон.

К смеси (R)-1-(2-(2-бромфенил)пирролидин-1-ил)-2,2,2-трифторэтанона (5 г, 15,52 ммоль), трифтор(винил)бората калия (2,91 г, 21,73 ммоль) и Cs_2CO_3 (10,11 г, 31,04 ммоль) в диоксане (120 мл), H_2O (12 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (567 мг, 776 мкмоль) при 20°C. Смесь трижды продували N_2 и затем нагревали до 100°C в течение 5 ч. ТСХ и ЖХ-МС показали, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь концентрировали в вакууме (приблизительно 30 мл). Остаток выливали в ледяную воду (50 мл). Водную фазу экстрагировали ЭА (50 мл×3). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, ПЭ/ЭА = от 100/1 до 50/1). (R)-2,2,2-трифтор-1-(2-(2-винилфенил)пирролидин-1-ил)этанон (3,4 г, 12,63 ммоль, выход 81,34%) получали в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7,44-7,51 (m, 1H), 7,21-7,27 (m, 2H), 6,88-7,07 (m, 2H), 5,61-5,71 (m, 1H), 5,46-5,60 (m, 1H), 5,33-5,45 (m, 1H), 3,75-4,03 (m, 2H), 2,27-2,41 (m, 1H), 1,82 - 2,12 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 270,1.

Стадия 3: (R)-2-(1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-2-ил)бензальдегид.

К смеси (R)-2,2,2-трифтор-1-(2-(2-винилфенил)пирролидин-1-ил)этанона (3,4 г, 12,63 ммоль) и $\text{K}_2\text{OSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (186 мг, 505,1 мкмоль) в ТГФ (60 мл), H_2O (60 мл) добавляли NaIO_4 (10,8 г, 50,51 ммоль) порциями при 10°C. Смесь перемешивали при 10°C в течение 2 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь концентрировали для удаления ТГФ. Водную фазу экстрагировали ЭА (50 мл×3). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. (R)-2-(1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-2-ил)бензальдегид (3,4 г, неочищенный) получали в виде коричневого масла. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 272,1.

Стадия 4: (R)-трет-бутил 4-(2-(1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-2-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат.

К смеси (R)-2-(1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-2-ил)бензальдегида (3,4 г, 12,54 ммоль) и трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (4,67 г, 25,07 ммоль) в ДХЭ (100 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (10,6 г, 50,16 ммоль) порциями при 10°C. Смесь перемешивали при 10°C в течение 10 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь промывали NaHCO_3 (50 мл), а затем отделяли органическую фазу. Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. (R)-трет-бутил 4-(2-(1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-2-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (3,5 г) получали в виде желтого масла. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 442,3.

Стадия 5: (R)-трет-бутил 4-(2-(пирролидин-2-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору (R)-трет-бутил 4-(2-(1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-2-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата (3,3 г, 7,47 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли NaBH_4 (662,13 мг, 16,44 ммоль) порциями при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь концентрировали для удаления EtOH (приблизительно 10 мл), выливали в ледяную воду (20 мл). Водную фазу экстрагировали ЭА (50 мл×3). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. (R)-трет-бутил 4-(2-(пирролидин-2-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (2,55 г, неочищенный) получали в виде желтого масла. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 346,3.

Стадия 6: (R)-трет-бутил 4-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат.

К смеси (R)-трет-бутил 4-(2-(пирролидин-2-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата (2,55 г, 7,38 ммоль), 1-бром-4-иодбензола (3,13 г, 11,07 ммоль), X-phos (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-три-и-пропил-1,1'-бибензил, 703 мг, 1,48 ммоль) и Cs_2CO_3 (4,81 г, 14,76 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (166 мг, 738 мкмоль) при 20°C. Смесь трижды продували N_2 и затем нагревали до 105°C в течение 10 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (50 мл) и органическую фазу отделяли. Органическую фазу сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Получали (R)-трет-бутил 4-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (1,25 г) в виде оранжевого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7,05-7,24 (m, 6H) 6,40 (d, J=8,9 Гц, 2H) 5,28-5,37 (m, 1H) 3,68-3,86 (m, 2H) 3,29-3,53 (m, 6H) 2,35-2,59 (m, 5H) 1,98-2,15 (m, 2H) 1,79-1,88 (m, 1H) 1,41-1,51 (m, 9H).

Стадия 7: (R)-1-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)бензил)пиперазин.

Раствор (R)-трет-бутил 4-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата (1,25 г, 2,50 ммоль) в ТФУ (20 мл) и ДХМ (60 мл) перемешивали при 20°C в течение 12 ч. ЖХ-МС показала, что реагент полностью израсходован и целевое соединение образовано. Реакционный раствор концентрировали. Остаток разбавляли ЭА (50 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водн. NaHCO_3 (50 мл) и органическую фазу отделяли. Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. (R)-1-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)бензил)пиперазин (1 г, неочищенный) получали в виде желтого масла. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 400,2.

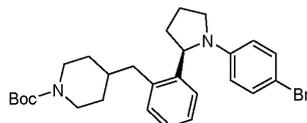
Стадия 8: (R)-1-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)бензил)-4-метилпиперазин.

К смеси (R)-1-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)бензил)пиперазина (1 г, 2,50 ммоль) и HCHO (374,99 мг, 12,49 ммоль) в ДХЭ (50 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2,1 г, 10 ммоль) порциями при 20°C.

Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. ЖХ-МС показала, что реагент полностью израсходован и целевое соединение образовано. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex luna C18 250 мм×100 мм×10 мкм, подвижная фаза: [вода (0,1% ТФУ)-ацетонитрил]). Очищенный раствор концентрировали. Водная фаза основана на насыщенном NaHCO₃, а затем экстрагировали ЭА (50 мл×3). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. (R)-1-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)бензил)-4-метилпиперазин (440 мг) получали в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7,01-7,24 (m, 6H), 6,36 (d, J=8,8 Гц, 2H), 5,22 (d, J=8,2 Гц, 1H), 3,88 (d, J=12,8 Гц, 1H), 3,72 (t, J=7,4 Гц, 1H), 3,33-3,50 (m, 2H), 2,34-3,14 (m, 12H), 2,06 (s, 2H), 1,84 (d, J=5,7 Гц, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 414,2.

Промежуточное соединение 2-у: трет-бутил (R)-4-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)бензил)пиперидин-1-карбоксилат



Стадия 1: (E)-трет-бутил 4-((2-тозилгидразоно)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

Смесь трет-бутил 4-формилпиперидин-1-карбоксилата (1,75 г, 9,38 ммоль) и 4-метилбензолсульфоногидрида (2,0 г, 9,38 ммоль) в EtOH (30 мл) перемешивали при 20°C в течение 15 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. (E)-трет-бутил 4-((2-тозилгидразоно)метил)пиперидин-1-карбоксилат (3,4 г, неочищенный) получали в виде бесцветного масла.

Стадия 2: (R)-трет-бутил 4-(2-(1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-2-ил)бензиден)пиперидин-1-карбоксилат.

К смеси (R)-1-(2-(2-бромфенил)пирролидин-1-ил)-2,2,2-трифторэтанона (3 г, 9,31 ммоль), (E)-трет-бутил 4-((2-тозилгидразоно)метил)пиперидин-1-карбоксилата (5,33 г, 13,97 ммоль) и t-BuOLi (2,98 г, 37,24 ммоль) в диоксане (100 мл) добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (670,5 мг, 931 мкмоль) при 20°C. Смесь трижды продували N₂ и затем нагревали до 100°C в течение 3 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь концентрировали в вакууме (приблизительно 20 мл). Остаток выливали в ледяную воду (30 мл) и экстрагировали ЭА (50 мл×3). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором (50 мл), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, ПЭ/ЭА = от 30/1 до 10/1). Получали (R)-трет-бутил 4-(2-(1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-2-ил)бензиден)пиперидин-1-карбоксилат (2,17 г, 4,95 ммоль, выход 53,08%) в виде красного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7,16-7,25 (m, 2H), 7,04-7,11 (m, 1H), 6,92-7,01 (m, 1H), 6,29-6,46 (m, 1H), 5,29-5,45 (m, 1H), 3,75-4,00 (m, 2H), 3,12-3,69 (m, 4H), 2,16-2,41 (m, 4H), 1,83-2,15 (m, 3H), 1,70-1,82 (m, 1H), 1,47 (s, 9H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 339,2.

Стадия 3: (R)-трет-бутил 4-(2-(1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-2-ил)бензил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору (R)-трет-бутил 4-(2-(1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-2-ил)бензиден)пиперидин-1-карбоксилата (2,3 г, 5,25 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли Pd/C (300 мг, влажность 10%). Смесь трижды продували H₂ и затем перемешивали при 20°C в течение 10 ч при давлении H₂ 15 фунтов/кв. дюйм (103,4 кПа). ЖХ-МС показала, что реагент полностью израсходован и целевое соединение образовано. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат концентрировали. (R)-трет-бутил 4-(2-(1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-2-ил)бензил)пиперидин-1-карбоксилат (2,3 г, неочищенный) получали в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7,07-7,23 (m, 3H), 6,86-6,98 (m, 1H), 5,34-5,52 (m, 1H), 3,73-4,24 (m, 4H), 2,44-2,83 (m, 4H), 2,31-2,44 (m, 1H), 1,56-2,21 (m, 6H), 1,37-1,55 (m, 9H), 1,05-1,33 (m, 2H).

Стадия 4: (R)-трет-бутил 4-(2-(пирролидин-2-ил)бензил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору (R)-трет-бутил 4-(2-(1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-2-ил)бензил)пиперидин-1-карбоксилата (2,3 г, 5,22 ммоль) в MeOH (10 мл), H₂O (10 мл), ТГФ (10 мл) добавляли LiOH·H₂O (438,5 мг, 10,44 ммоль) при 20°C. Смесь нагревали до 50°C в течение 1 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления MeOH и ТГФ. Водную фазу экстрагировали ЭА (30 мл×3). Объединенные органические фазы сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. (R)-трет-бутил 4-(2-(пирролидин-2-ил)бензил)пиперидин-1-карбоксилат (1,76 г, неочищенный) получали в виде желтого масла. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 345,2.

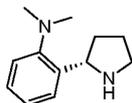
Стадия 5: (R)-трет-бутил 4-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)бензил)пиперидин-1-карбоксилат.

К смеси (R)-трет-бутил 4-(2-(пирролидин-2-ил)бензил)пиперидин-1-карбоксилата (1,4 г, 4,06 ммоль), 1-бром-4-иодбензола (1,72 г, 6,10 ммоль), X-phos (387 мг, 812 мкмоль) и Cs₂CO₃ (2,64 г, 8,12 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли Pd(OAc)₂ (90 мг, 406 мкмоль) при 20°C. Смесь трижды продували N₂

и затем нагревали до 100°C в течение 5 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду (30 мл), а затем разделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, элюент: ПЭ/ЭА = от 100/1 до 50/1). Получали (R)-трет-бутил 4-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)бензил)пиперидин-1-карбоксилат (720 мг) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7,00-7,24 (m, 6H) 6,27 (d, J=9,0 Гц, 2H) 4,80-4,92 (m, 1H) 4,02-4,27 (m, 2H) 3,65-3,78 (m, 1H) 3,35-3,47 (m, 1H) 2,57-2,83 (m, 4H) 2,36-2,51 (m, 1H) 1,97-2,12 (m, 2H) 1,80-1,95 (m, 2H) 1,71 (d, J=12,1 Гц, 2H) 1,48 (s, 9 H) 1,23-1,31 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 498,9.

Промежуточное соединение 2-z: (S)-N,N-диметил-2-(пирролидин-2-ил)анилин



Стадия 1: (S)-трет-бутил 2-(2-((дифенилметил)амино)фенил)пирролидин-1-карбоксилат.

К раствору (S)-трет-бутил 2-(2-бромфенил)пирролидин-1-карбоксилата (2,0 г, 6,13 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляли дифенилметанимин (1,67 г, 9,20 ммоль), Cs₂CO₃ (3,99 г, 12,26 ммоль), Pd₂(dba)₃ (561,4 мг, 6,13 ммоль) и Xant-phos (9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен, 1,06 г, 1,84 ммоль). Смесь перемешивали при 105°C в течение 36 ч под защитой N₂. ЖХ-МС показала, что (S)-трет-бутил 2-(2-бромфенил)пирролидин-1-карбоксилат полностью израсходован, и один основной пик с сигналом желаемой массы. Смесь упаривали в вакууме. Остаток применяли непосредственно на следующей стадии. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M-1]⁻ 427,2.

Стадия 2: (S)-трет-бутил 2-(2-аминофенил)пирролидин-1-карбоксилат.

К раствору (S)-трет-бутил 2-(2-((дифенилметил)амино)фенил)пирролидин-1-карбоксилата (262 мг, 613 мкмоль, 1 экв.) и в ТГФ (5 мл) добавляли 10 мл 0,5 н. кислоты HCl. Смесь перемешивали при 20°C в течение ночи. ТСХ показала, что (S)-трет-бутил 2-(2-((дифенилметил)амино)фенил)пирролидин-1-карбоксилат израсходован полностью. Смесь доводили до значения pH приблизительно 8 насыщенным водн. NaHCO₃, затем экстрагировали ЭА (20 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА = от 10/1 до 1/1) с получением (S)-трет-бутил 2-(2-аминофенил)пирролидин-1-карбоксилата (50 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 6,91-7,16 (m, 2H), 6,70-6,87 (m, 1H), 6,62-6,70 (m, 1H), 4,60-5,06 (m, 1H), 3,36-3,97 (m, 4H), 2,13-2,35 (m, 1H), 1,83-2,01 (m, 3H), 1,16-1,54 (m, 9H).

Стадия 3: (S)-трет-бутил 2-(2-(диметиламино)фенил)пирролидин-1-карбоксилат.

К раствору (S)-трет-бутил 2-(2-аминофенил)пирролидин-1-карбоксилата (6,5 г, 22,87 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли водн. HCHO (37%, 11,14 г, 137,22 ммоль) и NaH₂CN (5,95 г, 114,35 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 14 ч. ТСХ показала, что (S)-трет-бутил 2-(2-аминофенил)пирролидин-1-карбоксилат израсходован полностью. Смесь выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (100 мл), промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА = от 100/1 до 30/1) с получением (S)-трет-бутил 2-(2-(диметиламино)фенил)пирролидин-1-карбоксилата (5,9 г).

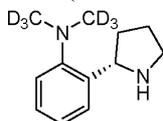
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 6,93-7,15 (m, 4H), 5,12-5,37 (m, 1H), 3,36-3,69 (m, 2H), 2,60 (s, 6H), 2,20-2,37 (m, 1H), 1,64-1,87 (m, 3H), 1,39 (s, 2H), 1,10 (s, 6H).

Стадия 4: (S)-N,N-диметил-2-(пирролидин-2-ил)анилин.

К раствору (S)-трет-бутил 2-(2-(диметиламино)фенил)пирролидин-1-карбоксилата (5,90 г, 20,32 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли ТФУ (30 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. ТСХ показала, что (S)-трет-бутил 2-(2-(диметиламино)фенил)пирролидин-1-карбоксилат израсходован полностью. Смесь выливали в воду, затем доводили значение pH до приблизительно 10 водн. NaOH (2 н.). Смесь экстрагировали ДХМ (50 мл×3), промывали солевым раствором и водой, сушили безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали в вакууме с получением (S)-N,N-диметил-2-(пирролидин-2-ил)анилина (3,248 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7,38-7,52 (m, 1H) 7,18-7,24 (m, 1H) 7,03-7,16 (m, 2H) 4,59 (t, J=7,9 Гц, 1H), 3,24 (ddd, J=10,0, 7,6, 5,1 Гц, 1H), 3,00 (dt, J=9,8, 7,7 Гц, 1H), 2,71 (br, 6H), 2,17-2,33 (m, 1H), 2,14 (s, 1H), 1,80-2,04 (m, 2H), 1,54-1,77 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 191,3.

Промежуточное соединение 2-z1: (S)-N,N-бис(метил-d3)-2-(пирролидин-2-ил)анилин



Стадия 1: (S)-трет-бутил 2-(2-(d₆-диметиламино)фенил)пирролидин-1-карбоксилат.

К раствору (S)-трет-бутил 2-(2-аминофенил)пирролидин-1-карбоксилата (6,5 г, 22,87 ммоль) в ДМФ

(20 мл) добавляли NaH (457,4 мг, 11,44 ммоль) и CD₃I (2,21 г, 15,25 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 45°C в течение 14 ч. ТСХ показала, что (S)-трет-бутил 2-(2-аминофенил)пирролидин-1-карбоксилат израсходован полностью. Смесь выливали в воду (50 мл), экстрагировали ЭА, концентрировали в вакууме с получением трет-бутил (S)-2-(2-(бис(метил-d3)амино)фенил)пирролидин-1-карбоксилата (880 мг), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

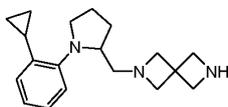
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7,00-7,22 (m, 4H), 5,20-5,43 (m, 1H), 3,49-3,72 (m, 2H), 2,26-2,45 (m, 1H), 1,72-1,95 (m, 3H), 1,47 (s, 2H), 1,18 (s, 7H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 297,4.

Стадия 2: (S)-N,N-бис(метил-d3)-2-(пирролидин-2-ил)анилин.

К раствору (S)-2-(2-(бис(метил-d3)амино)фенил)пирролидин-1-карбоксилата (275 мг, 927,68 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (5 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток растворяли в ДХМ (20 мл), промывали насыщ. водн. Na₂CO₃ (20 мл), сушили Na₂SO₄, концентрировали в вакууме с получением (S)-N,N-бис(метил-d3)-2-(пирролидин-2-ил)анилина (100 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7,42 (dd, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,19-7,26 (m, 1H), 7,07-7,18 (m, 2H), 4,63 (t, J=7,9 Гц, 1H), 3,24 (ddd, J=10,3, 7,4, 5,4 Гц, 1H), 3,04-3,11 (m, 1H), 2,18-2,30 (m, 1H), 1,87-2,06 (m, 2H), 1,66-1,77 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 197,3.

Промежуточное соединение 2-z2: 2-((1-(2-циклопропилфенил)пирролидин-2-ил)метил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан



Стадия 1: (1-(2-циклопропилфенил)пирролидин-2-ил)метанол.

К раствору 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил-1-(2-циклопропилфенил)пирролидина (1,5 г, 4,52 ммоль) в MeOH/HCl (20 мл) при 20°C и смесь перемешивали в течение 1 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь концентрировали с получением (1-(2-циклопропилфенил)пирролидин-2-ил)метанола (0,8 г, неочищенный).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7,81 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,04 (dd, J=7,7, 1,2 Гц, 1H), 4,55 (br, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,11 (d, J=13,9 Гц, 1H), 3,85-4,15 (m, 2H), 3,59-3,81 (m, 3H), 2,52-2,64 (m, 1H), 2,48 (s, 2H), 2,37 (s, 2H), 1,22-1,35 (m, 2H), 0,77-0,98 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 217,9.

Стадия 2: 1-(2-циклопропилфенил)пирролидин-2-карбальдегид.

К раствору (COCl)₂ (700,9 мг, 5,52 ммоль) в ДХМ (20 мл) по каплям при -65°C добавляли ДМСО (862,93 мг, 11,04 ммоль). Смесь перемешивали при -65°C в течение 0,5 ч. А затем по каплям добавляли (1-(2-циклопропилфенил)пирролидин-2-ил)метанол (800,0 мг, 3,68) в ДХМ (2 мл) при -65°C. Смесь дополнительно перемешивали при -65°C в течение 1 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. К реакционной смеси добавляли ТЭА (2,89 г, 29,45 ммоль) и нагревали до 20°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали ДХМ, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением 1-(2-циклопропилфенил)пирролидин-2-карбальдегида (1,2 г, неочищенного продукта).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 12,10 (s, 1H), 9,39 (d, J=3,8 Гц, 1H), 7,06-7,16 (m, 1H), 6,85-7,03 (m, 3H), 4,19 (td, J=7,1, 3,9 Гц, 1H), 3,86-3,96 (m, 1H), 3,05-3,16 (m, 6H), 2,62 (s, 1H), 2,12-2,26 (m, 2H), 2,00-2,12 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 1H), 1,42 (t, J=7,3 Гц, 9H), 1,00-1,10 (m, 1H), 0,75-0,94 (m, 2H), 0,59-0,67 (m, 1H).

Стадия 3: трет-бутил 6-((1-(2-циклопропилфенил)пирролидин-2-ил)метил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат.

К раствору 1-(2-циклопропилфенил)пирролидин-2-карбальдегида (600 мг, 2,79 ммоль) в ДХМ (10 мл) медленно добавляли NaBH(OAc)₃ (1,18 г, 5,57 ммоль) при 0°C. Затем к смеси добавляли трет-бутил 2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат оксалат (803,46 мг, 2,79 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали ДХМ (10 мл) и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, ПЭ/ЭА = от 100/1 до 0/1). Получали трет-бутил 6-((1-(2-циклопропилфенил)пирролидин-2-ил)метил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (600 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7,07-7,14 (m, 1H), 7,01 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,90-6,97 (m, 1H), 6,83-6,88 (m, 1H), 3,95 (s, 4H), 3,61-3,75 (m, 2H), 3,16-3,43 (m, 4H), 2,86 (td, J=8,5, 5,1 Гц, 1H), 2,11-2,21 (m, 2H), 2,06 (s, 1H), 1,87-1,99 (m, 2H), 1,74-1,87 (m, 2H), 1,57-1,74 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 0,95-1,13 (m, 1H), 0,70-0,95 (m, 3H), 0,52-0,62 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 398,1.

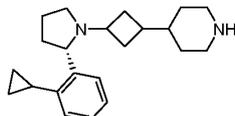
Стадия 4: 2-((1-(2-циклопропилфенил)пирролидин-2-ил)метил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан.

К раствору трет-бутил 6-((1-(2-циклопропилфенил)пирролидин-2-ил)метил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (600 мг, 1,51 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли ТФУ (2 мл) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь концентрировали с получением 2-((1-(2-циклопропилфенил)пирролидин-2-ил)метил)-2,6-

диазаспиро[3.3]гептана (326 мг) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7,10 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,99-7,04 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,80-6,88 (m, 1H), 3,78 (br, 4H), 3,57-3,74 (m, 2H), 3,22-3,40 (m, 4H), 2,80-3,03 (m, 3H), 2,55 (d, $J=12,6$ Гц, 1H), 2,10-2,28 (m, 3H), 1,90 (s, 1H), 1,67-1,84 (m, 2H), 0,82-1,10 (m, 2H), 0,51-0,81 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 298,2.

Промежуточное соединение 2-z3: (S)-4-(3-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклобутил)пиперидин



Стадия 1: трет-бутил 4-(2,2-дихлор-3-оксоциклобутил)пиперидин-1-карбоксилат.

К смеси Zn (4,64 г, 70,99 ммоль) в диоксане (50 мл) в атмосфере N_2 добавляли трет-бутил 4-винилпиперидин-1-карбоксилат (5,0 г, 23,66 ммоль) при 20°C. Затем добавляли CCl_3COCl (6,45 г, 35,49 ммоль) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. К реакционной смеси добавляли водн. NaHCO_3 (50 мл) при 0°C. Затем смесь экстрагировали ЭА (50 мл \times 5), объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , ПЭ/ЭА = от 50/1 до 20/1). Получали трет-бутил 4-(2,2-дихлор-3-оксоциклобутил)пиперидин-1-карбоксилат (3,0 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 4,05-4,21 (m, 2H) 3,04-3,27 (m, 2H) 2,77 (br, 2H) 2,60 (q, $J=10,4$ Гц, 1H) 2,03-2,10 (m, 1H) 1,84-1,97 (m, 1H) 1,52-1,63 (m, 1H) 1,46 (s, 9H) 1,16-1,41 (m, 3H).

Стадия 2: трет-бутил 4-(3-оксоциклобутил)пиперидин-1-карбоксилат.

К смеси Zn (1,22 г, 18,62 ммоль) в HOAc (3,73 г, 62,07 ммоль) в атмосфере N_2 добавляли трет-бутил 4-(2,2-дихлор-3-оксоциклобутил)пиперидин-1-карбоксилат (2,0 г, 6,21 ммоль) в диоксане (15 мл) при 15°C, смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Значение pH смеси довели до приблизительно 9 с помощью 33% водн. NaOH и экстрагировали ЭА (50 мл \times 3). После сушки и концентрирования, остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , ПЭ/ЭА = от 50/1 до 10/1). Получали трет-бутил 4-(3-оксоциклобутил)пиперидин-1-карбоксилат (1,0 г, 3,95 ммоль).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 4,14 (s, 2H) 3,02-3,17 (m, 2H) 2,64-2,83 (m, 4H) 2,05-2,18 (m, 1H) 1,72 (d, $J=12,8$ Гц, 2H) 1,35-1,36 (m, 1H) 1,47 (s, 8H) 1,15 (d, $J=12,3$, 4,3 Гц, 2H).

Стадия 3: (S)-трет-бутил 4-(3-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклобутил)пиперидин-1-карбоксилат.

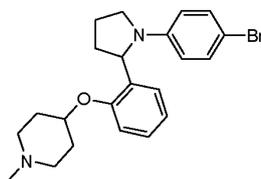
К раствору трет-бутил 4-(3-оксоциклобутил)пиперидин-1-карбоксилата (0,7 г, 2,76 ммоль, 1 экв.) и (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина (569,23 мг, 3,04 ммоль) в ДХЭ (20 мл) добавляли AcOH (331,86 мг, 5,53 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,17 мг, 5,53 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь гасили водн. Na_2CO_3 (20 мл) и экстрагировали ЭА (20 мл \times 3), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной СДЖХ. Получали (S)-трет-бутил 4-(3-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклобутил)пиперидин-1-карбоксилат (1,1 г). Масс-спектр (ПЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 425,3.

Стадия 4: (S)-4-(3-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклобутил)пиперидин.

Смесь (S)-трет-бутил 4-(3-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклобутил)пиперидин-1-карбоксилат (0,9 г, 2,12 ммоль) в ДХМ (5 мл) и ТФУ (5 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. ЖХ-МС показала, что реагент полностью израсходован, и один основной пик с сигналом желаемой массы. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления растворителя. Остаток разбавляли H_2O (10 мл) и значение pH довели до приблизительно 9 насыщенным водн. Na_2CO_3 . Смесь экстрагировали ЭА (10 мл \times 3), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Получали (S)-4-(3-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклобутил)пиперидин (643 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7,66-7,56 (m, 1H), 7,21-7,08 (m, 2H), 6,97 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,96 (q, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,30-2,83 (m, 4H), 2,75-2,60 (m, 2H), 2,46-2,31 (m, 1H), 2,29-2,14 (m, 1H), 2,06-1,44 (m, 10H), 1,40-1,03 (m, 4H), 0,98-0,85 (m, 2H), 0,74-0,55 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 325,3.

Промежуточное соединение 2-z4: 4-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)фенокси)-1-метилпиперидин



Стадия 1: трет-бутил 4-(2-формилфенокси)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (5,0 г, 24,84 ммоль) и 2-

фторбензальдегида (6,17 г, 49,69 ммоль) в ДМСО (150 мл) добавляли K_2CO_3 (10,15 г, 74,53 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 6 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в H_2O (50 мл) и экстрагировали ЭА (50 мл×3), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , ПЭ/ЭА = от 20/1 до 10/1) с получением трет-бутил 4-(2-формилфенокси)пиперидин-1-карбоксилата (6 г). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 306,1.

Стадия 2: (Е)-трет-бутил 4-(2-(((4-бромфенил)имино)метил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат.

Смесь трет-бутил 4-(2-формилфенокси)пиперидин-1-карбоксилата (4,30 г, 14,08 ммоль), 4-броманилина (2,42 г, 14,08 ммоль), $TsOH$ (133,93 мг, 0,7 ммоль) и молекулярного сита 4\AA (2,15 г) в толуоле (43 мл) перемешивали при 140°C в течение 12 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного (Е)-трет-бутил 4-(2-(((4-бромфенил)имино)метил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата (7,5 г, неочищенный), который применяли непосредственно на следующей стадии.

Стадия 3: трет-бутил 4-(2-(1-((4-бромфенил)амино)бут-3-ен-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору (Е)-трет-бутил 4-(2-(((4-бромфенил)имино)метил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата (5,7 г) в ДХМ (50 мл) добавляли по каплям аллилмагнийбромид (49,63 мл, 1М в ТГФ) при 0°C. Смесь перемешивали при температуре от 0 до 15°C в течение 3 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в водн. NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали ЭА (50 мл×2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА = от 50/1 до 20/1) с получением трет-бутил 4-(2-(1-((4-бромфенил)амино)бут-3-ен-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата (4,2 г). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 502,2.

Стадия 4: трет-бутил 4-(2-(1-((4-бромфенил)амино)-4-гидроксибутил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 4-(2-(1-((4-бромфенил)амино)бут-3-ен-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата (3,3 г, 6,58 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли $BH_3 \cdot TGF$ (65,8 мл, 1М в ТГФ) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Затем по каплям добавляли H_2O_2 (6,58 мл, 65,81 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли по каплям водн. $NaOH$ (2,63 г, 65,81 ммоль, 4М) и перемешивали при температуре от 0 до 15°C в течение 2 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Смесь выливали в насыщенный водн. $Na_2S_2O_3$ (50 мл) и перемешивали в течение 0,5 ч, экстрагировали ЭА (100 мл×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным водн. $Na_2S_2O_3$ (50 мл), водн. $NaHCO_3$ (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , ПЭ/ЭА = от 5/1 до 2/1) с получением трет-бутил 4-(2-(1-((4-бромфенил)амино)-4-гидроксибутил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата (2,4 г). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 520,3.

Стадия 5: трет-бутил 4-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат.

К смеси трет-бутил 4-(2-(1-((4-бромфенил)амино)-4-гидроксибутил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата (2,3 г, 4,43 ммоль) и ТЭА (1,34 г, 13,28 ммоль) в ДХМ (23 мл) добавляли $MscCl$ (1,01 мг, 8,86 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в H_2O (20 мл), экстрагировали ДХМ (20 мл×2).

Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА = от 10/1 до 2/1) с получением трет-бутил 4-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 502,2.

Стадия 6: 4-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)фенокси)пиперидин.

К смеси трет-бутил 4-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата (1,8 г, 3,59 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли ТФУ (7 мл) и перемешивали при 15°C в течение 3 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали в вакууме с получением 4-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)фенокси)пиперидина (1,8 г, соль ТФУ, неочищенный). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 402,2.

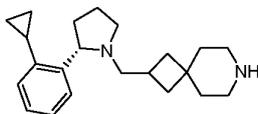
Стадия 7: 4-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)фенокси)-1-метилпиперидин.

К раствору 4-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)фенокси)пиперидина (1,0 г, 2,49 ммоль) в $MeOH$ (10 мл) добавляли водн. $NCHO$ (37%, 1,01 г, 12,46 ммоль) и $NaBH_3CN$ (496,74 мг, 4,47 ммоль) и перемешивали при 15°C в течение 3 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток выливали в насыщенный водн. $NaHCO_3$ (20 мл), экстрагировали ЭА (30 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА = от 1/1 до 1/10) с получением 4-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)фенокси)-1-метилпиперидина.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 7,15-7,24 (m, 3H) 6,99 (dd, J=7,5, 1,3 Гц, 1H) 6,88 (d, J=8,1 Гц, 1H) 6,79-6,85 (1H, m) 6,30 (2H, d, J=9,0 Гц) 4,96 (1H, d, J=7,9 Гц) 4,60 (1H, s) 3,63-3,70 (m, 1H) 3,32-3,41 (m,

¹H) 2,64-2,87 (m, 4H) 2,46 (s, 3H) 2,29-2,40 (m, 1H) 2,14-2,24 (m, 2H) 1,92-2,10 (m, 5H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 415,1.

Промежуточное соединение 2-z5: (S)-2-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Стадия 1: трет-бутил 2-(метоксиметилен)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

К раствору (метоксиметил)трифенилфосфоний хлорида (3,72 г, 10,86 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли т-БуОК (1М в ТГФ, 10,86 мл, 10,86 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 20 минут под защитой N₂. Затем добавляли трет-бутил 2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (2 г, 8,36 ммоль) в толуоле (20 мл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь гасили водн. HN₄Cl (30 мл) и экстрагировали ЭА (50 мл×3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной СДЖХ с получением трет-бутил 2-(метоксиметилен)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,2 г). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 268,3.

Стадия 2: трет-бутил 2-формил-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Смесь трет-бутил 2-(метоксиметилен)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1 г, 3,74 ммоль) в ацетонитриле (36 мл), H₂O (9 мл) и ТФУ (0,3 мл) перемешивали при 25°C в течение 4 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь гасили водн. NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали ЭА (20 мл×3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной СДЖХ. Получали трет-бутил 2-формил-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (390 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 9,76 (d, J=1,5 Гц, 1H), 3,39-3,32 (m, 2H), 3,31-3,25 (m, 2H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,11-1,95 (m, 4H), 1,64-1,56 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Стадия 3: (S)-трет-бутил 2-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

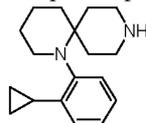
К раствору трет-бутил 2-формил-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,3 г, 1,18 ммоль) и (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина (184,81 мг, 986,83 мкмоль) в ДХЭ (5 мл) добавляли AcOH (118,52 мг, 1,97 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (418,30 мг, 1,97 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь выливали в водн. Na₂CO₃ (5 мл) и экстрагировали ЭА (5 мл×3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной СДЖХ. Получали (S)-трет-бутил 2-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (300 мг, 0,7 ммоль, выход 59,66%). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 425,3.

Стадия 4: (S)-2-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

Смесь (S)-трет-бутил 2-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,3 г, 0,7 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) и ТФУ (1,5 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. ЖХ-МС показала, что реагент полностью израсходован и один основной пик с сигналом желаемой массы. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления растворителя. Остаток разбавляли H₂O (10 мл) и доводили до значения pH приблизительно 9 с помощью Na₂CO₃. Смесь экстрагировали ЭА (10 мл×3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Получали (S)-2-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан (180 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7,58 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 7,00 (d, J=7,1 Гц, 1H), 3,81 (t, J=8,3 Гц, 1H), 3,27 (t, J=7,7 Гц, 1H), 2,95-2,84 (m, 2H), 2,83-2,72 (m, 2H), 2,58 (dd, J=8,0, 11,8 Гц, 1H), 2,41 (td, J=7,8, 15,3 Гц, 1H), 2,30-2,15 (m, 2H), 2,13-1,98 (m, 2H), 1,97-1,87 (m, 3H), 1,83 (d, J=14,3 Гц, 1H), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,63-1,53 (m, 1H), 1,53-1,45 (m, 2H), 1,44-1,31 (m, 2H), 0,98-0,85 (m, 2H), 0,77-0,67 (m, 1H), 0,66-0,55 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 325,3.

Промежуточное соединение 2-z6: 1-(2-циклопропилфенил)-1,9-дiazаспиро[5.5]ундекан



Стадия 1: трет-бутил 4-(бут-3-ен-1-ил)-4-((2-циклопропилфенил)амино)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 4-((2-циклопропилфенил)имино)пиперидин-1-карбоксилата (5 г, 15,90 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли бут-3-ен-1-илмагнийбромид (0,5 М, 159 мл, 79,51 ммоль) при -20°C. Смесь перемешивали при -20°C в течение 2 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь гасили водн. HN₄Cl (100 мл) и экстрагировали ДХМ (100 мл×3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. После очистки остатка с помощью препаративной СДЖХ получали трет-бутил 4-(бут-3-ен-1-ил)-4-((2-циклопропилфенил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (2,5 г) в виде желтого масла. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 371,3.

Стадия 2: трет-бутил 4-((2-циклопропилфенил)амино)-4-(4-гидроксibuтил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 4-(бут-3-ен-1-ил)-4-((2-циклопропилфенил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (2,5 г, 6,75 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляли $\text{NH}_3 \cdot \text{TГФ}$ (1 М, 33,74 мл, 33,74 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Затем к смеси добавляли NaOH (2,5 М, 6,75 мл, 6,75 ммоль) и H_2O_2 (11,48 г, 101,21 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь выливали в водн. Na_2SO_3 (100 мл) и экстрагировали ЭА (100 мл×3), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. После очистки остатка с помощью препаративной СДЖХ получали трет-бутил 4-((2-циклопропилфенил)амино)-4-(4-гидроксibuтил)пиперидин-1-карбоксилат (1,2 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7,09 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,74 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,61 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,77-3,67 (m, 1H), 3,63-3,50 (m, 1H), 3,11-2,93 (m, 2H), 2,55-2,41 (m, 1H), 2,00 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 1,92-1,70 (m, 4H), 1,66-1,56 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,36-1,29 (m, 1H), 0,98-0,86 (m, 5H), 0,67-0,57 (m, 2H).

Стадия 3: трет-бутил 1-(2-циклопропилфенил)-1,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат.

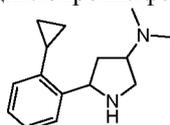
К раствору трет-бутил 4-((2-циклопропилфенил)амино)-4-(4-гидроксibuтил)пиперидин-1-карбоксилата (1 г, 2,57 ммоль) в ДХМ (10 мл) и ТЭА (520,87 мг, 5,51 ммоль) добавляли MsCl (294,82 мг, 2,57 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь гасили водн. HN_4Cl (10 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл×3), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. После очистки остатка с помощью препаративной СДЖХ получали трет-бутил 1-(2-циклопропилфенил)-1,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат (0,7 г) в виде желтого масла. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 371,4.

Стадия 4: 1-(2-циклопропилфенил)-1,9-дiazаспиро[5.5]ундекан.

Смесь трет-бутил 1-(2-циклопропилфенил)-1,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (0,7 г, 1,89 ммоль) в ДХМ (4 мл) и ТФУ (4 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 ч. ЖХ-МС показала, что реагент полностью израсходован и один основной пик с сигналом желаемой массы. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления растворителя. Остаток разбавляли H_2O (10 мл) и доводили значение pH до приблизительно 9 с помощью Na_2CO_3 . Затем смесь экстрагировали ЭА (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na_2CO_3 , фильтровали и концентрировали с получением 1-(2-циклопропилфенил)-1,9-дiazаспиро[5.5]ундекана (452 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7,25-7,20 (m, 1H), 7,11-7,04 (m, 2H), 6,73-6,66 (m, 1H), 3,40-3,27 (m, 2H), 3,04-2,92 (m, 2H), 2,81-2,58 (m, 3H), 2,48-2,42 (m, 1H), 2,33-2,22 (m, 1H), 1,82-1,67 (m, 2H), 1,67-1,54 (m, 2H), 1,22 (dt, $J=4,0, 12,8$ Гц, 1H), 1,11 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,94 (dd, $J=1,8, 8,6$ Гц, 2H), 0,75-0,66 (m, 1H), 0,61-0,54 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 271,4.

Промежуточное соединение 2-z7: 5-(2-циклопропилфенил)-N,N-диметилпирролидин-3-амин



Стадия 1: 1-(трет-бутилсульфонил)-5-(2-циклопропилфенил)пирролидин-3-он.

Смесь 1-(трет-бутилсульфонил)-5-(2-циклопропилфенил)пирролидин-3-ола (5,0 г, 15,46 ммоль), DMP (8,52 г, 20,1 ммоль) и NaHCO_3 (1,43 г, 17,0 ммоль) в ДХМ (50 мл).

Смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Смесь гасили $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 мл) и доводили значение pH до приблизительно 10 водным Na_2CO_3 . После экстрагирования смеси ДХМ (50 мл×3) объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. После очистки остатка с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , ПЭ/ЭА = от 50/1 до 15/1) получали 1-(трет-бутилсульфонил)-5-(2-циклопропилфенил)пирролидин-3-он (3,5 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7,18-7,23 (m, 2H), 7,12-7,16 (m, 1H), 7,02-7,08 (m, 1H), 6,33 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,54 (d, $J=18,7$ Гц, 1H), 3,83 (d, $J=18,7$ Гц, 1H), 3,21 (dd, $J=17,9, 10,03$ Гц, 1H), 2,50 (d, $J=17,9$ Гц, 1H), 1,85-1,95 (m, 1H), 1,26 (s, 8 H), 0,93-1,08 (m, 2H), 0,70-0,79 (m, 1H), 0,58-0,65 (m, 1H).

Стадия 2: 1-(трет-бутилсульфонил)-5-(2-циклопропилфенил)-N,N-диметилпирролидин-3-амин.

К смеси 1-(трет-бутилсульфонил)-5-(2-циклопропилфенил)пирролидин-3-она (3,5 г, 10,89 ммоль), гидрохлорида диметиламина (3,55 г, 43,55 ммоль) в ДХЭ (40 мл) добавляли $\text{NaNH}(\text{OAc})_3$ (6,92 г, 32,67 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . ТСХ показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (условия ТФУ). Получали 1-(трет-бутилсульфонил)-5-(2-циклопропилфенил)-N,N-диметилпирролидин-3-амин (2,2 г, 6,28 ммоль, выход 57,64%). Масс-спектр (ПЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 351,3.

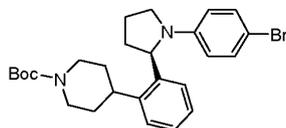
Стадия 3: 5-(2-циклопропилфенил)-N,N-диметилпирролидин-3-амин.

Смесь 1-(трет-бутилсульфонил)-5-(2-циклопропилфенил)-N,N-диметилпирролидин-3-амина (1,0 г, 2,85 ммоль) в ТФУ (10 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали и доводили значение pH до приблизительно 10 насыщенным водн. Na_2CO_3

(10 мл). Смесь экстрагировали ЭА (10 мл×5), объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , а затем концентрировали. Получали 5-(2-циклопропилфенил)-N,N-диметилпирролидин-3-амин (170 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7,52-7,63 (m, 1H), 7,11-7,24 (m, 2H), 7,00 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,70-4,92 (m, 1H), 3,07-3,42 (m, 2H), 2,81-2,99 (m, 1H), 2,38-2,50 (m, 1H), 2,25-2,35 (m, 4H), 1,63 (dt, $J=11,9$, 9,8 Гц, 1H), 0,89-0,98 (m, 2H), 0,62-0,76 (m, 1H). Масс-спектр (ПЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 231,3.

Промежуточное соединение 2-z8: трет-бутил (R)-4-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат



Стадия 1: (R)-трет-бутил 4-(2-(1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-2-ил)фенил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат.

Смесь (R)-1-(2-(2-бромфенил)пирролидин-1-ил)-2,2,2-трифторэтанона (8 г, 24,8 ммоль), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (11,5 г, 37,2 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (560 мг, 2,48 ммоль), трициклогексилфосфина (1,4 г, 4,96 ммоль) и K_3PO_4 (15,8 г, 74,4 ммоль, 3,0 экв.) в толуоле (100 мл) и H_2O (5 мл) нагревали до 100°C под защитой N_2 и перемешивали в течение 5 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли ЭА (50 мл), промывали водой (100 мл), соевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА = от 5/1 до 2/1) с получением (R)-трет-бутил 4-(2-(1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-2-ил)фенил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (9 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 425,2.

Стадия 2: (R)-трет-бутил 4-(2-(1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-2-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат.

Смесь (R)-трет-бутил 4-(2-(1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-2-ил)фенил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (9 г, 21,2 ммоль) и Pd/C (10%, 2 г) в CH_3OH (200 мл) перемешивали при 20°C в атмосфере H_2 (15 фунтов/кв. дюйм, 103,4 кПа) в течение 12 ч. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением (R)-трет-бутил 4-(2-(1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-2-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (7,5 г, неочищенный) в виде не совсем белого твердого вещества. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 427,3.

Стадия 3: (R)-трет-бутил 4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат.

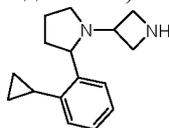
К раствору (R)-трет-бутил 4-(2-(1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-2-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (7,5 г, 17,6 ммоль) в CH_3OH (50 мл) добавляли раствор NaOH (2,8 г, 70,4 ммоль) в H_2O (30 мл). Затем смесь нагревали до 40°C и перемешивали 2 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали в вакууме для удаления органического растворителя, и оставшийся водный раствор экстрагировали ЭА (100 мл). Органический слой промывали соевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением (R)-трет-бутил 4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (6 г, неочищенный). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 331,3.

Стадия 4: (R)-трет-бутил 4-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат.

Смесь (R)-трет-бутил 4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (2 г, 6,1 ммоль), 1-бром-4-иодбензола (3,5 г, 12,2 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (559 мг, 0,61 ммоль), BINAP (760 мг, 1,22 ммоль) и $t\text{-BuOK}$ (1,4 г, 12,2 ммоль) в толуоле (20 мл) нагревали до 100°C под защитой N_2 и перемешивали 12 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли ЭА (20 мл), промывали водой (20 мл), соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА = от 20/1 до 15/1) с получением (R)-трет-бутил 4-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (2 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7,29 (1H, s), 7,22-7,26 (1H, m), 7,18-7,22 (2H, m), 7,01-7,12 (2H, m), 6,23-6,31 (2H, m), 4,91 (1H, d, $J=6,8$ Гц), 4,31 (2H, s), 3,65-3,75 (1H, m), 3,35-3,47 (1H, m), 2,95-3,07 (1H, m), 2,82 (2H, s), 2,41-2,55 (1H, m), 1,97-2,10 (2H, m), 1,79-1,93 (3H, m), 1,61-1,74 (2H, m), 1,51 (9 H, s). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 487,8.

Промежуточное соединение 2-z9: 1-(азетидин-3-ил)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин



Стадия 1: трет-бутил 3-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилат.

К раствору 2-(2-циклопропилфенил)пирролидина (700 мг, 3,7 ммоль) и трет-бутил 3-оксаазетидин-1-карбоксилата (632 мг, 3,7 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (600 мг, 3 ммоль). Смесь пе-

ремешивали при комнатной температуре 14 ч. Затем к реакционной смеси при перемешивании добавляли насыщенный водн. NH_4Cl (30 мл). Органическую фазу отделяли и промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме с получением 1 г неочищенного продукта. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 343,0.

Стадия 2: 1-(азетидин-3-ил)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин.

К раствору трет-бутил 3-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (680 мг, 2,0 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель удаляли с получением 700 мг 1-(азетидин-3-ил)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 243,0.

Промежуточное соединение 2-z10: 6-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)-2-азаспиро[3.3]гептан.

Стадия 1: трет-бутил 6-(метоксиметилен)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 6-оксо-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (3 г, 0,014 моль) в толуоле (50 мл) добавляли t-BuOK (2,0 г, 0,018 моль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 20 минут в атмосфере N_2 . Затем добавляли (метоксиметил)трифенилфосфоний хлорид (6,2 г, 0,018 моль) в толуоле (20 мл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. После удаления растворителя остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА=20/1) с получением трет-бутил 6-(метоксиметилен)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (1 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 5,81 (s, 1H), 3,86-4,00 (s, 4H), 3,55 (s, 3H), 2,86 (s, 2H), 2,79 (s, 2H), 1,43 (s, 9H).

Стадия 2: трет-бутил 6-формил-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 6-(метоксиметилен)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (1 г, 4,18 ммоль) в CH_3CN (36 мл) и H_2O (9 мл) добавляли ТФУ (1 мл), а затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. pH реакционной смеси доводили до значения от 8 до 9 с помощью водн. Na_2CO_3 и экстрагировали ЭА (20 мл×3). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил 6-формил-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (0,9 г), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 9,71 (d, J=1,7 Гц, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,85-3,86 (m, 1H), 3,80-3,84 (m, 1H), 3,82 (s, 1H), 2,98-3,20 (m, 1H), 2,30-2,46 (m, 4H), 1,41 (s, 9H).

Стадия 3: трет-бутил 6-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат.

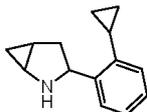
К раствору трет-бутил 6-формил-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (0,9 г, 4,0 ммоль) в ДХЭ (30 мл) добавляли 2-(2-циклопропилфенил)пирролидин (0,68 г, 3,63 ммоль) и HOAc (436 мг, 7,26 ммоль). После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 30 минут добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,54 г, 7,26 ммоль) и затем перемешивали еще 2 ч. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакцию гасили водн. Na_2CO_3 (10 мл), а затем экстрагировали ЭА (3×50 мл). Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА=2/1) с получением трет-бутил 6-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (0,8 г). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 397,3.

Стадия 4: 6-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)-2-азаспиро[3.3]гептан.

К раствору трет-бутил 6-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (0,8 г, 2,0 ммоль) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляли ТФУ (10 мл) при 0°C. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. pH реакционной смеси доводили до значения от 8 до 9 с помощью водн. Na_2CO_3 и затем экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали с получением 6-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)-2-азаспиро[3.3]гептана (250 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7,57 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,15-7,23 (m, 1H), 7,13 (dt, J=1,3, 7,4 Гц, 1H), 6,98 (d, J=7,4 Гц, 1H), 3,70-3,84 (m, 1H), 3,62 (d, J=1,7 Гц, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,26 (t, J=8,3 Гц, 1H), 2,43-2,56 (m, 1H), 2,39 (s, 1H), 2,17-2,27 (m, 5H), 1,95-2,05 (m, 2H), 1,47-1,95 (m, 5H), 0,82-1,00 (m, 2H), 0,54-0,75 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 297,3.

Промежуточное соединение 2-z11: 3-(2-циклопропилфенил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан



Стадия 1: трет-бутил 2-(2-циклопропилфенил)-4-(тозилокси)пирролидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 2-(2-циклопропилфенил)-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (4,5 г, 14,8 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли NaN (0,71 г, 17,8 ммоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин. Затем к смеси добавляли TsCl (3,4 г, 17,8 ммоль) и дополнительно перемешивали при 20°C в течение 12 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили водой (100 мл), экстраги-

рвали ЭА (100 мл). Органический слой промывали соевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА = от 10/1 до 5/1) с получением трет-бутил 2-(2-циклопропилфенил)-4-(тозилокси)пирролидин-1-карбоксилата (2,9 г). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 458,2.

Стадия 2: трет-бутил 2-(2-циклопропилфенил)-2,3-дигидро-1Н-пиррол-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 2-(2-циклопропилфенил)-4-(тозилокси)пирролидин-1-карбоксилата (2,9 г, 6,3 ммоль) в ТГФ (50 мл) порциями добавляли т-BuOK (1,4 г, 12,6 ммоль). После добавления смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Смесь гасили насыщенным водн. NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали ЭА (50 мл). Органический слой промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА=100/1) с получением трет-бутил 2-(2-циклопропилфенил)-2,3-дигидро-1Н-пиррол-1-карбоксилата (900 мг). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 286,4.

Стадия 3: трет-бутил 3-(2-циклопропилфенил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат.

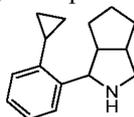
К раствору трет-бутил 2-(2-циклопропилфенил)-2,3-дигидро-1Н-пиррол-1-карбоксилата (900 мг, 3,2 ммоль) в толуоле (20 мл) при 0°C добавляли Et_2Zn (1М в толуоле, 15,8 мл, 15,8 ммоль) и ClCH_2I (5,56 г, 32 ммоль). Затем смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщенным водн. NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали ЭА (30 мл×2). Органический слой промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА=30/1) с получением трет-бутил 3-(2-циклопропилфенил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (500 мг). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 300,2.

Стадия 4: 3-(2-циклопропилфенил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан.

Раствор трет-бутил 3-(2-циклопропилфенил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (500 мг, 1,7 ммоль) в HCl в ЭА (4 М, 10 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Смесь гасили насыщенным водн. Na_2CO_3 (20 мл) и экстрагировали ЭА (20 мл×2). Органический слой промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением 3-(2-циклопропилфенил)-2-азабицикло[3.1.0]гексана (293 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7,63 (dd, $J=7,7$, 1,3 Гц, 1H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,11-7,16 (m, 1H), 6,98 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,54 (dd, $J=10,0$, 7,0 Гц, 1H), 3,00 (td, $J=6,0$, 2,6 Гц, 1H), 2,37 (dd, $J=12,3$, 7,0 Гц, 1H), 1,91-2,02 (m, 1H), 1,72-1,83 (m, 1H), 1,48-1,59 (m, 1H), 0,87-1,03 (m, 1H), 0,87-1,03 (m, 1H), 0,77-0,84 (m, 1H), 0,60-0,73 (m, 2H), 0,60-0,73 (m, 2H), 0,42 (dt, $J=8,1$, 5,9 Гц, 1H), 0,37-0,47 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 200,2.

Промежуточное соединение 2-z12: 1-(2-циклопропилфенил)октагидроциклопента[с]пиррол



Стадия 1: 3-(2-циклопропилфенил)гексагидроциклопента[с]пиррол-1(2H)-он.

К раствору 1-бром-2-циклопропилбензола (8,5 г, 0,043 моль) в ТГФ (20 мл) добавляли n-BuLi (21 мл, 0,052 моль, 2,5 М в гексане) при -78°C в атмосфере азота. Затем смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. К раствору тетрагидроциклопента[с]пиррол-1,3(2H,3aH)-диона (4 г, 0,029 моль) в ТГФ (20 мл) добавляли n-BuLi (13 мл, 0,035 моль, 2,5 М в гексане) при -78°C в атмосфере N_2 . Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Раствор, образованный из 1-бром-2-циклопропилбензола, по каплям добавляли к раствору, образованному из тетрагидроциклопента[с]пиррол-1,3(2H,3aH)-диона, при -78°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. ТСХ показала, что тетрагидроциклопента[с]пиррол-1,3(2H,3aH)-дион израсходован. К смеси добавляли NaNH_3CN (2,2 г, 0,035 моль), а затем добавляли 6 н. кислоту HCl (20 мл) при 0°C и дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К смеси добавляли Na_2CO_3 (50 мл), чтобы довести pH до значения от 8 до 9. Затем смесь экстрагировали ЭА (50 мл×3) и органический слой промывали соевым раствором (50 мл×2). Объединенный органический слой сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА=10/1) с получением 3-(2-циклопропилфенил)гексагидроциклопента[с]пиррол-1(2H)-она (2,8 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7,19-7,23 (m, 1H), 7,11-7,16 (m, 2H), 6,95-7,01 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,44 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,08-3,24 (m, 1H), 2,93-3,04 (m, 1H), 2,73-2,87 (m, 1H), 1,91-2,06 (m, 1H), 1,73-1,83 (m, 2H), 1,51-1,64 (m, 1H), 1,40-1,49 (m, 2H), 1,33 (s, 1H), 1,10-1,20 (m, 1H), 0,52-0,73 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 242,3.

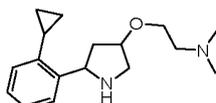
Стадия 2: 1-(2-циклопропилфенил)октагидроциклопента[с]пиррол.

К раствору 3-(2-циклопропилфенил)гексагидроциклопента[с]пиррол-1(2H)-она (1,0 г, 4,15 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли по каплям $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (4,2 мл, 41,5 ммоль, 10 экв., 10М в ДМС) при 0°C. После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. При 0°C в реакционную смесь осторожно добавляли MeOH (2 мл) и 1

н. HCl (20 мл). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили водн. Na₂CO₃ (50 мл) и доводили значение pH до приблизительно 9. Смесь экстрагировали ЭА (50 мл×3). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл×2), сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА=5/1) с получением целевого продукта (300 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7,54-7,59 (m, 1H), 7,12-7,19 (m, 2H), 6,95-7,01 (m, 1H), 4,53 (d, J=6,97 Гц, 1H), 3,02-3,09 (m, 1H), 2,89-3,02 (m, 2H), 2,65 (quin, J=7,86 Гц, 1H), 1,91-2,03 (m, 2H), 1,55-1,64 (m, 1H), 1,24-1,39 (m, 1H), 1,18-1,39 (m, 1H), 1,18-1,20 (m, 1H), 1,11-1,21 (m, 1H), 0,87-0,99 (m, 3H), 0,61-0,78 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 228,5.

Промежуточное соединение 2-z13: 2-((5-(2-циклопропилфенил)пирролидин-3-ил)окси)-N,N-диметилаэтан-1-амин



Стадия 1: 2-((1-(трет-бутилсульфонил)-5-(2-циклопропилфенил)пирролидин-3-ил)окси)-N,N-диметилацетамид.

К раствору 1-(трет-бутилсульфонил)-5-(2-циклопропилфенил)пирролидин-3-ола (10,5 г, 32,46 ммоль) в ДМФ (250 мл) порциями добавляли NaN (1,43 г, 35,71 ммоль, 60%) при 10°C. Смесь перемешивали при 10°C в течение 30 минут. Затем по каплям добавляли 2-хлор-N,N-диметилацетамид (4,14 г, 34,09 ммоль) при 10°C. Смесь перемешивали при 10°C в течение 2 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь гасили насыщенным водн. NH₄Cl (50 мл) и экстрагировали ЭА (100 мл×3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл×2), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, ПЭ/ЭА = от 5/1 до 0/1) и получали 2-((1-(трет-бутилсульфонил)-5-(2-циклопропилфенил)пирролидин-3-ил)окси)-N,N-диметилацетамид (8,48 г). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 410,1.

Стадия 2: 2-((5-(2-циклопропилфенил)пирролидин-3-ил)окси)-N,N-диметилацетамид.

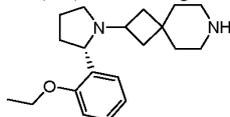
Раствор 2-((1-(трет-бутилсульфонил)-5-(2-циклопропилфенил)пирролидин-3-ил)окси)-N,N-диметилацетамида (8,4 г, 20,56 ммоль) в ТФУ (100 мл) перемешивали при 75°C в течение 12 ч. ЖХ-МС показала, что реагент полностью израсходован и сигнал желаемой массы. Реакционную смесь концентрировали в вакууме до приблизительно 20 мл и выливали в насыщенный водн. NaHCO₃ (50 мл) для доведения значения pH до приблизительно 8. Водную фазу экстрагировали ЭА (100 мл×3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл×2), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Получали 2-((5-(2-циклопропилфенил)пирролидин-3-ил)окси)-N,N-диметилацетамид (22 г, неочищенный). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 289,3.

Стадия 3: 2-((5-(2-циклопропилфенил)пирролидин-3-ил)окси)-N,N-диметилаэтанамин.

К раствору 2-((5-(2-циклопропилфенил)пирролидин-3-ил)окси)-N,N-диметилацетамида (1,2 г, 4,16 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли по каплям BH₃.ДМС (8,32 мл, 83,2 ммоль, 10 н. в ДМС) при 20°C. Смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 10 ч. ЖХ-МС показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь гасили MeOH (10 мл) и проводили декомплексобразование с помощью HCl/MeOH (4 н., 20 мл) при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. ЖХ-МС показала, что целевое соединение получено. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Xtimate C18 10 мкм 250 мм×50 мм, подвижная фаза: [вода (0,1% ТФУ)-ацетонитрил]). Получали 2-((5-(2-циклопропилфенил)пирролидин-3-ил)окси)-N,N-диметилаэтанамин (1,4 г, соль ТФУ). Указанную соль растворяли в CH₃CN (100 мл) и к раствору добавляли K₂CO₃ (560,9 мг, 4,07 ммоль, 1,5 экв.) одной порцией и затем перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 2-((5-(2-циклопропилфенил)пирролидин-3-ил)окси)-N,N-диметилаэтанамин (385 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7,46-7,57 (m, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 6,93-7,02 (m, 1H), 4,91 (t, J=8,0 Гц, 1H), 4,10-4,20 (m, 1H), 3,50-3,58 (m, 2H), 3,34 (dd, J=11,3, 5,1 Гц, 1H), 3,05-3,18 (m, 1H), 2,54 (t, J=5,8 Гц, 2H), 2,35-2,46 (m, 1H), 2,19-2,33 (m, 6H), 1,92-2,03 (m, 1H), 1,54-1,91 (m, 2H), 0,84-1,00 (m, 2H), 0,56-0,73 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 275,1.

Промежуточное соединение 2-z14: (S)-2-(2-(2-этоксифенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Стадия 1: (S)-2-(2-этоксифенил)пирролидин.

К смеси (S)-2-(2-бромфенил)пирролидина (1,5 г, 6,63 ммоль) и EtONa (1,35 г, 19,90 ммоль) в EtOH (15 мл) добавляли CuBr (475,81 мг, 3,32 ммоль). Затем смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась и получен пик с сигналом желаемой массы. Смесь охлаждала-

ли до комнатной температуры и доводили значение pH до приблизительно 11 с помощью водного Na_2CO_3 , а затем экстрагировали ЭА (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (условия ТФУ). Получали (S)-2-(2-этоксифенил)пирролидин (0,7 г). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 192,3.

Стадия 2: (S)-трет-бутил 2-(2-(2-этоксифенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

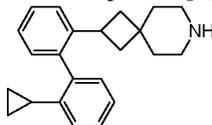
Смесь (S)-2-(2-этоксифенил)пирролидина (0,5 г, 2,61 ммоль) и трет-бутил 2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (568,71 мг, 2,38 ммоль), HOAc (428,13 мг, 7,13 ммоль) в ДХЭ (5 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 ч. К смеси добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,01 г, 4,75 ммоль) и продолжали перемешивать при 20°C в течение 12 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Значение pH смеси доводили до приблизительно 11 с помощью водн. Na_2CO_3 , а затем экстрагировали ЭА (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА = от 20/1 до 10/1) и получали (S)-трет-бутил 2-(2-(2-этоксифенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (0,6 г). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 415,4.

Стадия 3: (S)-2-(2-(2-этоксифенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

К раствору (S)-трет-бутил 2-(2-(2-этоксифенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,6 г, 1,45 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (1,65 г, 14,47 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. ТСХ показала образование одного нового пятна. pH реакционной смеси доводили до значения от 8 до 9 с помощью водного Na_2CO_3 и затем экстрагировали ДХМ (10 мл×5). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Получали (S)-2-(2-(2-этоксифенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан (360 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7,49-7,58 (m, 1H), 7,13-7,21 (m, 1H), 6,93 (t, J=7,4 Гц, 1H), 6,82 (d, J=7,4 Гц, 1H), 4,04 (d, J=7,1 Гц, 2H), 3,91 (t, J=7,1 Гц, 1H), 3,07-3,21 (m, 2H), 2,72-2,90 (m, 4H), 2,40 (q, J=8,4 Гц, 1H), 2,14-2,26 (m, 1H), 1,73-1,94 (m, 5H), 1,47-1,73 (m, 8H), 1,41 (t, J=6,95 Гц, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 315,3.

Промежуточное соединение 2-z15: 2-(2'-циклопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Стадия 1: трет-бутил 2-(2-тозилгидразоно)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Смесь трет-бутил 2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (10,00 г, 41,79 ммоль) и 4-метилбензолсульфогидразида (9,34 г, 50,14 ммоль) в EtOH (100 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением трет-бутил 2-(2-тозилгидразоно)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (8,0 г, неочищенный).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7,84 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (d, J=8,0 Гц, 2H), 3,22-3,39 (m, 5H), 2,64 (s, 2H), 2,49 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,54 (t, J=5,5 Гц, 4H), 1,45 (s, 10H).

Стадия 2: трет-бутил 2-(2-метоксифенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Смесь трет-бутил 2-(2-тозилгидразоно)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (8,0 г, 19,63 ммоль) и (2-метоксифенил)бороновой кислоты (8,95 г, 58,89 ммоль), Cs_2CO_3 (19,19 г, 58,89 ммоль) в диоксане (100 мл) перемешивали при 110°C в течение 4 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ). Получали трет-бутил 2-(2-метоксифенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (3,0 г). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 332,3.

Стадия 3: трет-бутил 2-(2-гидроксифенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 2-(2-метоксифенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (3,0 г, 9,05 ммоль) в ДХМ (30 мл) в атмосфере N_2 добавляли VBrg_3 (9,07 г, 36,20 ммоль) при -78°C. После добавления смесь перемешивали при 20°C в течение 6 ч. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Смесь гасили водн. Na_2CO_3 и экстрагировали ДХМ (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА=20/1). Получали трет-бутил 2-(2-гидроксифенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (1,3 г). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 318,4.

Стадия 4: трет-бутил 2-(2-(((трифторметил)сульфонил)окси)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 2-(2-гидроксифенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,3 г, 4,10 ммоль) и ТЭА (1,24 г, 6,14 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли Tf_2O (1,73 г, 12,29 ммоль) в атмосфере N_2 при 0°C. Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Смесь гасили H_2O (10 мл) и NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл×3). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоноч-

ной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА=40/1) с получением трет-бутил 2-(2-(((трифторметил)сульфонил)окси)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,84 г). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 450,2.

Стадия 5: трет-бутил 2-(2'-циклопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

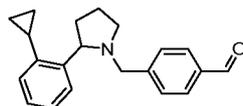
К смеси соединения трет-бутил 2-(2-(((трифторметил)сульфонил)окси)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,4 г, 3,11 ммоль), 2-(2-циклопропилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,52 г, 6,23 ммоль) и Cs_2CO_3 (3,04 г, 9,34 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (1,14 г, 1,56 ммоль) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА=50/1) с получением трет-бутил 2-(2'-циклопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,6 мг). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 418,5.

Стадия 6: 2-(2'-циклопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

К смеси трет-бутил 2-(2'-циклопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,6 г, 1,44 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (1,39 г, 14,37 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. pH реакционной смеси доводили до значения приблизительно 10 с помощью водн. Na_2CO_3 , а затем экстрагировали ДХМ (10 мл×3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Получали 2-(2'-циклопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан (340 мг).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 7,34-7,46 (m, 2H), 7,22-7,32 (m, 3H), 7,13-7,22 (m, 2H), 7,06 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,83 (d, J=7,7 Гц, 1H), 3,46 (m, J=9,15 Гц, 1H), 3,30 (s, 2H), 2,70-2,84 (m, 4H), 1,68-2,03 (m, 5H), 1,45-1,64 (m, 5H), 0,72-0,83 (m, 2H), 0,61-0,71 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 318,1.

Промежуточное соединение 2-z16: 4-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)бензальдегид



Стадия 1: метил-4-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)бензоат.

К раствору 2-(2-циклопропилфенил)пирролидина (1,5 г, 8,01 ммоль), метил-4-формилбензоата (1,14 г, 7,29 ммоль) в ДХЭ (20 мл) добавляли CH_3COOH (0,87 г, 14,58 ммоль), $NaBH(OAc)_3$ (3,09 г, 14,58 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь выливали в H_2O (50 мл) и экстрагировали ЭА (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (25 мл×2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА = от 50/1 до 1/1) с получением метил-4-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)бензоата (1,8 г). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 336,5.

Стадия 2: 4-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)фенил)метанол.

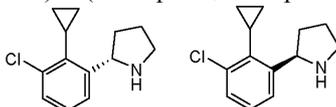
К раствору метил-4-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)бензоата (2 г, 6 ммоль) в ТГФ (30 мл) медленно добавляли $LiAlH_4$ (46 г, 17,28 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Остаток гасили насыщенным водн. NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали ЭА (50 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением 4-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)фенил)метанола (1,5 г). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 308,3.

Стадия 3: 4-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)бензальдегид.

К раствору 4-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)фенил)метанола (1,5 г, 4,89 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли DMP (4,14 г, 9,78 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. ЖХ-МС показала, что реагент полностью израсходован и один основной пик с сигналом желаемой массы. Реакционную смесь гасили, путем добавления $Na_2S_2O_3$ (25 мл) и $NaHCO_3$ (15 мл) и экстрагировали ЭА (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл×2), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением 4-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)бензальдегида (1,5 г).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 9,91 (s, 1H), 7,74 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,68 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,43 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,09 (td, J=7,4, 1,2 Гц, 1H), 6,94 (d, J=7,5 Гц, 1H), 3,96 (t, J=8,2 Гц, 1H), 3,86 (d, J=13,8 Гц, 1H), 2,98-3,14 (m, 2H), 2,18-2,32 (m, 1H), 2,14 (q, J=8,8 Гц, 1H), 1,98 (d, J=7,7 Гц, 1H), 1,68-1,91 (m, 2H), 1,63 (dd, J=9,7, 2,4 Гц, 1H), 0,80-0,95 (m, 2H), 0,63-0,74 (m, 1H), 0,48-0,61 (m, 1H).

Промежуточное соединение 2-z17a и промежуточное соединение 2-z17b: (S или R)-2-(3-хлор-2-циклопропилфенил)пирролидин, (R или S)-2-(3-хлор-2-циклопропилфенил)пирролидин



Стадия 1: 1-бром-3-хлор-2-циклопропилбензол.

Смесь 1-бром-3-хлор-2-иодбензола (7 г, 22,1 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (3,8 г, 44,2 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (1,6 г, 2,21 ммоль) и K₂CO₃ (2 г, 7,3 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (100 мл) нагревали при 70°C в течение 12 ч под защитой N₂. ТСХ показала, что реакция завершилась, и образовалось новое пятно. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (150 мл) и H₂O (50 мл). Органическую фазу отделяли и промывали водой (150 мл), соевым раствором (150 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ) с получением 1-бром-3-хлор-2-циклопропилбензола (3 г, неочищенный), который применяли непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2: трет-бутил (4-(3-хлор-2-циклопропилфенил)-4-оксобутил)карбамат.

К раствору 1-бром-3-хлор-2-циклопропилбензола (3 г, 13 ммоль) в ТГФ (30 мл) по каплям добавляли n-BuLi (2,5 М, 5,7 мл, 14,3 ммоль) при -70°C. После перемешивания при -70°C в течение 30 мин к смеси по каплям добавляли раствор трет-бутил 2-оксипирролидин-1-карбоксилата (2,64 г, 14,3 ммоль, 1,1 экв.) в ТГФ (5 мл) при -70°C. Смесь дополнительно перемешивали при -70°C в течение 2 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл).

Органический слой промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА=5/1) с получением трет-бутил (4-(3-хлор-2-циклопропилфенил)-4-оксобутил)карбамата (1,3 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7,35 (dd, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,06-7,15 (m, 2H), 4,56 (s, 1H), 3,14 (q, J=6,3 Гц, 2H), 2,89 (t, J=7,2 Гц, 2H), 1,78-1,95 (m, 3H), 1,37 (s, 9H), 0,92-1,03 (m, 2H), 0,35-0,45 (m, 2H).

Стадия 3: 4-амино-1-(3-хлор-2-циклопропилфенил)бутан-1-он.

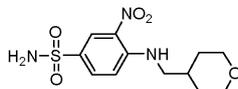
К раствору трет-бутил (4-(3-хлор-2-циклопропилфенил)-4-оксобутил)карбамата (1,3 г, 3,8 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли ТФУ (4,4 г, 38 ммоль). Затем смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали в вакууме с получением 4-амино-1-(3-хлор-2-циклопропилфенил)бутан-1-она (900 мг, неочищенный). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 237,9.

Стадия 4: 2-(3-хлор-2-циклопропилфенил)пирролидин.

Раствор 4-амино-1-(3-хлор-2-циклопропилфенил)бутан-1-она (900 мг, 3,8 ммоль) и AcOH (0,5 мл) в EtOH (10 мл) нагревали до 65°C и перемешивали в течение 3 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и к ней добавляли NaBH₃CN (360 мг, 5,7 ммоль, 1,5 экв.). Смесь дополнительно перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили и значение pH доводили до приблизительно 10 с помощью насыщ. водн. Na₂CO₃, а затем экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ЭА/MeOH = от 10/0 до 10/1) с получением рацемического 2-(3-хлор-2-циклопропилфенил)пирролидина.

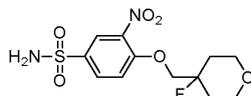
Рацемический продукт очищали с помощью СКЖХ (прибор: Thar SFC350 препаративная СКЖХ, колонка: Chiralpak AD, внутренний диаметр 250×50 мм, 10 мкм, Подвижная фаза: А для CO₂ и В для MeOH (0,1% NH₃.H₂O), градиент: V%=20%, Скорость потока: 200 г/мин, Длина волны: 220 нм, Температура колонки: 40°C, Противодавление системы: 100 бар (10 МПа)) с получением 2 изомеров: более быстрый изомер (715 мг, время удерживания: 2,4 мин) представляет собой (S или R)-2-(3-хлор-2-циклопропилфенил)пирролидин, более медленный изомер (737 мг, время удерживания: 2,7 мин) представляет собой (R или S)-2-(3-хлор-2-циклопропилфенил)пирролидин.

Промежуточное соединение 3-а: 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид



К раствору 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида (36,3 г, 0,165 моль) в ТГФ (500 мл) добавляли (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамин (20,9 г, 0,182 моль) и ТЭА (20,0 г, 0,198 моль) при температуре от 0 до 5°C, реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры, перемешивали приблизительно 16 ч. К реакционной смеси добавляли ЭА (1,5 л), смесь промывали насыщ. NaH₂PO₄ (100 мл) и насыщенным раствором NaCl (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением продукта (49,1 г, выход 95,0%) в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 3-б: 4-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

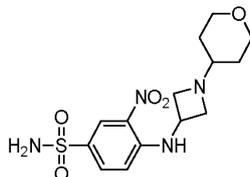


К смеси соединения 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида (540 мг, 2,45 ммоль) и Na₂CO₃ (155,97 мг, 1,47 ммоль) в iso-PrOH (1,5 мл) добавляли соединение 4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанол (489,89 мг, 3,68 ммоль) при 20°C в атмосфере N₂, смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали и промывали водой. Соединение 4-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-3-

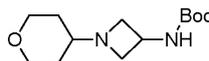
нитробензолсульфонамид (758 мг) получали в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 8,58 (br t, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,46 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,81 (dd, $J=1,7, 9,3$ Гц, 1H), 7,40 (br d, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,30 (br s, 2H), 3,81-3,70 (m, 4H), 3,56-3,45 (m, 2H), 1,89-1,69 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 334,0.

Промежуточное соединение 3-с: 3-нитро-4-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)азетидин-3-ил)амино)бензолсульфонамид

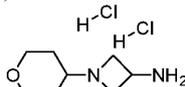


Стадия 1: трет-бутил (1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)азетидин-3-ил)карбамат



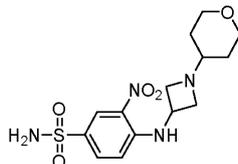
К раствору тетрагидро-4Н-пиран-4-она (1,162 г, 11,6 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли трет-бутилазетидин-3-илкарбамат (1 г, 5,8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем к смеси добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3,687 г, 17,4 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли ДХМ (200 мл), промывали соевым раствором (200 мл \times 2), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с элюентом $\text{MeOH}/\text{ДХМ}=1/20$ (об./об.) с получением продукта (800 мг) в виде желтого масла. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 257,1.

Стадия 2: 1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)азетидин-3-амин дигидрохлорид.



К раствору 4 н. HCl (газ) в диоксане (30 мл) добавляли трет-бутил (1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)азетидин-3-ил)карбамат (300 мг, 1,17 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта (250 мг).

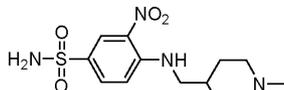
Стадия 3: 3-нитро-4-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)азетидин-3-ил)амино)бензолсульфонамид



К раствору 1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)азетидин-3-амин дигидрохлорида (206 мг, 0,899 ммоль) и 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида (282 мг, 1,28 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли триэтиламин (540,4 мг, 5,35 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь фильтровали с получением продукта (300 мг, 93,6%) в виде желтого твердого вещества.

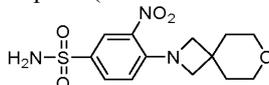
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 8,48 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,86 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,10 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,46-4,21 (m, 1H), 3,97-3,56 (m, 4H), 3,47-3,14 (m, 4H), 2,46-2,19 (m, 1H), 1,63 (d, $J=10,4$ Гц, 2H), 1,20-1,19 (m, 2H).

Промежуточное соединение 3-d: 4-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид



К раствору 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида (1,15 г, 5,2 ммоль) и (1-метилпиперидин-4-ил)метанамина (640 мг, 5 ммоль) в ТГФ (12 мл) добавляли ТЭА (1,01 г, 10 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Получали твердое вещество. Смесь фильтровали. Собирали твердое вещество (550 мг) в виде желтого твердого вещества. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 328,8.

Промежуточное соединение 3-е: 3-нитро-4-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензолсульфонамид

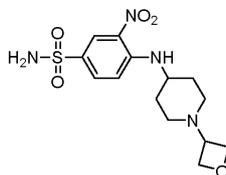


К раствору 7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан гидрохлорида (556 мг, 3,4 ммоль) и 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида (500 мг, 2,27 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли триэтиламин (688 мг, 6,81 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с элюентом ЭА/ПЭ=1/1 (об./об.) с получе-

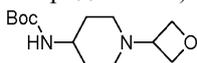
нием продукта (600 мг, выход 80,7%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 8,17 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,79 (dd, $J=9,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,32 (s, 2H), 6,90 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,79 (s, 4H), 3,526 (t, $J=5,0$ Гц, 4H), 1,733 (t, $J=5,0$ Гц, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 328.

Промежуточное соединение 3-f: 3-нитро-4-((1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)амино)бензолсульфонамид



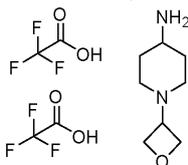
Стадия 1: трет-бутил (1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)карбамат



К раствору трет-бутил пиперидин-4-илкарбамата (1 г, 5 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли оксетан-3-он (1,08 г, 15 ммоль), HOAc (0,2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем к смеси добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3,18 г, 15 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли ДХМ (200 мл), промывали насыщенным водн. NaHCO_3 (100 мл), соевым раствором (200 мл \times 2), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали. Остаток реакции очищали колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{MeOH}/\text{ДХМ}=1/20$) с получением продукта (1 г, 78%) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 6,79 (d, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,59-4,24 (m, 4H), 3,32-3,26 (m, 1H), 3,25-3,07 (m, 1H), 2,72-2,50 (m, 3H), 1,84-1,55 (m, 4H), 1,47-1,13 (m, 11H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 257,1.

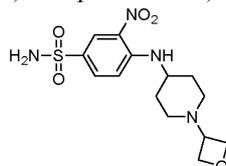
Стадия: 2: 1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-амин бис(2,2,2-трифторацетат)



К раствору трет-бутил (1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)карбамата (1 г, 3,9 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли ТФУ (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали с получением продукта (1,4 г, 93,4%) в виде белого твердого вещества.

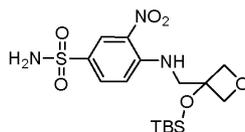
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,02 (s, 1H), 8,23 (s, 3H), 4,82-4,63 (m, 4H), 4,43-4,21 (m, 1H), 3,59-3,20 (m, 3H), 3,04-2,76 (m, 2H), 2,24-1,97 (m, 2H), 1,91-1,63 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 157,2.

Стадия: 3: 3-нитро-4-((1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)амино)бензолсульфонамид

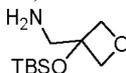


К раствору 1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-амин бис(2,2,2-трифторацетата) (784 мг, 2,04 ммоль) и 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида (471,6 мг, 2,142 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли триэтиламин (1,03 г, 10,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре 4 ч. Смесь фильтровали с получением продукта (500 мг, 68,8%) в виде желтого твердого вещества. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 357,0.

Промежуточное соединение 3-g: 4-(((3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)оксетан-3-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид



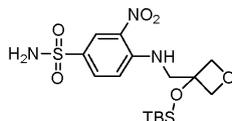
Стадия 1: (3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)оксетан-3-ил)метанамин



К раствору 3-(аминометил)оксетан-3-ола (500 мг, 4,85 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли трет-бутил хлордиметилсилан (694 мг, 4,6 ммоль), триэтиламин (1,47 г, 14,55 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем её промывали насыщенным водн. NaHCO_3 (500 мл), со-

вым раствором (50 мл×2), сушили над Na₂SO₄, концентрировали с получением неочищенного продукта, который применяли непосредственно на следующей стадии.

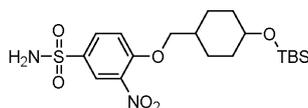
Стадия 2: 4-(((3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)оксетан-3-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид



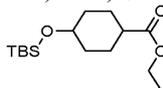
К раствору (3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)оксетан-3-ил)метанамина (1,054 г, 4,85 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид (1,28 г, 5,82 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь фильтровали с получением продукта (1,2 г, 59,3%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 8,49 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,41 (t, J=4,8 Гц, 1H), 7,41-7,34 (m, 3H), 4,60 (d, J=7,0 Гц, 2H), 4,47 (d, J=7,0 Гц, 2H), 3,84 (d, J=5,1 Гц, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,13 (s, 6H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 418,1.

Промежуточное соединение 3-h: 4-(((4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

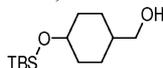


Стадия 1: этил-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



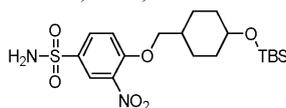
К раствору этил 4-гидроксициклогексан-1-карбоксилата (2 г, 11,61 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляли трет-бутилхлориддиметилсилан (1,575 г, 10,4 ммоль) и имидазол (1,58 г, 23,22 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Смесь концентрировали. Остаток растворяли в ДХМ (200 мл), промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ЭА/ПЭ=1/40) с получением продукта (2,32 г, 69,8%).

Стадия 2: (4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)метанол



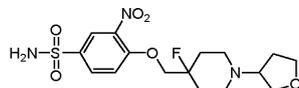
К раствору этил 4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексан-1-карбоксилата (2,32 г, 8,1 ммоль) в МТБЭ (50 мл) добавляли ЛАГ (369 мг, 9,72 ммоль). Смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь гасили MeOH (10 мл) при 0°C. Смесь концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ЭА/ПЭ=1/2) с получением продукта (1,5 г, 75,8%) в виде желтого масла. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 245,1.

Стадия 3: 4-((4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

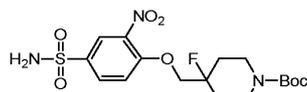


К раствору (4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)метанола (587 мг, 2,4 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли NaN (576 мг, 14,4 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Затем к смеси добавляли 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид (370 мг, 1,68 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь выливали в насыщ. водный раствор NaHCO₃ (200 мл), затем доводили значение pH до значения от 5 до 6 с помощью кислоты HCl (1 М), затем экстрагировали этилацетатом (200 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ЭА/ПЭ=1/2) с получением продукта в виде желтого твердого вещества. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 445,1.

Промежуточное соединение 3-i: 4-((4-фтор-1-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид



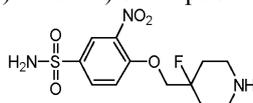
Стадия 1: трет-бутил 4-фтор-4-((2-нитро-4-сульфамойлфенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат



К смеси 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида (1 г, 4,54 ммоль) и соединения трет-бутил 4-фтор-4-(гидроксиетил)пиперидин-1-карбоксилата (1,06 г, 4,54 ммоль) в ТГФ (20 мл) одной порцией добавляли NaH (726,61 мг, 18,17 ммоль, чистота 60%) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 15°C в течение 14 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. К смеси добавляли 20 мл насыщенного раствора NH₄Cl, водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (50 мл), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали перекристаллизацией в EtOAc (10 мл) с получением трет-бутила 4-фтор-4-((2-нитро-4-сульфамойлфенокс)метил)пиперидин-1-карбоксилата (1,17 г, 2,70 ммоль, выход 59,4%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 8,31 (br s, 1H), 8,06 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 7,64-7,54 (m, 1H), 7,25 (br s, 2H), 4,48-4,33 (m, 2H), 3,84 (br d, J=11,9 Гц, 2H), 3,03 (br s, 2H), 1,97-1,84 (m, 2H), 1,82-1,61 (m, 2H), 1,41 (d, J=2,9 Гц, 9H).

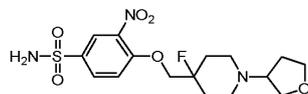
Стадия 2: 4-((4-фторпиперидин-4-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид



К смеси трет-бутила 4-фтор-4-((2-нитро-4-сульфамойлфенокс)метил)пиперидин-1-карбоксилата (1,17 г, 2,70 ммоль) в ЭА одной порцией добавляли кислоту HCl (4 М, 78,00 мл) при 15°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали в вакууме с получением 4-((4-фторпиперидин-4-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамида (1 г, неочищенный, соль HCl) в виде желтого твердого вещества. Его применяли непосредственно на следующей стадии.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д.: 8,37 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,12 (dd, J=2,4, 8,9 Гц, 1H), 7,50 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,43 (d, J=10,0 Гц, 2H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,29-3,24 (m, 1H), 2,33 (br dd, J=10,0, 12,8 Гц, 2H), 2,23-2,10 (m, 2H).

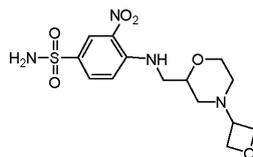
Стадия 3: 4-((4-фтор-1-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид



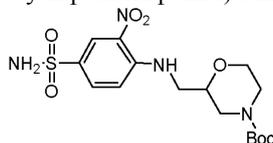
К смеси 4-((4-фторпиперидин-4-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамида (1 г, 2,70 ммоль, HCl) и дигидрофуран-3(2H)-она (698,40 мг, 8,11 ммоль) в MeOH (20 мл) одной порцией добавляли NaBH₃CN (509,81 мг, 8,11 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Смесь выливали в насыщ. NaHCO₃ (20 мл), водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (30 мл), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Смесь растворяли в ДХМ, концентрировали в вакууме с получением желтого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали перекристаллизацией из МТБЭ (15 мл) с получением 4-((4-фтор-1-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамида (0,666 г, 1,65 ммоль, выход 61,05%, чистота 96,19%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д.: 8,34 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,09 (dd, J=2,2, 8,8 Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,31 (d, J=9,3 Гц, 2H), 4,00-3,88 (m, 2H), 3,83-3,72 (m, 1H), 3,66 (dd, J=7,0, 8,8 Гц, 1H), 3,07 (quin, J=7,2 Гц, 1H), 2,90 (d, J=11,0 Гц, 1H), 2,71 (d, J=11,8 Гц, 1H), 2,46 (q, J=11,8 Гц, 2H), 2,20-1,80 (m, 6H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 404,1.

Промежуточное соединение 3-j: 3-нитро-4-(((4-(оксетан-3-ил)морфолин-2-ил)метил)амино)бензолсульфонамид



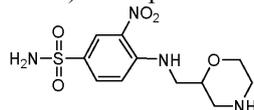
Стадия 1: трет-бутил 2-(((2-нитро-4-сульфамойлфенил)амино)метил)морфолин-4-карбоксилат



К раствору 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида (2,55 г, 11,56 ммоль) в ИПС (90 мл) при температуре 55~60°C добавляли Na_2CO_3 (735,09 мг, 6,94 ммоль) и трет-бутил 2-(аминометил)морфолин-4-карбоксилат (3 г, 13,87 ммоль). Смесь перемешивали при температуре 55~65°C в течение 4 ч. ТСХ показала, что 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Затем концентрировали и экстрагировали EtOAc (30 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Получали трет-бутил 2-(((2-нитро-4-сульфамилфенил)амино)метил)морфолин-4-карбоксилат (4,3 г, 10,33 ммоль, выход 89,33%) в виде желтого твердого вещества. Продукт применяли непосредственно на следующей стадии.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 8,78 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,61 (br s, 1H), 7,92 (dd, $J=2,1, 9,2$ Гц, 1H), 6,98 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,16-3,80 (m, 3H), 3,74 (t, $J=3,4, 7,0, 10,5$ Гц, 1H), 3,65-3,47 (m, 2H), 3,46-3,37 (m, 1H), 3,01 (br s, 1H), 2,80 (br s, 1H), 1,48 (s, 9H).

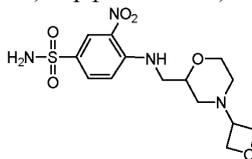
Стадия 2: 4-((морфолин-2-илметил)амино)-3-нитробензолсульфонамид



Смесь трет-бутил 2-(((2-нитро-4-сульфамилфенил)амино)метил)морфолин-4-карбоксилата (2,5 г, 6,00 ммоль) в ТФУ (10 мл) и ДХМ (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. 4-((морфолин-2-илметил)амино)-3-нитробензолсульфонамид (2,5 г, неочищенный) получали в виде желтого масла, которое применяли непосредственно на следующей стадии.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 8,57 (br t, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,48 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,85 (dd, $J=2,1, 9,2$ Гц, 1H), 7,36 (br s, 1H), 7,30 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,08-3,89 (m, 2H), 3,77-3,61 (m, 2H), 3,61-3,51 (m, 1H), 3,34 (br d, $J=12,6$ Гц, 1H), 3,20 (br d, $J=12,6$ Гц, 1H), 3,01 (br, 1H), 2,90 (m, 1H).

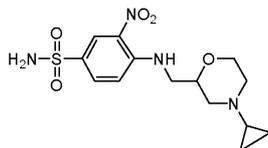
Стадия 3: 3-нитро-4-(((4-(оксетан-3-ил)морфолин-2-ил)метил)амино)бензолсульфонамид



К раствору 4-((морфолин-2-илметил)амино)-3-нитробензолсульфонамида (600,00 мг, 1,90 ммоль) и оксетан-3-она (410,05 мг, 5,69 ммоль) в MeOH (60 мл) добавляли NaBH_3CN (357,58 мг, 5,69 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 14 ч. ЖХ-МС показала, что 4-((морфолин-2-илметил)амино)-3-нитробензолсульфонамид израсходован полностью и один основной пик с желаемой m/z . Реакционную смесь гасили добавлением H_2O (10 мл) и концентрировали, затем экстрагировали EtOAc (10 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток промывали ЭА (5 мл). Получали 3-нитро-4-(((4-(оксетан-3-ил)морфолин-2-ил)метил)амино)бензолсульфонамид (580 мг, 1,49 ммоль, выход 78,76%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 8,55 (br t, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,47 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,84 (dd, $J=2,0, 9,0$ Гц, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,27 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,59-4,51 (m, 2H), 4,49-4,41 (m, 2H), 3,86 (br d, $J=11,0$ Гц, 1H), 3,75 (br s, 1H), 3,62-3,52 (m, 1H), 3,50-3,39 (m, 2H), 2,75 (br d, $J=11,0$ Гц, 1H), 2,57 (br d, $J=11,0$ Гц, 1H), 1,96 (dt, $J=2,9, 11,0$ Гц, 1H), 1,80 (t, $J=11,0$ Гц, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 373,1.

Промежуточное соединение 3-к: 4-(((4-циклопропилморфолин-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид

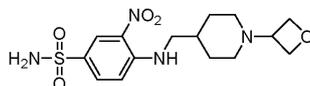


К раствору 4-((морфолин-2-илметил)амино)-3-нитробензолсульфонамида (1 г, 3,16 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли молекулярное сито 4Å (0,5 г, 9,48 ммоль), AcOH (1,33 г, 22,13 ммоль, 1,27 мл), (1-этоксциклопропокси)триметилсилан (2,76 г, 15,81 ммоль, 3,18 мл) и NaBH_3CN (595,97 мг, 9,48 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 5 ч. ЖХ-МС показала, что 4-((морфолин-2-илметил)амино)-3-нитробензолсульфонамид израсходован полностью и один основной пик с желаемой m/z . Реакционную смесь концентрировали и разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент: ПЭ/ЭА = от 10:1 до ЭА), получали 4-(((4-циклопропилморфолин-2-ил)метил)амино)-3-

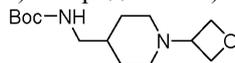
нитробензолсульфонамид (300 мг, выход 25,82%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 8,57 (br t, J=5,4 Гц, 1H), 8,47 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,84 (dd, J=2,2, 9,1 Гц, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,28 (d, J=9,3 Гц, 1H), 3,83 (br d, J=11,4 Гц, 1H), 3,70-3,54 (m, 2H), 3,52-3,39 (m, 2H), 2,91 (br d, J=10,5 Гц, 1H), 2,73 (br d, J=11,4 Гц, 1H), 2,36-2,26 (m, 1H), 2,13 (t, J=10,5 Гц, 1H), 1,70-1,61 (m, 1H), 0,46-0,39 (m, 2H), 0,36-0,28 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 357,1.

Промежуточное соединение 3-1: 3-нитро-4-(((1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид 2,2,2-трифторацетат

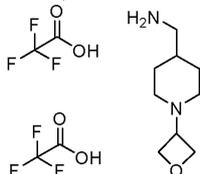


Стадия 1: трет-бутил ((1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)карбамат



К раствору трет-бутил (пиперидин-4-илметил)карбамата (1 г, 4,67 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли оксетан-3-он (1,01 г, 14 ммоль) и HOAc (0,2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем к смеси добавляли NaBH(OAc)₃ (2,967 г, 14 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли ДХМ (200 мл), промывали насыщ. водн. NaHCO₃, соевым раствором (200 мл×2), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: MeOH/ДХМ=1/20) с получением продукта (1,2 г, 95%) в виде желтого масла. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 271,1.

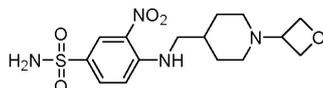
Стадия: 2: (1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метанамин бис(2,2,2-трифторацетат)



К раствору трет-бутил ((1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)карбамата (1,2 г, 4,44 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли ТФУ (15 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали с получением продукта.

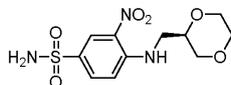
Неочищенный продукт применяли непосредственно на следующей стадии.

Стадия: 3: 3-нитро-4-(((1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид 2,2,2-трифторацетат



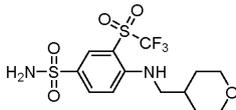
К раствору (1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метанамин бис(2,2,2-трифторацетата) (1,77 г, 4,44 ммоль) и 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида (1,026 г, 4,66 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли триэтиламин (2,24 г, 22,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали с получением продукта (900 мг, 41,8%) в виде желтого твердого вещества. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 371,1.

Промежуточное соединение 3-м: (R)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид



К раствору (R)-(1,4-диоксан-2-ил)метанамина (450 мг, 2,93 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид (709,5 мг, 3,22 ммоль) и триэтиламин (1,48 г, 14,65 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и осадок промывали керосином с получением продукта (540 мг, 58%). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 318,0.

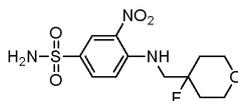
Промежуточное соединение 3-п: 4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)бензолсульфонамид



Раствор 4-фтор-3-((трифторметил)сульфонил)бензолсульфонамида (469 мг, 1,53 ммоль), (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамина (176 мг, 1,53 ммоль) и Et₃N (232 мг, 2,3 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После удаления растворителя полученный остаток растворяли в ЭА (100 мл) и промывали соевым раствором (100 мл×4), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде белого твердого вещества (747 мг). Масс-

спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 403,1.

Промежуточное соединение 3-о: 4-(((4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид



Стадия 1: 1,6-диоксаспиро[2.5]октан-2-карбонитрил.

К раствору оксан-4-она (100 г, 1 моль) в трет-бутаноле (100 мл) добавляли 2-хлорацетонитрил (70 г, 0,93 моль). Полученную смесь перемешивали 30 мин при 25°C. Затем по каплям добавляли раствор т-BuOK (120 г, 1,07 моль) в трет-бутаноле (1 л) при перемешивании при 25°C в течение 40 мин. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После разбавления 200 мл воды и гашения 40 мл 10% хлористого водорода полученную смесь концентрировали до одной трети ее объема и затем экстрагировали 3×400 мл эфира. Объединенный органический слой промывали 500 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 84,5 г (неочищенного) 1,6-диоксаспиро[2.5]октан-2-карбонитрила в виде желтого масла.

Стадия 2: 2-(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-гидроксиацетонитрил.

К раствору 1,6-диоксаспиро[2.5]октан-2-карбонитрила (169 г, 1,22 моль) в 1 л дихлорметана по каплям добавляли 70% фтороводород/пиридин (148 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После разбавления 1000 мл этилацетата реакционную смесь выливали в NaHCO₃ (насыщенный) и доводили значение pH до приблизительно 7 с помощью твердого NaHCO₃ при перемешивании. Водную фазу экстрагировали 3×1000 мл этилацетата, органические слои объединяли, а затем промывали 850 мл 1% хлористого водорода и 1×1000 мл солевого раствора. Затем его сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 139 г (неочищенного) 2-(4-фтороксан-4-ил)-2-гидроксиацетонитрила в виде светло-желтого масла.

Стадия 3: (4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол.

К раствору 2-(4-фтороксан-4-ил)-2-гидроксиацетонитрила (109 г, 685,5 ммоль) в изопропанол/Н₂O (800 мл/200 мл) добавляли NaBH₄ (39,1 г, 1028,3 ммоль) порциями при 0°C. Полученную смесь перемешивали 2 ч при 0°C, затем гасили добавлением 220 мл ацетона и перемешивали еще 1 час. Твердые вещества отфильтровывали и промывали 200 мл этилацетата. Фильтрат концентрировали и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: этилацетат/петролейный эфир=3/1) с получением 47,8 г (4-фтороксан-4-ил)метанола в виде светло-желтого масла.

Стадия 4: (4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метилметансульфонат.

К раствору (4-фтороксан-4-ил)метанола (57,8 г, 431,3 ммоль) и ТЭА (65,5 г, 647,0 ммоль) в 500 мл дихлорметана по каплям добавляли MsCl (73,2 г, 647,0 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре. После гашения добавлением 500 мл воды полученную смесь экстрагировали 2×500 мл дихлорметана. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 105,8 г (неочищенного) (4-фтороксан-4-ил)метилметансульфоната в виде желтого масла.

Стадия 5: 2-((4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион.

К раствору (4-фтороксан-4-ил)метилметансульфоната (105,8 г, 499,1 ммоль) в 1 л ДМФ добавляли калий 1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ид (138,5 г, 748,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 140°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в 3 л воды и затем фильтровали. Осадок на фильтре сушили в вакууме с получением 98 г (неочищенного) 2-((4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона в виде не совсем белого твердого вещества.

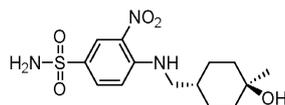
Стадия 6: (4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамин.

К раствору 2-((4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (98 г, 372,6 ммоль) в 1 л EtOH добавляли NH₂NH₂·H₂O (111,8 г, 2,24 моль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали, а затем разбавляли 1 л ДХМ. После удаления твердого вещества фильтрацией фильтрат концентрировали и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: СН₂Cl₂/MeOH = 100/1) с получением 30,2 г (4-фтороксан-4-ил)метанамина в виде светло-желтого масла.

Стадия 7: 4-(((4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

К раствору (4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамина (30 г, 225,6 ммоль) и 4-фтор-3-нитробензол-1-сульфонамида (41,4 г, 188,0 ммоль) в 500 мл изо-PrOH добавляли Na₂CO₃ (12,0 г, 112,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 60°C, и выпадал осадок. После фильтрации осадок на фильтре промывали 3×100 мл воды, а затем сушили в инфракрасном свете с получением 60,9 г 4-[[4-фтороксан-4-ил)метил]амино]-3-нитробензол-1-сульфонамида в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 3-р: 4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид



Стадия 1: 8-метил-1,4-диокаспиро[4.5]декан-8-ол.

К перемешиваемому раствору CH_3MgBr (344,0 мл, 1,032 моль, 3 М в Et_2O) в сухом толуоле (2 л) по каплям добавляли раствор 1,4-диокаспиро[4.5]декан-8-она (70,0 г, 0,449 моль) в 350 мл сухого толуола. Полученную смесь перемешивали при температуре $5\sim 10^\circ\text{C}$ в течение 2 ч. Смесь выливали в насыщенный водн. раствор NH_4Cl (3 л) и экстрагировали EtOAc (3×1 л). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (1,5 л), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением 8-метил-1,4-диокаспиро[4.5]декан-8-ола (70,0 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 4-гидрокси-4-метилциклогексан-1-он.

К перемешиваемому раствору 0,05 н. HCl (1800 мл) добавляли 8-метил-1,4-диокаспиро[4.5]декан-8-ол (140,0 г, 0,814 моль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 2,5 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли твердый NaCl до насыщения, затем экстрагировали EtOAc (5×700 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением 4-гидрокси-4-метилциклогексан-1-она (105,0 г, неочищенный) в виде желтого масла.

Стадия 3: (S)-1-метил-4-(нитрометил)циклогекс-3-ен-1-ол.

К перемешиваемому раствору 4-гидрокси-4-метилциклогексан-1-она (105,0 г, 0,820 моль) в CH_3NO_2 (600,0 мл) добавляли N^1, N^1 -диметилэтан-1,2-диамин (7,216 г, 0,082 моль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 100°C в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали и очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя ЭА/ПЭ=1/4, с получением (S)-1-метил-4-(нитрометил)циклогекс-3-ен-1-ола (96,0 г) в виде желтого масла.

Стадия 4: (1r,4r)-1-метил-4-(нитрометил)циклогексан-1-ол.

К перемешиваемому раствору (S)-1-метил-4-(нитрометил)циклогекс-3-ен-1-ола (96,0 г, 0,561 моль) в ДХМ (1,5 л) добавляли катализатор Крэбтри (6,8 г, 0,008 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение ночи в атмосфере H_2 (30 атм). После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением (1r,4r)-1-метил-4-(нитрометил)циклогексан-1-ол (100,0 г, неочищенный) в виде желтого масла.

Стадия 5: (1r,4r)-4-(аминометил)-1-метилциклогексан-1-ол.

К перемешиваемому раствору (1r,4r)-1-метил-4-(нитрометил)циклогексан-1-ола (120,0 г, 0,694 моль) в MeOH (1,5 л) добавляли 10% влажный Pd/C (30,0 г). Смесь перемешивали в течение ночи при 85°C в атмосфере H_2 (30 атм). После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением (1r,4r)-4-(аминометил)-1-метилциклогексан-1-ола (95,0 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества.

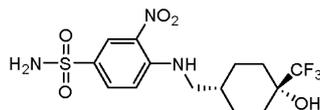
^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ м.д.: 2,51 (d, $J=6,7$ Гц, 2H), 1,86-1,58 (m, 4H), 1,40-1,50 (s, 2H), 1,35-1,26 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,16-0,95 (m, 2H).

Стадия 6: 4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

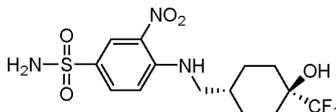
К перемешиваемому раствору (1r,4r)-4-(аминометил)-1-метилциклогексан-1-ола (100,0 г, 0,699 моль) в ТГФ (1 л) добавляли 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид (107,6 г, 0,489 моль) и ТЭА (141,2 г, 1,389 моль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали EtOAc (3×800 мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (1 л), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток трижды очищали суспензией в EtOAc (800,0 мл) с получением 4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид (144,6 г) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д.: 8,52 (t, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,45 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,80 (dd, $J=9,2, 2,3$ Гц, 1H), 7,42-7,11 (m, 3H), 4,24 (s, 1H), 3,31 (t, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,66 (d, $J=11,5$ Гц, 3H), 1,53 (d, $J=12,7$ Гц, 2H), 1,31 (td, $J=12,4, 3,4$ Гц, 2H), 1,11-1,08 (m, 6H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 343,9.

Промежуточное соединение 3-q1: 4-(((1s,4s)-4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид



Промежуточное соединение 3-q2: 4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид



Стадия 1: этил 4-(трифторметил)-4-((триметилсилил)окси)циклогексанкарбоксилат.

К раствору этил 4-оксоциклогексанкарбоксилата (10 г, 58,75 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли

TMSCF₃ (12,53 г, 88,13 ммоль) и CsF (8,92 г, 58,75 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 6 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (50 мл×2) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл×2), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, элюент: ПЭ/ЭА = от 100/1 до 2/1). Получали этил 4-(трифторметил)-4-((триметилсилил)окси)циклогексанкарбоксилат (8,12 г) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 4,15 (q, J=7,1 Гц, 2H), 2,20-2,66 (m, 1H), 1,98-2,08 (m, 1H), 1,63-1,95 (m, 6H), 1,53 (td, J=13,4, 4,2 Гц, 1H), 1,27 (t, J=7,1 Гц, 3H), 0,17 (d, J=4,5 Гц, 9H).

Стадия 2: (4-(трифторметил)-4-((триметилсилил)окси)циклогексил)метанол.

К раствору этил 4-(трифторметил)-4-((триметилсилил)окси)циклогексанкарбоксилата (8,10 г, 25,93 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли ЛАГ (1,97 г, 51,86 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь гасили добавлением воды (15 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (6,2 г, неочищенный) применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: (4-(трифторметил)-4-((триметилсилил)окси)циклогексил)метилметансульфонат.

К раствору (4-(трифторметил)-4-((триметилсилил)окси)циклогексил)метанола (6,2 г, 22,93 ммоль) и ТЭА (4,64 г, 45,86 ммоль) в ДХМ (60 мл) добавляли MsCl (5,91 г, 51,60 ммоль) при 0°C, смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (50 мл×2) и экстрагировали ДХМ (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл×2), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (8,52 г, неочищенный) применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4: ((4-(азидометил)-1-(трифторметил)циклогексил)окси)триметилсилан.

К раствору (4-(трифторметил)-4-((триметилсилил)окси)циклогексил)метилметансульфоната (8,51 г, 24,42 ммоль) в ДМФ (150 мл) добавляли NaN₃ (7,94 г, 122,11 ммоль) при 20°C, смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Смесь разбавляли водой и экстрагировали МТБЭ (100 мл×3), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали. Объединенные органические слои концентрировали с получением неочищенного продукта, который непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия 5: (4-(трифторметил)-4-((триметилсилил)окси)циклогексил)метанамин.

К смеси ((4-(азидометил)-1-(трифторметил)циклогексил)окси)триметилсилана (7,21 г, теоретический выход) в CH₃OH (50 мл) добавляли Pd/C (2,5 г), смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч в атмосфере H₂ (30 фунтов/кв. дюйм, 206,8 кПа). ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Получали (4-(трифторметил)-4-((триметилсилил)окси)циклогексил)метанамин (4,67 г, неочищенный) в виде желтого масла. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 6: 4-(((4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

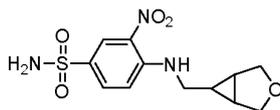
К раствору 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида (2,50 г, 11,35 ммоль) и (4-(трифторметил)-4-((триметилсилил)окси)циклогексил)метанамина (4,59 г, 17,04 ммоль) в ДМФ (75 мл) добавляли DIPEA (2,94 г, 22,74 ммоль), смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь промывали водой (200 мл) и экстрагировали ЭА (100 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл×2), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток промывали ПЭ/ЭА=5/1 (30 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре очищали препаративной ВЭЖХ (нейтральный). Получали 4-(((1s,4s)-4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид (промежуточное соединение 3-q1, время удерживания: 2,5 мин) (1,04 г) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, метол-d₄) δ м.д.: 8,65 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,49 (t, J=4,7 Гц, 1H), 7,91 (dd, J=9,1, 1,63 Гц, 1H), 7,17 (d, J=9,3 Гц, 1H), 3,46 (t, J=6,3 Гц, 2H), 2,06 (d, J=4,1 Гц, 1H), 1,84-2,00 (m, 4H), 1,52-1,70 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M-1]⁺ 396,0.

Получали 4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид (промежуточное соединение 3-q2, время удерживания: 2,6 мин) (842 мг) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, метол-d₄) δ м.д.: 8,65 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,54 (t, J=5,2 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=9,1, 1,6 Гц, 1H), 7,17 (d, J=9,3 Гц, 1H), 3,33-3,41 (m, 2H), 1,24 (s, 1H), 1,87 (d, J=12,5 Гц, 2H), 1,71-1,82 (m, 3H), 1,42-1,69 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M-1]⁺ 396,0.

Промежуточное соединение 3-r: 4-(((3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид



Стадия 1: этил 3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилат.

К раствору 2,5-дигидрофурана (10 г, 142,67 ммоль) и этил 2-диазоацетата (32,56 г, 285,35 ммоль) в ДХМ (250 мл) добавляли $\text{Rh}(\text{AcO})_2$ (63,06 мг, 2,85 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной СДЖХ и получали этил 3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилат (10,0 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 4,08-4,16 (m, 2H), 3,92 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 3,74 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 2,13-2,17 (m, 2H), 1,59 (t, $J=3,1$ Гц, 1H), 1,23-1,28 (m, 3H).

Стадия 2: 3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-илметанол.

К раствору этил 3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилата (10 г, 64,03 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли LiAlH_4 (2,43 г, 64,03 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь выливали в H_2O (30 мл) и экстрагировали ЭА (30 мл×3), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Получали 3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-илметанол (7,0 г, неочищенный) и применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: 3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-илметилметансульфонат.

К раствору 3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-илметанола (7,0 г, 61,33 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли MsCl (21,08 г, 183,98 ммоль) и ТЭА (24,82 г, 245,31 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь гасили водн. NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали ЭА (30 мл×3), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , ПЭ/ЭА = от 100/1 до 30/1). Получали 3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-илметилметансульфонат (3,5 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 4,15 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 3,90 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,71 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,69-1,72 (m, 2H), 1,21-1,29 (m, 1H).

Стадия 4: 6-(азидометил)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан.

К раствору 3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-илметилметансульфоната (2 г, 10,4 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляли NaN_3 (676,37 мг, 10,4 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь выливали в H_2O (30 мл) и экстрагировали ЭА (30 мл×3), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт применяли непосредственно на следующей стадии.

Стадия 5: 3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-илметанамин.

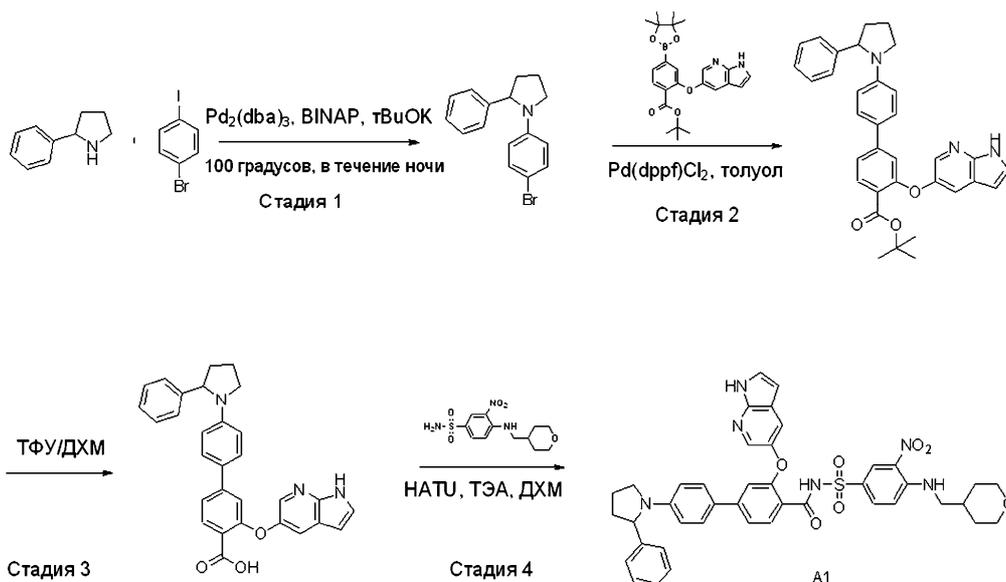
К раствору 6-(азидометил)-3-оксабицикло[3.1.0]гексана (1,4 г, 10,06 ммоль) в ДМФ (15 мл) добавляли Pd/C (0,7 г, 1,006 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч в атмосфере H_2 (15 фунтов/кв. дюйм, 103,4 кПа). ЖХ-МС показала, что реагент полностью израсходован и один основной пик с сигналом желаемой массы. Реакционную смесь фильтровали и применяли непосредственно на следующей стадии. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 114,0.

Стадия 6: 4-(((3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

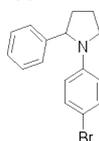
К раствору 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида (1,5 г, 6,8 ммоль) и 3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-илметанамина (1 г, 8,84 ммоль) в ДМФ (15 мл) добавляли DIEA (1,76 г, 13,6 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. ЖХ-МС показала, что 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид израсходован полностью и один основной пик с сигналом желаемой массы. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в H_2O (50 мл) при перемешивании. Выпавший осадок фильтровали, осадок промывали МТБЭ (10 мл) и сушили в вакууме. Получали 4-(((3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-илметил)амино)-3-нитробензолсульфонамид (758 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 8,59 (br, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,84 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,28 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,72 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 3,55 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 3,36 (s, 2H), 1,71 (s, 2H), 1,05 (s, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 314,0.

Пример А1: 3-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-фенилпирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

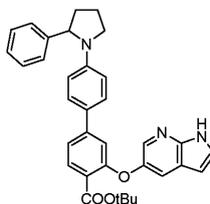


Стадия 1: 1-(4-бромфенил)-2-фенилпирролидин



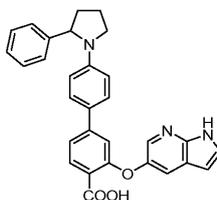
К дегазированному раствору 2-фенилпирролидина (588 мг, 4 ммоль), 1-бром-4-иодбензола (1,132 г, 16 ммоль), BINAP (497 мг, 0,8 ммоль) и *t*-BuOK (1,2 г, 12 ммоль) в толуоле (25 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (366 мг, 0,4 ммоль). Через смесь барботировали азот в течение 5 минут, затем нагревали до 90°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь последовательно промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , затем фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией с применением 5~20% ЭА/ПЭ в качестве элюента с получением 1-(4-бромфенил)-2-фенилпирролидина (750 мг, 62%) в виде бесцветного масла. Масс-спектр (ИЭР, *m/e*) $[\text{M}+1]^+$ 302,0, 304,1.

Стадия 2: трет-бутил-3-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-фенилпирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат



В атмосфере азота смесь 1-(4-бромфенил)-2-фенилпирролидина (525 мг, 1,74 ммоль), трет-бутил 2-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (985 мг, 2,26 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (128 мг, 0,174 ммоль) и K_2CO_3 (480 мг, 3,48 ммоль) в 1,4-диоксане/ H_2O (50 мл/10 мл) нагревали до 90°C при перемешивании в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь последовательно промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , затем фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией с применением 10~50% ЭА/ПЭ в качестве элюента с получением трет-бутил-3-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-фенилпирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (530 мг, 57,4%) в виде белой пены. Масс-спектр (ИЭР, *m/e*) $[\text{M}+1]^+$ 532,3.

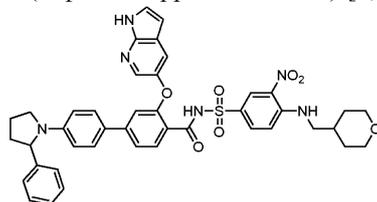
Стадия 3: 3-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-фенилпирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота



К раствору трет-бутил-3-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-фенилпирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (531 мг, 1 ммоль) в дихлорметане (25 мл) добавляли трифторуксусную

кислоту (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с применением 5% метанола/дихлорметана с получением 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-фенилпирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (400 мг, 84,2%) в виде белой пены. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 476,2.

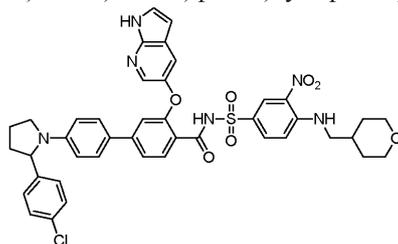
Стадия 4: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-фенилпирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



К раствору 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-фенилпирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (95 мг, 0,2 ммоль) в дихлорметане (25 мл) добавляли НАТУ (114 мг, 0,3 ммоль) и триметиламин (0,2 мл). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре. Затем добавляли 3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид (126 мг, 0,4 ммоль). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь промывали водой (10 мл) и органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , затем концентрировали в вакууме. Остаток дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 12,16 (s, 1H), 11,68 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,80 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,59-7,46 (m, 3H), 7,33-7,25 (m, 5H), 7,20-7,14 (m, 3H), 7,08 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,42 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,37 (s, 1H), 4,78 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 3,84 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,68 (s, 1H), 3,31-3,20 (m, 3H), 2,37-2,34 (m, 1H), 1,94-1,80 (m, 4H), 1,60 (d, $J=12,0$ Гц, 2H), 1,38-1,14 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 773,3.

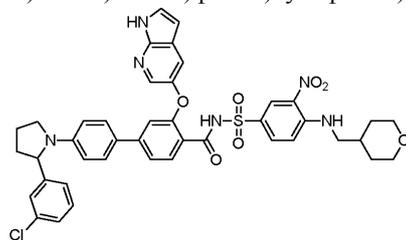
Пример А2: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(4-хлорфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-(4-хлорфенил)пирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 12,16 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,05 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 5H), 7,18 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,12 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,41 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,38 (s, 1H), 4,78 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 3,84 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,67 (t, $J=7,1$ Гц, 1H), 3,30-3,18 (m, 4H), 2,37 (m, 1H), 2,00-1,69 (m, 4H), 1,60 (d, $J=12,4$ Гц, 2H), 1,34-1,13 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 807,1.

Пример А3: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(3-хлорфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

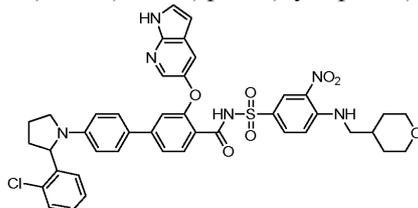


Целевое соединение получали из 2-(3-хлорфенил)пирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 12,17 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,36-7,21 (m, 6H), 7,13 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,43 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,39 (s, 1H), 4,80 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,85 (d, $J=9,9$ Гц, 2H), 3,70 (s, 1H), 3,31-3,18 (m, 4H), 2,36-2,31 (m, 1H), 1,94 -1,79 (m, 4H), 1,60 (d, $J=12,5$ Гц, 2H), 1,25 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 807,1.

Пример А4: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-хлорфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-

нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

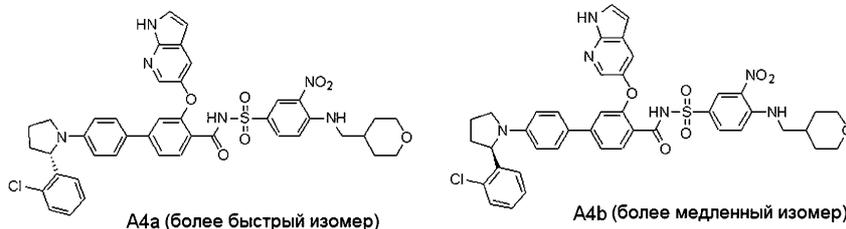


Целевое соединение получали из 2-(2-хлорфенил)пирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,17 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,60-7,41 (m, 4H), 7,35-7,30 (m, 3H), 7,25-7,12 (m, 3H), 7,00 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,48-6,27 (m, 3H), 4,97 (d, J=7,4 Гц, 1H), 3,85 (d, J=11,3 Гц, 2H), 3,74 (s, 1H), 3,31-3,19 (m, 4H), 2,43-2,35 (m, 1H), 1,99-1,83 (m, 4H), 1,60 (d, J=12,5 Гц, 2H), 1,23 (s, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 807,1.

Пример А4а: (S)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-хлорфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид.

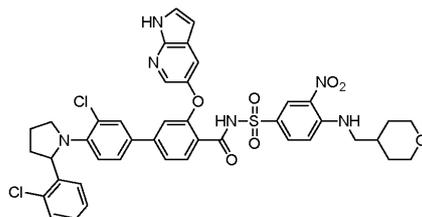
Пример А4b: (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-хлорфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Два энантиомера А4а (более быстрый изомер) и А4b (более медленный изомер) разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ. Условия хирального разделения показаны ниже. Более быстрый энантиомер элюировали при времени удерживания 1,1 мин с получением 252 мг продукта. Более медленный энантиомер элюировали при времени удерживания 1,8 мин с получением 238 мг продукта. Абсолютная конфигурация быстрого изомера была подтверждена как S путем совместной кристаллизации Bc12 и А4а, см. раздел "Очистка белка и совместная кристаллизация Bc12 и А4а".

Колонка	CHIRALPAK IG
Размер колонки	2 см × 25 см, 5 мкм
Иньекция	4,8 мл
Подвижная фаза	CO ₂ :[ДХМ:EtOH (0,1% ДЭА)=1:2]=55:45
Скорость потока	40 мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	25 °С
Раствор образца	5,64 мг/мл в MeOH:ДХМ = 3:1
Оборудование для препаративной СКЖХ	Prep-SFC-80

Пример А5: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-3'-хлор-4'-(2-(2-хлорфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

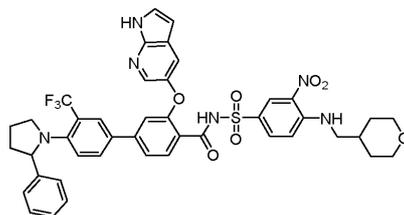


Целевое соединение получали из 2-(2-хлорфенил)пирролидина и 4-бром-2-хлор-1-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

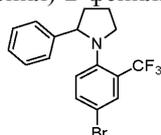
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,32 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,61 (t, J=5,7 Гц, 1H), 8,55 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,82 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,62-7,46 (m, 4H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,33-7,22 (m, 2H), 7,22-7,15 (m, 2H), 7,12 (d, J=9,4 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,71 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,20 (t, J=7,6

Гц, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,84 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,45-3,11 (m, 5H), 2,10-1,80 (m, 3H), 1,63 (m, 2H), 1,24 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 841,1.

Пример А6: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-фенилпирролидин-1-ил)-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Стадия 1: 1-(4-бром-2-(трифторметил)фенил)-2-фенилпирролидин

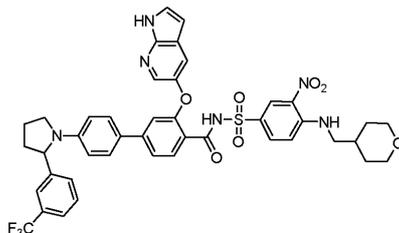


Смесь 2-фенилпирролидина (1,46 г, 10 ммоль), 4-бром-1-фтор-2-(трифторметил)бензола (4,8 г, 20 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (2,5 г, 20 ммоль) в диметилсульфоксиде (50 мл) нагревали до 150°C в герметичной пробирке при перемешивании в течение ночи. Смесь охлаждали и выливали в воду (100 мл). Затем смесь экстрагировали ЭА (50 мл×3), органический слой промывали водой, соевым раствором и сушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель удаляли в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией с применением керосина с получением 1-(4-бром-2-(трифторметил)фенил)-2-фенилпирролидина (180 мг, 4,9%) в виде коричневого масла.

Затем целевое соединение получали из 1-(4-бром-2-(трифторметил)фенил)-2-фенилпирролидина в соответствии со способом, описанным в примере А1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,32 (s, 1H), 11,66 (s, 1H), 8,56-8,53 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61-7,42 (m, 4H), 7,39 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,30 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,23 (t, J=7,2 Гц, 2H), 7,1-7,00 (m, 4H), 6,35 (s, 1H), 4,87 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,02-3,64 (m, 3H), 3,26-3,22 (m, 4H), 2,43-2,31 (m, 1H), 2,00-1,98 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 2H), 1,72-1,67 (m, 1H), 1,60 (d, J=12,0 Гц, 2H), 1,29-1,19 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 841,1.

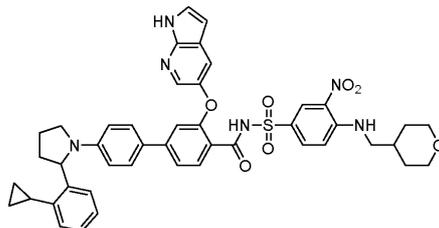
Пример А7: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-(3-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-(3-(трифторметил)фенил)пирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,17 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,05 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,82 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,64-7,42 (m, 7H), 7,33 (dd, J=14,2, 8,5 Гц, 3H), 7,13 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,56-6,31 (m, 3H), 4,90 (d, J=7,4 Гц, 1H), 3,84 (d, J=8,5 Гц, 2H), 3,73 (t, J=7,1 Гц, 1H), 3,31-3,22 (m, 5H), 2,05-1,77 (m, 5H), 1,60 (d, J=12,1 Гц, 2H), 1,28 (s, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 841,1.

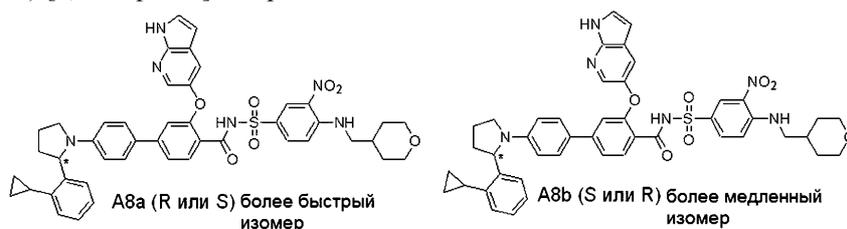
Пример А8: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-(2-циклопропилфенил)пирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 10,31 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,93 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,54 (t, J=5,2 Гц, 1H), 8,24 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,19 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,09 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,71 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,20 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,12 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,04-6,98 (m, 2H), 6,93 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,36 (d, J=8,6 Гц, 2H), 5,20 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,03 (dd, J=11,0, 3,6 Гц, 2H), 3,70 (t, J=7,1 Гц, 1H), 3,50-3,41 (m, 3H), 3,27 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,04-1,90 (m, 7H), 1,76-1,71 (m, 2H), 1,63 (s, 4H), 1,50-1,36 (m, 2H), 1,04-0,94 (m, 2H), 0,84 -0,80 (m, 1H), 0,72-0,68 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 813,1.

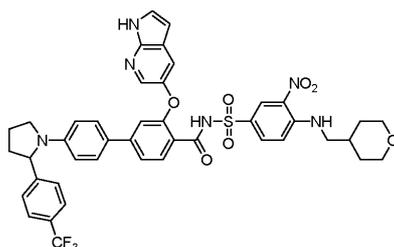
Пример А8а и пример А8b: (R или S)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид или (S или R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Два энантиомера А8а (более быстрый изомер) и А8b (более медленный изомер) разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ. Условия хирального разделения показаны ниже. Более быстрый энантиомер элюировали при времени удерживания 3,9 мин с получением 231 мг продукта. Более медленный энантиомер элюировали при времени удерживания 4,7 мин с получением 219 мг продукта.

Колонка	CHIRALPAK ART Cellulose-SB
Размер колонки	2 см × 25 см, 5 мкм
Иньекция	0,5 мл
Подвижная фаза	(Гекс:ДХМ=5:1) (0,1% FA):EtOH = 50:50
Скорость потока	20 мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	25 °С
Раствор образца	17,3 мг/мл в EtOH:ДХМ= 3:1
Оборудование для препаративной ВЭЖХ	Преп-НPLC-Gilson

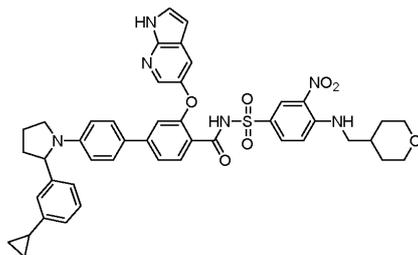
Пример А9: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-((2-(4-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-(4-(трифторметил)фенил)пирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 12,17 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,64 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,53 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,39 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,33 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,12 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,43 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,38 (s, 1H), 4,89 (d, J=7,7 Гц, 1H), 3,84 (d, J=8,3 Гц, 2H), 3,71 (t, J=7,4 Гц, 1H), 3,43-3,19 (m, 5H), 2,46-2,35 (m, 1H), 2,05-1,76 (m, 4H), 1,60 (d, J=12,4 Гц, 2H), 1,29-1,20 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 841,1.

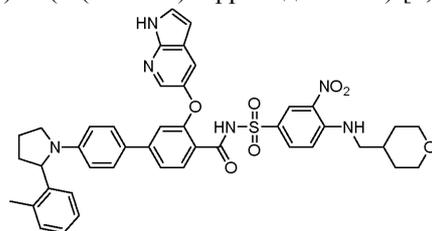
Пример А10: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2-(3-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



2-(3-Циклопропилфенил)пирролидин получают в соответствии со способом получения 2-(2-циклопропилфенил)пирролидина. Целевое соединение затем получали из 2-(3-циклопропилфенил)пирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,55 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,34 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,64 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,30 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,25 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,13 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,89 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,85-6,77 (m, 2H), 6,42 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,29 (s, 1H), 4,72 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,83 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,67 (s, 1H), 3,25-3,23 (m, 3H), 2,41-2,27 (m, 1H), 1,93-1,78 (m, 6H), 1,60 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 1,29-1,17 (m, 3H), 0,89 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 0,64-0,57 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 813,1.

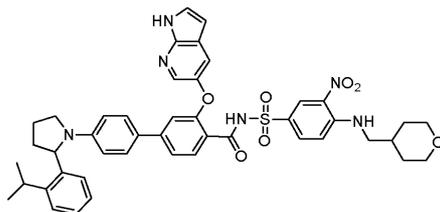
Пример А11: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-(о-толил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-(о-толил)пирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,54 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,34 (t, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,23 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,09 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,02 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,87 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,83 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 6,35 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,30 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 4,86 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,83 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,75-3,71 (m, 1H), 3,25-3,23 (m, 3H), 3,17 (s, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,04-1,80 (m, 3H), 1,74-1,71 (m, 1H), 1,60 (d, $J=12,0$ Гц, 2H), 1,28-1,20 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 787,1.

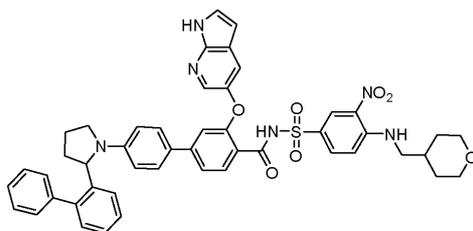
Пример А12: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-(2-изопропилфенил)пирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,16 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,82 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,50-7,58 (m, 3H), 7,29-7,35 (m, 4H), 7,24-7,06 (m, 2H), 6,98 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,82 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,35-6,37 (m, 3H), 4,99 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,84 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 3,70 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,18-3,38 (m, 5H), 3,01 (s, 1H), 2,04-1,82 (m, 4H), 1,70 (s, 1H), 1,60 (d, $J=12,2$ Гц, 2H), 1,27-1,23 (m, 8H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 815,2.

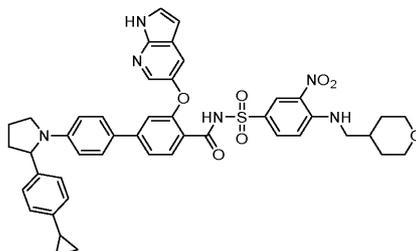
Пример А13: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-([1,1'-бифенил]-2-ил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-([1,1'-бифенил]-2-ил)пирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,16 (s, 1H), 11,62 (s, 1H), 8,48 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,62-7,35 (m, 8H), 7,35-7,13 (m, 7H), 7,10 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,33 (d, $J=8,4$ Гц, 3H), 4,61 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,84 (d, $J=9,9$ Гц, 2H), 3,70 (s, 1H), 3,26 (m, 4H), 2,98 (s, 1H), 2,19-2,07 (m, 1H), 1,97-2,02 (m, 2H), 1,78-1,89 (m, 3H), 1,60 (d, $J=12,7$ Гц, 2H), 1,28 (s, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 849,1.

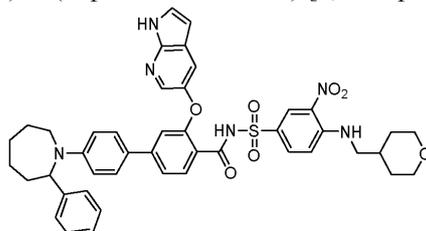
Пример А14: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(4-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-(4-циклопропилфенил)пирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,16 (s, 1H), 11,72 (s, 1H), 8,63 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,57 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,05 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,83 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,35-7,25 (m, 3H), 7,14 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,05 - 6,95 (m, 4H), 6,89 (s, 1H), 6,45 - 6,35 (m, 3H), 4,72 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,70-3,60 (m, 2H), 3,40-3,15 (m, 3H), 2,35-2,26 (m, 2H), 2,02-1,68 (m, 4H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,30-1,15 (m, 2H), 0,92-0,86 (m, 2H), 0,62-0,55 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 813,2.

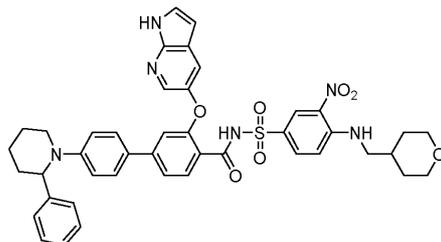
Пример А15: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-фенилазепан-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-фенилазепана и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,15 (s, 1H), 11,72 (s, 1H), 8,68-8,63 (m, 1H), 8,58-8,52 (m, 1H), 8,06 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,61 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,53 (t, $J=5,7$ Гц, 3H), 7,40-7,23 (m, 6H), 7,20-7,13 (m, 5H), 6,87 (s, 1H), 6,57 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,39 (s, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 3,88-3,75 (m, 2H), 3,58-3,43 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 3H), 2,42-2,30 (m, 1H), 1,95-1,87 (m, 2H), 1,82-1,67 (m, 3H), 1,65-1,52 (m, 4H), 1,29-1,23 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 801,2.

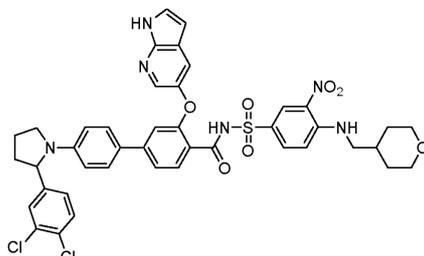
Пример А16: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-фенилпиперидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-фенилпиперидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,21 (br, 1H), 11,63 (br, 1H), 8,48 (br, 2H), 8,01 (m, 1H), 7,76 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,32 (d, J=12,0 Гц, 2H), 7,25-7,21 (m, 4H), 7,13-7,11 (m, 1H), 6,91-6,86 (m, 4H), 6,35 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 3,75 (d, J=8,0 Гц, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,32-3,23 (m, 5H), 1,92-1,70 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,25-1,20 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 787,1.

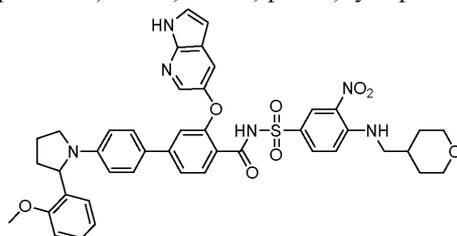
Пример А17: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-(3,4-дихлорфенил)пирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,17 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,65 - 8,50 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,85-7,75 (m, 1H), 7,55-7,42 (m, 4H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,32-7,25 (m, 4H), 7,20-7,14 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,50-6,33 (m, 3H), 4,80 (d, J=7,8 Гц, 1H), 3,84 (d, J=8,1 Гц, 2H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,24-3,18 (m, 2H), 2,40-2,31 (m, 2H), 2,00-1,84 (m, 2H), 1,82-1,78 (m, 2H), 1,65-1,58 (m, 3H), 1,29-1,24 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 841,1.

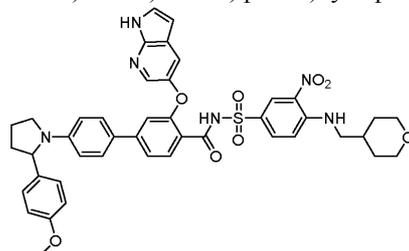
Пример А18: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-метоксифенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-(2-метоксифенил)пирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,16 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 8,65-8,60 (m, 1H), 8,57 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,05 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,53 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,29 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,13 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,01 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,89 (d, J=1,3 Гц, 1H), 6,81-6,74 (m, 2H), 6,40-6,37 (m, 1H), 6,35 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,94 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,88-3,80 (m, 5H), 3,66 (t, J=7,9 Гц, 1H), 3,34-3,21 (m, 6H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,00-1,71 (s, 4H), 1,60 (d, J=12,1 Гц, 2H), 1,28-1,21 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 803,1.

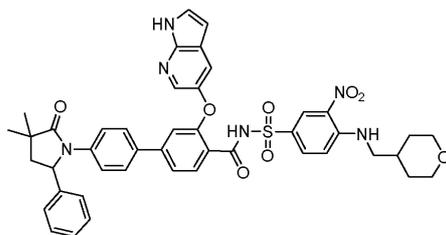
Пример А19: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(4-метоксифенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



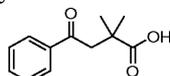
Целевое соединение получали из 2-(4-метоксифенил)пирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,16 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 8,62 (t, J=5,5 Гц, 1H), 8,56 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,05 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,82 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,34 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,13 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,06 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,82 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,42 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,36-6,40 (m, 1H), 4,72 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,84 (dd, J=11,2, 3,0 Гц, 2H), 3,74-3,61 (m, 4H), 3,34-3,20 (m, 6H), 2,37-2,27 (m, 2H), 1,98-1,79 (m, 3H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,60 (d, J=12,0 Гц, 2H), 1,27-1,19 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 803,2.

Пример А20: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(3,3-диметил-2-оксо-5-фенилпирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



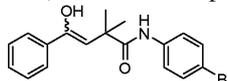
Стадия 1: 2,2-диметил-4-оксо-4-фенилбутановая кислота



К раствору 3,3-диметилдигидрофуран-2,5-диона (15,3 г, 120 ммоль) и AlCl_3 (31,92 г, 240 ммоль) в ДХМ (200 мл) по каплям добавляли бензол (14,04 г, 180 ммоль) на ледяной бане. Затем медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выливали на лед и разбавляли ДХМ (400 мл) и добавляли концентрированную кислоту HCl (50 мл) и перемешивали до исчезновения осадка. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток суспендировали с МТБЭ и ПЭ с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (22,52 г, 99%).

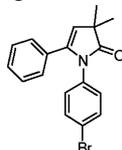
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7,95 (d, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,56 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,46 (t, $J=7,7$ Гц, 2H), 3,31 (s, 2H), 1,36 (s, 6H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 205,1.

Стадия 2: N-(4-бромфенил)-4-гидрокси-2,2-диметил-4-фенилбут-3-енамид



Раствор 2,2-диметил-4-оксо-4-фенилбутановой кислоты (2,06 г, 10 ммоль), 4-броманилина (1,806 г, 10,5 ммоль), NATU (3,8 г, 10 ммоль) и Et_3N (1,5 г, 15 ммоль) в ДХМ (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После удаления ДХМ остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя ЭА/ПЭ=1/5, с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла (1,88 г). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 360,0.

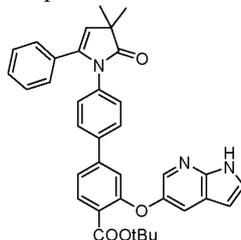
Стадия 3: 1-(4-бромфенил)-3,3-диметил-5-фенил-1,3-дигидро-2H-пиррол-2-он



Раствор N-(4-бромфенил)-4-гидрокси-2,2-диметил-4-фенилбут-3-енамида (1,88 г, 5,22 ммоль) и p-TsOH (50 мг, 0,26 ммоль) в толуоле (50 мл) кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Затем охлаждали до комнатной температуры и толуол удаляли. Остаток очищали флэш-колонкой на силикагеле, элюируя ЭА/ПЭ=1/17, с получением целевого продукта в виде желтого масла (1,24 г, 69%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,52 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,29 (s, 3H), 7,13 (s, 2H), 6,98 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 5,75 (s, 2H), 1,28 (s, 6H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 342,0.

Стадия 4: трет-бутил 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(3,3-диметил-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат

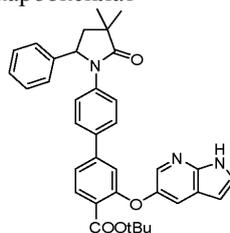


1-(4-бромфенил)-3,3-диметил-5-фенил-1,3-дигидро-2H-пиррол-2-он (200 мг, 0,59 ммоль), трет-бутил 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (256 мг, 0,59 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (43 мг, 0,059 ммоль) в диоксане (20 мл) и насыщ. раствор K_2CO_3 (2 мл) перемешивали при 95°C в атмосфере N_2 в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры растворители удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-ТСХ (элюент: ЭА/ПЭ=1/1) с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (150 мг, 44%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,65 (s, 1H), 8,06 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,56 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,31-7,24 (m, 4H), 7,11 (d, $J=5,7$ Гц, 4H), 6,38 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,28 (s, 6H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 572,2.

Стадия 5: трет-бутил 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(3,3-диметил-2-оксо-5-

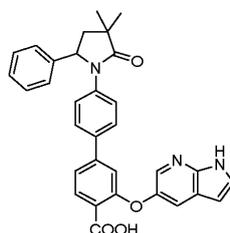
фенилпирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат



Смесь трет-бутил 3-((1H-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-((3,3-диметил-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (140 мг, 0,24 ммоль) и Pd/C (30 мг) в MeOH (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂. Затем фильтровали и фильтрат концентрировали с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (134 мг, 97%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,63 (s, 1H), 8,03 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,77 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,62-7,39 (m, 6H), 7,33-7,11 (m, 6H), 6,37 (s, 1H), 5,47 (t, J=7,6 Гц, 1H), 1,97-2,03 (m, 1H), 1,72-1,77 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,20 (d, J=10,1 Гц, 6H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 574,2.

Стадия 6: 3-((1H-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-((3,3-диметил-2-оксо-5-фенилпирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота

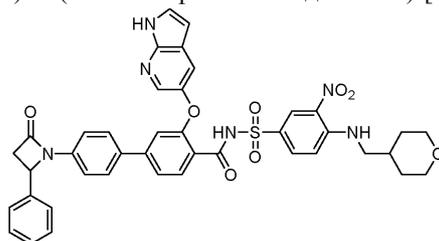


Раствор трет-бутил 3-((1H-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-((3,3-диметил-2-оксо-5-фенилпирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (134 мг, 0,23 ммоль) в ДХМ (6 мл) и ТФУ (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворители удаляли с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (125 мг). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 518,1.

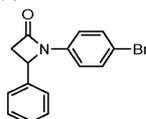
Затем целевое соединение в примере А20 получали из 3-((1H-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-((3,3-диметил-2-оксо-5-фенилпирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты и 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида в соответствии со способом, описанным в примере А1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,35 (s, 1H), 11,65 (s, 1H), 8,51 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63-7,33 (m, 7H), 7,29-7,11 (m, 5H), 7,11-6,97 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,44 (t, J=7,7 Гц, 1H), 3,84 (d, J=8,5 Гц, 2H), 3,25-3,18 (m, 4H), 2,05-1,93 (m, 1H), 1,86 (s, 1H), 1,71-1,76 (m, 1H), 1,58-1,64 (m, 3H), 1,25-1,28 (m, 2H), 1,20 (s, 3H), 1,17 (s, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 815,1.

Пример А21: 3-((1H-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-((2-оксо-4-фенилазетидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Стадия 1: 1-(4-бромфенил)-4-фенилазетидин-2-он



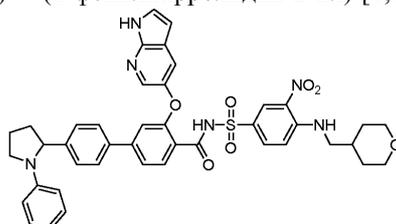
Смесь 4-фенилазетидин-2-она (500 мг, 3,40 ммоль), (4-бромфенил)бороновой кислоты (2,05 г, 10,19 ммоль), ТЭА (1,03 г, 10,19 ммоль, 1,42 мл), молекулярного сита 4Å (300 мг) и Cu(OAc)₂ (617,07 мг, 3,40 ммоль) в ДХМ (60 мл) дегазировали и продували O₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 40°C в течение 16 ч в атмосфере O₂. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент: ПЭ/ЭА = от 60:1 до 10:1). Получали 1-(4-бромфенил)-4-фенилазетидин-2-он (800 мг, выход 75,59%) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7,43-7,29 (m, 7H), 7,20-7,10 (m, 2H), 4,99 (dd, J=2,6, 5,7 Гц, 1H), 3,57 (dd, J=5,7, 15,2 Гц, 1H), 2,96 (dd, J=2,6, 15,2 Гц, 1H). Масс-спектр (ПЭР, m/e) [M+1]⁺ 302,0.

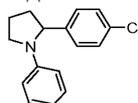
Целевое соединение затем получали из 1-(4-бромфенил)-4-фенилазетидин-2-она и трет-бутил 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата в соответствии со способом, описанным в примере А20.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,33 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,62-8,56 (m, 2H), 8,03 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,83-7,80 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,50-7,48 (m, 3H), 7,41-7,28 (m, 6H), 7,23 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,11 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,22-5,19 (m, 1H), 3,86-3,82 (m, 2H), 3,63-3,58 (m, 1H), 3,28-3,22 (m, 4H), 2,91 (dd, J=2,4, 15,2 Гц, 1H), 1,93-1,90 (m, 1H), 1,60 (d, J=12,4 Гц, 2H), 1,29-1,20 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺: 773,1.

Пример А22: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(1-фенилпирролидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



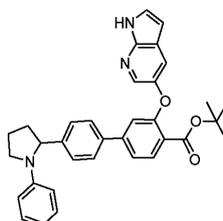
Стадия 1: 2-(4-хлорфенил)-1-фенилпирролидин



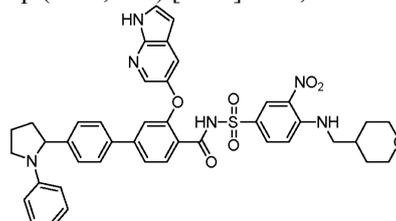
Смесь 2-(4-хлорфенил)пирролидина (545 мг, 3 ммоль), йодбензола (920 мг, 4,5 ммоль), 2,2'-бис(дифенилфосфанил)-1,1'-бинафталина (374 мг, 0,60 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (275 мг, 0,3 ммоль), т-BuOK (673 мг, 6 ммоль) в толуоле (50 мл) нагревали до 90°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ЭА/ПЭ=1/5) с получением продукта (582 мг, 75,3%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 7,36 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,24 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,07 (t, J=8,0 Гц, 2H), 6,54 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,41 (d, J=8,0 Гц, 2H), 4,75 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,36-3,29 (m, 1H), 2,39-2,33 (m, 1H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,79-1,75 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 258,0.

Стадия 2: трет-бутил 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(1-фенилпирролидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат



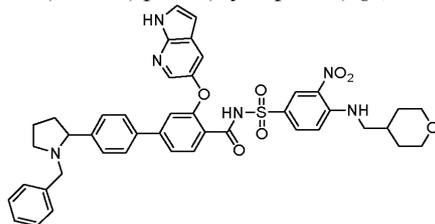
Смесь 2-(4-хлорфенил)-1-фенилпирролидина (515 мг, 2 ммоль), трет-бутил 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (959 мг, 2,2 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметанового комплекса (146 мг, 0,2 ммоль), K₂CO₃ (691 мг, 5,0 ммоль) в растворе 1,4-диоксана (50 мл) и воды (10 мл) нагревали до 90°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ЭА/ПЭ=1/1) с получением неочищенного продукта (126 мг, 11,86%) в виде коричневого масла. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 532,1.



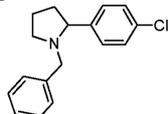
Целевое соединение затем получали с помощью трет-бутил 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(1-фенилпирролидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере А1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,37 (br, 1H), 11,73 (br, 1H), 8,64-8,61 (m, 1H), 8,58 (d, J=4,0 Гц, 1H), 8,07 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,86 (d, J=12,0 Гц, 1H), 7,63-7,59 (m, 2H), 7,52 (t, J=4,0 Гц, 1H), 7,46-7,42 (m, 3H), 7,24 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,15 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,04 (t, J=8,0 Гц, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,51 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,39-6,37 (m, 4H), 4,74 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,85-3,83 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,28-3,23 (m, 4H), 2,35 (m, 1H), 1,93-1,76 (m, 4H), 1,61-1,58 (m, 2H), 1,28-1,23 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 773,1.

Пример А23: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(1-бензилпирролидин-2-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

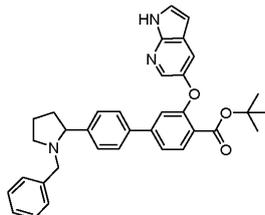


Стадия 1: 1-бензил-2-(4-хлорфенил)пирролидин

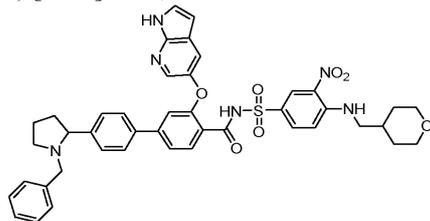


Смесь 2-(4-хлорфенил)пирролидина (546 мг, 3 ммоль), (бромметил)бензола (770 мг, 4,5 ммоль) и триэтиламина (909 мг, 9 ммоль) в ТГФ (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и остаток разбавляли ДХМ. Органический слой промывали соевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме, затем остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА = от 2/1 до 1/1) с получением неочищенного продукта (1,2 г) в виде коричневого масла. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 272,1.

Стадия 2: трет-бутил 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(1-бензилпирролидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат



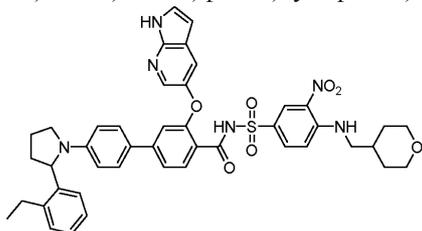
Смесь 1-бензил-2-(4-хлорфенил)пирролидина (1,2 г, 4,4 ммоль), трет-бутил 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (2,1 г, 4,8 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметанового комплекса (322 мг, 0,44 ммоль), K_2CO_3 (1,52 г, 11 ммоль) в растворе 1,4-диоксана (100 мл) и воды (10 мл) нагревали до 90°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ЭА/ПЭ=1/1) с получением неочищенного продукта (512 мг, 21,35%) в виде красного масла. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 546,2.



Целевое соединение затем получали с помощью трет-бутил 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(1-бензилпирролидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере А1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 12,39 (br, 1H), 11,71 (br, 1H), 8,55 (m, 2H), 8,07 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,83 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,64-7,60 (m, 2H), 7,50-7,45 (m, 6H), 7,29 (m, 5H), 7,10 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,39 (m, 1H), 4,51-4,14 (m, 1H), 3,85-3,83 (m, 2H), 3,34-3,23 (m, 4H), 2,99 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,87 (m, 4H), 1,61-1,58 (m, 2H), 1,30-1,21 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 787,2.

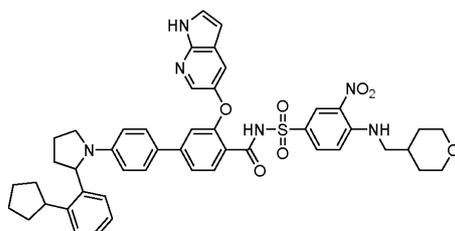
Пример А24: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-этилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-(2-этилфенил)пирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,15 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,04 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,82 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,50-7,58 (m, 3H), 7,27-7,34 (m, 3H), 7,22 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,11-7,15 (m, 2H), 7,01 (t, J=7,4 Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,85 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,41- 6,32 (m, 3H), 4,92 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,84 (d, J=7,9 Гц, 2H), 3,70 (t, J=7,9 Гц, 1H), 3,37 (d, J=7,9 Гц, 1H), 3,31-3,22 (m, 4H), 2,86-2,67 (m, 2H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,03-1,83 (m, 4H), 1,71 (s, 1H), 1,60 (d, J=12,2 Гц, 2H), 1,27-1,23 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 801,2.

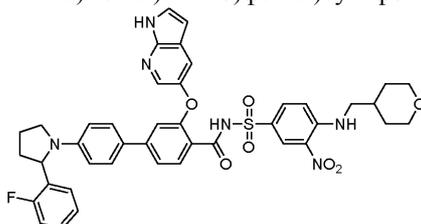
Пример А25: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопентилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-(2-циклопентилфенил)пирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,16 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53-7,51 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 3H), 7,29 (s, 1H), 7,17-7,11 (m, 2H), 6,98 (t, J=7,4 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,82 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,37 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,02 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,84 (d, J=8,8 Гц, 2H), 3,72-3,68 (m, 1H), 3,25-3,23 (m, 2H), 2,45-2,42 (m, 1H), 2,19-2,13 (m, 1H), 2,01-1,81 (m, 8H), 1,72-1,65 (m, 4H), 1,62-1,56 (m, 3H), 1,29-1,20 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 841,2.

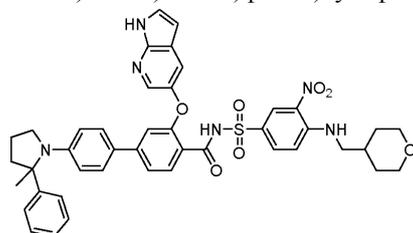
Пример А26: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-фторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-(2-фторфенил)пирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,17 (s, 1H), 11,67 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,54 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,32 (d, J=7,8 Гц, 3H), 7,25-7,15 (m, 2H), 7,05 (t, J=7,2 Гц, 2H), 6,97 (t, J=7,2 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,42 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,37 (s, 1H), 4,97 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,84 (d, J=8,8 Гц, 2H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,27 (d, J=8,0 Гц, 2H), 2,42-2,35 (m, 1H), 1,99-1,85 (m, 4H), 1,62-1,58 (m, 2H), 1,26-1,23 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 791,1.

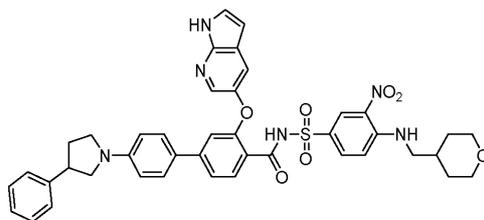
Пример А27: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-метил-2-фенилпирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-метил-2-фенилпирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,15 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 8,61 (t, J=6,0 Гц, 1H), 8,586-8,525 (m, 1H), 8,05 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,83 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,59 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,547-7,466 (m, 9H), 6,87 (s, 1H), 6,416-6,353 (m, 1H), 6,32 (d, J=8,8 Гц, 2H), 3,890-3,794 (m, 2H), 3,657-3,516 (m, 2H), 3,312-3,191 (m, 4H), 2,180-2,118 (m, 1H), 2,008-1,782 (m, 5H), 1,71 (s, 3H), 1,638-1,547 (m, 2H), 1,265-1,201 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 787,1.

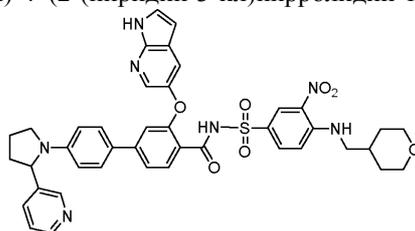
Пример А28: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(3-фенилпирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 3-фенилпирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,17 (s, 1H), 11,72 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,58 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,09 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,85 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7,64 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,40 (t, J=8,3 Гц, 3H), 7,32 (d, J=4,4 Гц, 4H), 7,23 (dd, J=8,7, 4,5 Гц, 1H), 7,14 (d, J=9,4 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,59 (d, J=8,9 Гц, 2H), 6,41 (s, 1H), 3,85 (d, J=7,3 Гц, 2H), 3,70 (t, J=8,6 Гц, 1H), 3,58-3,40 (m, 3H), 3,25-3,21 (m, 5H), 2,38-2,32 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,90-1,84 (m, 1H), 1,61 (d, J=11,3 Гц, 2H), 1,32-1,17 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 773,1.

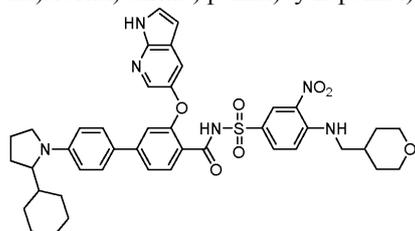
Пример А29: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-(пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 3-(пирролидин-2-ил)пиридина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,17 (s, 1H), 11,72 (s, 1H), 8,62 (s, 3H), 8,57 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,06-7,94 (m, 1H), 7,83 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,73-7,64 (m, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,58-7,50 (m, 2H), 7,35-7,25 (m, 3H), 7,14 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,47 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,04-4,91 (m, 1H), 3,90-3,67 (m, 4H), 3,43-3,14 (m, 3H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,09-1,78 (m, 4H), 1,65-1,52 (m, 2H), 1,34-1,18 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 774,2.

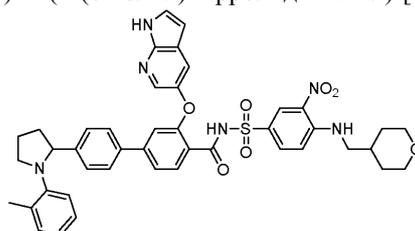
Пример А30: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-циклогексилпирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



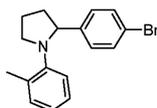
Целевое соединение получали из 2-циклогексилпирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,16 (s, 1H), 11,64 (s, 1H), 8,57-8,42 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,80-7,64 (m, 2H), 7,58 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,55-7,44 (m, 2H), 7,36-7,34 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,57 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,37 (s, 1H), 3,84 (d, J=8,5 Гц, 2H), 3,64-3,60 (m, 1H), 3,43-3,39 (m, 1H), 3,26-3,20 (m, 4H), 3,09-3,07 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 3H), 1,72-1,55 (m, 7H), 1,47-1,41 (m, 1H), 1,30-1,23 (m, 4H), 1,02-0,95 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 779,2.

Пример А31: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(1-(о-толил)пирролидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



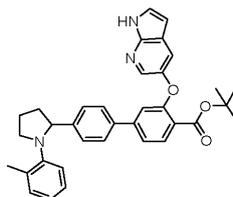
Стадия 1: 2-(4-бромфенил)-1-(о-толил)пирролидин



Смесь 2-(4-бромфенил)пирролидина (452 мг, 2 ммоль), 1-иод-2-метилбензола (654 мг, 3 ммоль), 2,2'-бис(дифенилфосфанил)-1,1'-бинафталина (249 мг, 0,4 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (183 мг, 0,2 ммоль), т-BuOK (449 мг, 4 ммоль) в толуоле (50 мл) нагревали до 90°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ЭА/ПЭ=1/5) с получением продукта (516 мг, 81,26%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7,33 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,19 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,09 (d, J=4,0 Гц, 1H), 6,94 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,79 (t, J=8,0 Гц, 2H), 4,61 (dd, J=4,0, J=8,0 Гц, 1H), 3,88 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,05-1,76 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 258,0.

Стадия 2: трет-бутил 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(1-(о-толил)пирролидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат

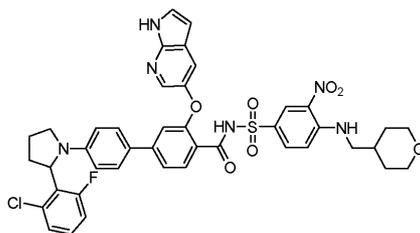


Смесь 2-(4-бромфенил)-1-(о-толил)пирролидина (500 мг, 1,58 ммоль), трет-бутил 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (760 мг, 1,74 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметанового комплекса (117 мг, 0,16 ммоль), K₂CO₃ (545 мг, 3,95 ммоль) в растворе 1,4-диоксана (50 мл) и воды (2 мл) нагревали до 90°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ЭА/ПЭ=1/1) с получением продукта (623 мг, 73,30%) в виде серого твердого вещества. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 546,1.

Целевое соединение затем получали с помощью трет-бутил 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(1-(о-толил)пирролидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере А1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 12,34 (br, 1H), 11,71 (br, 1H), 8,61 (t, J=4,0 Гц, 1H), 8,57 (d, J=4,0 Гц, 1H), 8,05 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,85 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,61 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,58 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,51 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,40-7,33 (m, 5H), 7,14 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,03 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,89-6,80 (m, 2H), 6,69 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,39-6,37 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 3H), 3,29-3,22 (m, 4H), 2,82 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,98-1,86 (m, 3H), 1,69-1,58 (m, 3H), 1,29 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 787,1.

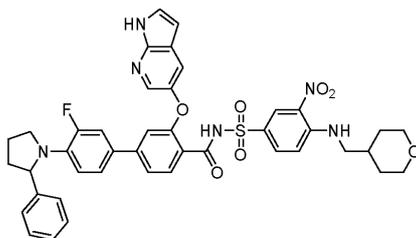
Пример А3 2: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-хлор-6-фторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида



Целевое соединение получали из 2-(2-хлор-6-фторфенил)пирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 12,16 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,60 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,56 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,04 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,82 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,58 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,35-7,24 (m, 5H), 7,15-7,05 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,34 (d, J=8,7 Гц, 2H), 5,32 (t, J=4,8 Гц, 1H), 5,28-5,17 (m, 1H), 3,84 (d, J=11,7 Гц, 2H), 3,50-3,45 (m, 2H), 2,03-1,95 (m, 4H), 1,90-1,85 (m, 3H), 1,60 (d, J=12,8 Гц, 2H), 1,45 (s, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 825,1.

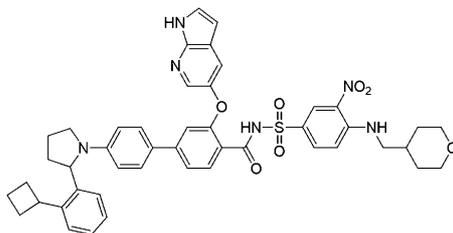
Пример А33: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-3'-фтор-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-фенилпирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида



Целевое соединение получали из 2-фенилпирролидина и 4-бром-2-фтор-1-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А5.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,24 (s, 1H), 11,64 (s, 1H), 8,50-8,42 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,59-7,38 (m, 4H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,23-7,05 (m, 5H), 6,78 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,26 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,19 (m, 1H), 4,79 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,83 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 3,67 (s, 1H), 3,28-3,22 (m, 5H), 2,98 (s, 1H), 2,40-2,31 (m, 1H), 2,02-1,73 (m, 5H), 1,60 (d, $J=11,8$ Гц, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 791,1.

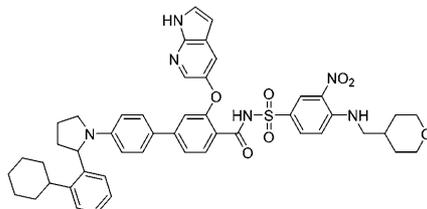
Пример А35: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклобутилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-(2-циклобутилфенил)пирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

^1H ЯМР (CDCl $_3$ - d_6) δ м.д.: 10,24 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,60-8,45 (m, 1H), 8,28-7,97 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,56-7,31 (m, 4H), 7,22-7,12 (m, 3H), 7,06-6,89 (m, 3H), 6,77 (s, 1H), 6,60-6,51 (m, 1H), 6,34 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,86 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,09-3,96 (m, 2H), 3,82-3,63 (m, 2H), 3,42 (t, $J=10,8$ Гц, 2H), 3,31-3,21 (m, 2H), 2,38-2,21 (m, 4H), 2,05-1,88 (m, 8H), 1,78-1,70 (m, 2H), 1,50-1,39 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 826,8.

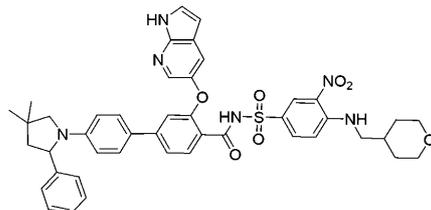
Пример А37: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклогексилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-(2-циклогексилфенил)пирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,14 (s, 1H), 11,68 (s, 1H), 8,9-8,55 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,62-7,44 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 5H), 7,14 (d, $J=7,7$ Гц, 2H), 6,98 (t, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,82 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,40-6,31 (m, 3H), 4,97 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 3,84 (d, $J=10,4$ Гц, 2H), 3,75-3,71 (m, 1H), 3,35-3,21 (m, 5H), 3,03-2,83 (m, 3H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,88-1,75 (m, 4H), 1,74-1,67 (m, 2H), 1,62-1,55 (m, 4H), 1,48-1,38 (m, 3H), 1,30-1,25 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 854,8.

Пример А46: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(4,4-диметил-2-фенилпирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

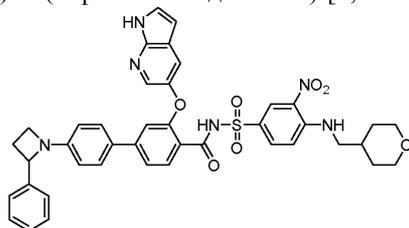


Целевое соединение получали из 4,4-диметил-2-фенилпирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,15 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,62 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,57 (d, $J=2,0$

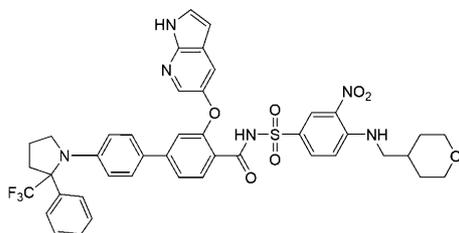
Гц, 1H), 8,04 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,83 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,59 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,52 (d, J=8,0 Гц, 3H), 7,51-7,53 (m, 2H), 7,32 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,12-7,28 (m, 8H), 6,87 (s, 1H), 6,39-6,42 (m, 3H), 4,78 (t, J=7,8 Гц, 2H), 3,84 (d, J=8,2 Гц, 2H), 3,51 (d, J=9,6 Гц, 2H), 3,23-3,29 (m, 4H), 2,23-2,33 (m, 1H), 1,97-2,01 (m, 2H), 1,87 (s, 1H), 1,58-1,65 (m, 3H), 1,45 (s, 1H), 1,10 (s, 4H), 1,10 (s, 3H), 1,01 (s, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 801,1.

Пример А47: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-фенилазетидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-фенилазетидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 758,8.

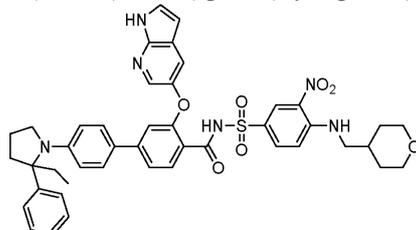
Пример А54: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-фенил-2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 1-(4-бромфенил)-2-фенил-2-(трифторметил)пирролидина в соответствии со способом, описанным в примере А1.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,22 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,67-8,48 (m, 2H), 8,10-7,97 (m, 1H), 7,86-7,75 (m, 1H), 7,65-7,46 (m, 3H), 7,43-7,08 (m, 9H), 6,91 (s, 1H), 6,54-6,32 (m, 3H), 3,87-3,62 (m, 4H), 3,30-3,20 (m, 4H), 2,76-2,66 (m, 1H), 2,22-1,80 (m, 4H), 1,66-1,53 (m, 2H), 1,30-1,19 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 840,7.

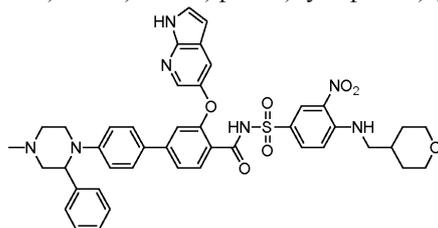
Пример А5 5: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-этил-2-фенилпирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 1-(4-бромфенил)-2-этил-2-фенилпирролидина в соответствии со способом, описанным в примере А1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,16 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 8,65-8,56 (m, 2H), 8,06 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,85 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,36-7,11 (m, 9H), 6,89 (s, 1H), 6,41 - 6,33 (m, 3H), 3,86 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,68-3,45 (m, 2H), 3,31-3,22 (m, 4H), 2,41-2,25 (m, 3H), 1,92-1,71 (m, 4H), 1,62 (d, J=12,4 Гц, 2H), 1,31-1,19 (m, 2H), 0,64 (t, J=7,2 Гц, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 800,7.

Пример А56: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(4-метил-2-фенилпиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

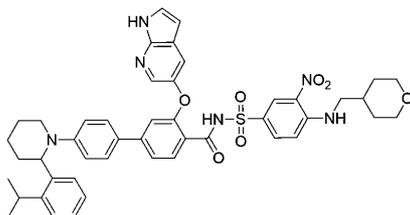


Целевое соединение получали из 1-метил-3-фенилпиперазина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,66 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,60-7,48 (m, 4H), 7,35-7,28 (m, 6H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,16-7,13 (m, 1H), 7,04 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,97-6,90

(m, 3H), 6,36 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,84 (d, J=8,8 Гц, 2H), 3,57-3,45 (m, 3H), 3,28-3,22 (m, 4H), 3,15-2,90 (m, 5H), 2,05-1,79 (m, 2H), 1,59 (d, J=12,0 Гц, 2H), 1,26-1,23 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 802,2.

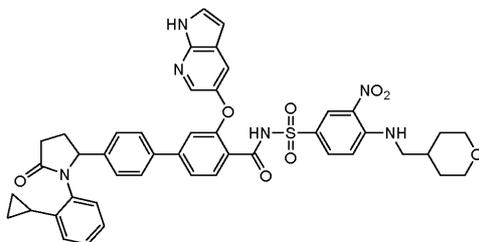
Пример А57: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 1-(4-бромфенил)-2-(2-изопропилфенил)пиперидина в соответствии со способом, описанным в примере А1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,24 (s, 1H), 11,68 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,57-7,47 (m, 3H), 7,39-7,19 (m, 4H), 7,17-7,01 (m, 3H), 6,92 (s, 2H), 6,81 (d, J=8,2 Гц, 2H), 6,36 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,84 (d, J=9,7 Гц, 2H), 3,26-3,22 (m, 4H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,68-1,55 (m, 4H), 1,49-1,43 (m, 2H), 1,23-1,18 (m, 6H), 1,04 (d, J=5,2 Гц, 2H), 0,86-0,82 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 828,8.

Пример А61: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(1-(2-циклопропилфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Стадия 1: 4-(4-бромфенил)-4-оксобутановая кислота.

AlCl_3 (26,7 г, 200 ммоль) добавляли к смеси дигидрофуран-2,5-диона (10,0 г, 100 ммоль) в бромбензоле (97 г) при температуре приблизительно 0°C , температуру реакции поддерживали на уровне приблизительно 0°C в течение 1 ч, а затем позволяли нагреться до комнатной температуры, затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, медленно добавляли HCl (1 М) до pH приблизительно 1. Смесь экстрагировали ЭА (400 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , концентрировали, фильтровали и промывали ПЭ (100 мл) с получением неочищенного продукта в виде коричневого твердого вещества 14,5 г.

Стадия 2: метил-4-(4-бромфенил)-4-оксобутаноат.

К раствору 4-(4-бромфенил)-4-оксобутановой кислоты (14,5 г, 56,42 ммоль) в CH_3OH (200 мл) медленно добавляли SOCl_2 (10 мл), смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Раствор концентрировали. Остаток распределяли между ДХМ (100 мл) и насыщ. NaHCO_3 (300 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде желтого масла (15,0 г).

Стадия 3: метил-4-(4-бромфенил)-4-(гидроксиимино)бутаноат.

К раствору метил-4-(4-бромфенил)-4-оксобутаноата (15 г, 55,35 ммоль) в CH_3OH (150 мл) добавляли гидрохлорид гидроксилamina (9,2 г, 132,84 ммоль), NaOAc (11,4 г, 138,38 ммоль)/ H_2O (50 мл), смесь кипятили с обратным холодильником в течение приблизительно 1 часа. Охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали для удаления CH_3OH . Полученную смесь распределяли между ЭА (300 мл) и насыщ. NaHCO_3 (200 мл). Водный слой экстрагировали ЭА (100 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (200 мл), концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш, элюент: ЭА:ПЭ=1:10) с получением продукта в виде желтого масла (11,2 г, 71,0%). $[M+1]^+$ 285,9, 287,9.

Стадия 4: 5-(4-бромфенил)пирролидин-2-он.

К раствору метил-4-(4-бромфенил)-4-(гидроксиимино)бутаноата (11,2 г, 39,16 ммоль) в CH_3OH (100 мл) добавляли Zn (порошок, 5,2 г, 78,32 ммоль), смесь перемешивали на масляной бане при 80°C в атмосфере азота в течение приблизительно 16 ч. Охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали, фильтрат концентрировали. Остаток распределяли между ДХМ (500 мл) и насыщ. NaHCO_3 (300 мл). Органический слой отделяли, концентрировали, с получением неочищенного продукта, который представлял собой суспензию с ПЭ (100 мл), с получением продукта в виде белого твердого вещества (6,5 г, 69,4%). $[M+1]^+$ 240,0, 241,9.

Стадия 5: трет-бутил 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(5-оксопирролидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (2,2 г, 5,00 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляли 5-(4-бромфенил)пирролидин-2-он (1,2 г, 5,00 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (183 мг, 0,25 ммоль) и 1 н. K₂CO₃ (15 мл), смесь перемешивали на масляной бане при 80°C в атмосфере азота в течение приблизительно 18 ч. Охлаждали до комнатной температуры, экстрагировали ДХМ (50 мл×2). Объединенные органические слои концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш, элюент: MeOH:ДХМ=1:10) с получением неочищенного продукта в виде коричневого твердого вещества (2,4 г). [M+1]⁺ 469,8.

Стадия 6: трет-бутил 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(1-(2-бромфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат.

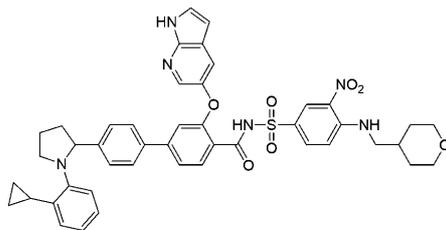
К раствору трет-бутил 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(5-оксопирролидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (1,5 г, 3,20 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли (2-бромфенил)бороновую кислоту (640 мг, 3,20 ммоль), Cu(OAc)₂ (920 мг, 4,80 ммоль) и ТЭА (1,6 г, 15,99 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре на воздухе в течение 3 ч. Добавляли (2-бромфенил)бороновую кислоту (640 мг, 3,20 ммоль), смесь перемешивали на воздухе в течение 18 ч. Добавляли H₂O (30 мл), фильтровали, органический слой отделяли, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш, элюент: MeOH:ДХМ=1:20) с получением продукта в виде коричневого твердого вещества (1,0 г, 50,2%). [M+1]⁺ 623,8.

Стадия 7: трет-бутил 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(1-(2-циклопропилфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(1-(2-бромфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (312 мг, 0,50 ммоль) и циклопропилбороновой кислоты (172 мг, 2,00 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли 1 н. K₂CO₃ (2 мл) и Pd(dppf)Cl₂ (37 мг, 0,05 ммоль), смесь перемешивали на масляной бане при 80°C в атмосфере азота в течение 20 ч. Охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ДХМ (30 мл), фильтровали, фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH:ДХМ=1:20) с получением неочищенного продукта, который очищали преп-ТСХ (ЭА) до получения продукта в виде коричневого твердого вещества (290 мг, 98,9%). [M+1]⁺ 585,8.

Целевое соединение затем получали с помощью трет-бутил 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(1-(2-циклопропилфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере А1. [M+1] 826,7.

Пример А62: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(1-(2-циклопропилфенил)пирролидин-2-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Стадия 1: 1-циклопропил-2-нитробензол.

К раствору 1-бром-2-нитробензола (3,7 г, 18,32 ммоль) и циклопропилбороновой кислоты (4,7 г, 54,95 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляли K₂CO₃ (5,1 г, 36,64 ммоль)/H₂O (20 мл) и Pd(dppf)Cl₂ (1,3 г, 1,83 ммоль), смесь перемешивали при 90°C в атмосфере N₂ в течение 16 ч. Охлаждали до температуры окружающей среды, органический слой отделяли, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш, элюент: ЭА:ПЭ=1:4) с получением продукта в виде желтого масла (2,6 г, 86,7%).

Стадия 2: 2-циклопропиланилин.

К раствору 1-циклопропил-2-нитробензола (2,6 г, 15,95 ммоль) в CH₃OH (50 мл) добавляли насыщ. NH₄Cl (7,5 мл) и Zn (порошок, 5,1 г, 79,75 ммоль), смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Осуществляли фильтрацию, фильтрат концентрировали. Остаток распределяли между ДХМ (30 мл) и H₂O (20 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением продукта в виде коричневого масла (1,6 г, 75,4%). [M+1]⁺ 134,2.

Стадия 3: 4-(4-бромфенил)-N-(2-циклопропилфенил)-4-оксобутанамид.

К раствору 4-(4-бромфенил)-4-оксобутановой кислоты (3,7 г, 15,95 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли 2-циклопропиланилин (1,6 г, 12,03 ммоль), NATU (6,9 г, 18,04 ммоль) и ТЭА (3,6 г, 36,10 ммоль), раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 17 часов. Реакционный раствор концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш, элюент:

ЭА:ДХМ=1:2) с получением неочищенного продукта, который кристаллизовали из ЭА/ПЭ=1/3 (50 мл, от 70°C до комнатной температуры) с получением продукта в виде не совсем белого твердого вещества (1,9 г, 35,8%). $[M+1]^+$ 371,8, 373,8.

Стадия 4: 4-(4-бромфенил)-N-(2-циклопропилфенил)-4-гидроксипутанамид.

К раствору 4-(4-бромфенил)-N-(2-циклопропилфенил)-4-оксипутанамид (1,9 г, 5,12 ммоль) в CH_3OH (60 мл) порциями добавляли $NaNH_4$ (583 мг, 15,36 ммоль), раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали. Остаток распределяли между ДХМ (50 мл) и насыщ. $NaCl$ (20 мл). Органический слой отделяли, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш, элюент: ЭА:ДХМ=1:1) с получением продукта в виде розового масла (1,8 г, 94,7%). $[M+1]^+$ 373,8, 375,8.

Стадия 5: 5-(4-бромфенил)-1-(2-циклопропилфенил)пирролидин-2-он.

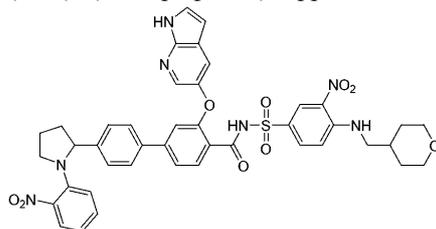
К раствору 4-(4-бромфенил)-N-(2-циклопропилфенил)-4-гидроксипутанамид (1,8 г, 4,83 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли $TosCl$ (1,2 г, 6,27 ммоль) при -40°C, раствор перемешивали при -40°C в течение приблизительно 40 минут, затем добавляли $t-BuOK$ (1,08 г, 9,65 ммоль), смесь перемешивали при -40°C в течение 1 ч. Медленно нагревали до комнатной температуры, гасили насыщ. $NaCl$ (10 мл). Органический слой отделяли, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш, элюент: ЭА:ПЭ=1:1) с получением продукта в виде розового масла (0,9 г, 52,5%). $[M+1]^+$ 355,8, 357,8.

Стадия 6: 5 2-(4-бромфенил)-1-(2-циклопропилфенил)пирролидин.

К раствору 5-(4-бромфенил)-1-(2-циклопропилфенил)пирролидин-2-он (900 мг, 2,53 ммоль) в ТГФ (20 мл) медленно добавляли $NH_3/ТГФ$ (0,9М, 10 мл, 9,0 ммоль), раствор перемешивали при 60°C в атмосфере азота в течение 3 ч. Охлаждали до комнатной температуры, гасили CH_3OH (2 мл), концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш, элюент: ЭА:ПЭ=1:5) с получением продукта в виде желтого масла (750 мг, 86,8%). $[M+1]^+$ 341,8, 343,8.

Затем целевое соединение получали с помощью 2-(4-бромфенил)-1-(2-циклопропилфенил)пирролидина в соответствии со способом, описанным в примере А1. $[M+1]^+$ 812,8.

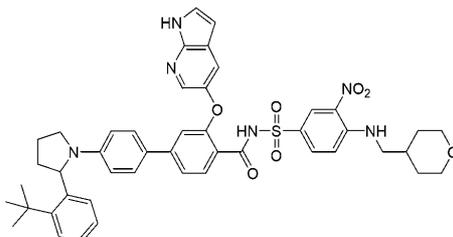
Пример А63: 3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(1-(2-нитрофенил)пирролидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



К раствору 3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(пирролидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид (100 мг, 0,15 ммоль) в CH_3CN (10 мл) добавляли 1-фтор-2-нитробензол (63 мг, 0,44 ммоль) и ТЭА (149 мг, 1,47 ммоль), раствор перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Реакционный раствор концентрировали и очищали преп-ТСХ (ДХМ:MeOH=25:1) с получением неочищенного продукта, который очищали преп-ВЭЖХ с получением продукта в виде желтого твердого вещества (10 мг, 8,30%).

1H ЯМР ($DMCO-d_6$) δ м.д.: 12,36 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 8,67-8,51 (m, 2H), 8,05 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,88-7,79 (m, 1H), 7,71-7,23 (m, 10H), 7,13 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,86-6,64 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,03-4,91 (m, 1H), 3,87-3,81 (m, 2H), 3,29-3,24 (m, 3H), 3,10-2,88 (m, 2H), 2,83-2,77 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,93-1,79 (m, 2H), 1,73-1,54 (m, 3H), 1,13-1,16 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 817,7.

Пример А64: 3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(трет-бутил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

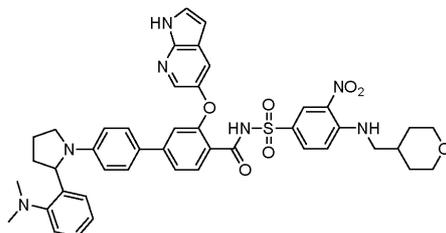


Целевое соединение получали из 2-(2-(трет-бутил)фенил)пирролидина.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,15 (s, 1H), 11,67 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,42 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,29-7,25 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,42-6,36 (m, 3H), 5,25 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,84 (d, $J=9,2$ Гц, 2H), 3,73 (s, 1H), 3,28-3,23 (m, 4H), 2,03-1,97 (m, 6H), 1,87 (s, 1H), 1,77 (s, 1H), 1,61-1,58 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,44 (s, 1H),

1,41 (s, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 828,8.

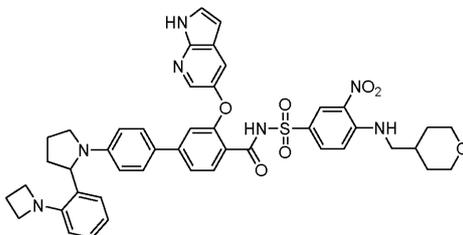
Пример А65: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(диметиламино)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из N,N-диметил-2-(пирролидин-2-ил)анилина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,16 (s, 1H), 11,66 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,61-7,44 (m, 3H), 7,35-7,13 (m, 5H), 6,98-6,88 (m, 3H), 6,47-6,30 (m, 3H), 5,15-5,08 (m, 1H), 3,89-3,80 (m, 2H), 3,71 (s, 1H), 3,55-3,50 (m, 3H), 2,75-2,67 (m, 6H), 2,45-2,40 (m, 1H), 2,05-1,98 (m, 3H), 1,85 (s, 2H), 1,64-1,54 (m, 2H), 1,47-1,42 (m, 1H), 1,06-1,00 (m, 5H). МС (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 815,8.

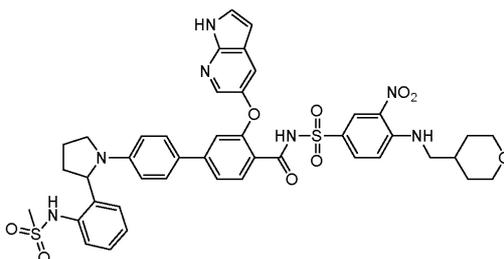
Пример А66: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(азетидин-1-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-(2-(азетидин-1-ил)фенил)-1-(4-бромфенил)пирролидина в соответствии со способом, описанным в примере А1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,14 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,58 (t, J=6,0 Гц, 1H), 8,57 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,05 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,84 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,60 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,35-7,25 (m, 3H), 7,14 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,04 (t, J=6,4 Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,75 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,60 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,51 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,45 - 6,35 (m, 3H), 4,82 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,93 (t, J=7,4 Гц, 4H), 3,84-3,80 (m, 2H), 3,64 (t, J=8,0 Гц, 1H), 3,32-3,21 (m, 4H), 2,35-2,21 (m, 3H), 2,02-1,81 (m, 5H), 1,62 (d, J=12,8 Гц, 2H), 1,30-1,25 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 827,8.

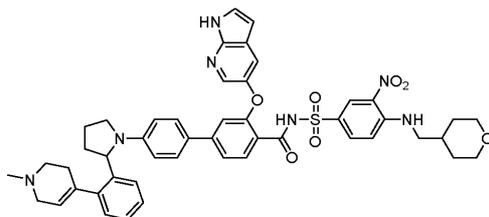
Пример А67: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(метилсульфонамидо)фенил)-пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из N-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)метансульфонамида.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,16 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,61-8,56 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,65-7,48 (m, 3H), 7,35-7,33 (m, 2H), 7,24-7,22 (m, 3H), 7,13 (t, J=7,2 Гц, 2H), 6,98-6,87 (m, 2H), 6,48 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,26 (d, J=7,9 Гц, 1H), 3,84 (d, J=8,6 Гц, 2H), 3,68 (s, 1H), 3,29-3,22 (m, 4H), 3,11 (s, 3H), 2,37-2,33 (m, 1H), 1,95 (s, 1H), 1,83-1,81 (m, 2H), 1,60 (d, J=12,5 Гц, 2H), 1,28-1,24 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 865,7.

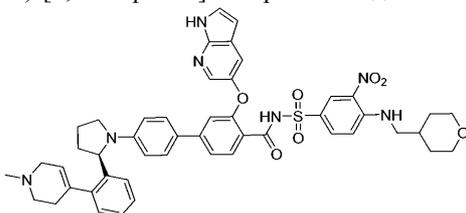
Пример А68: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 1-метил-4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,56 (s, 1H), 8,41 - 8,37 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,33-7,12 (m, 4H), 7,04 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,87 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,38 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,70 (m, 1H), 4,85 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,84 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,79-3,55 (m, 3H), 3,28-3,12 (m, 7H), 2,79-2,56 (m, 5H), 2,42-2,31 (m, 1H), 2,09-1,71 (m, 5H), 1,61 (d, $J=12,8$ Гц, 2H), 1,50-1,32 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 867,7.

Пример А68-R: (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Стадия 1: (R)-1-(2-(2-бромфенил)пирролидин-1-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-он.

К раствору (R)-2-(2-бромфенил)пирролидина (10 г, 44,22 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли триэтиламин (6,699 г, 66,33 ммоль), затем добавляли $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (10,216 г, 48,65 ммоль) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали. Полученный остаток растворяли в ДХМ (500 мл), а затем промывали насыщенным водн. раствором NaHCO_3 , соевым раствором. После сушки над Na_2SO_4 органическую фазу концентрировали с получением продукта (14 г) в виде коричневого твердого вещества. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 321,8.

Стадия 2: трет-бутил (R)-4-(2-(1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-2-ил)фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат.

К раствору (R)-1-(2-(2-бромфенил)пирролидин-1-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-она (5 г, 15,52 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляли трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (7,189 г, 23,25 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (348 мг, 1,552 ммоль), трициклогексилфосфин (870 мг, 3,1 ммоль) и K_3PO_4 (11,53 г, 54,32 ммоль). Затем смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь промывали соевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . После удаления растворителя полученный остаток очищали хроматографической колонкой на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА = от 50/1 до 10/1) с получением продукта (3,66 г) в виде желтого масла. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}-55]^+$ 368,8.

Стадия 3: (R)-2,2,2-трифтор-1-(2-(2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)этан-1-он.

К раствору трет-бутил (R)-4-(2-(1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-2-ил)фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (3,66 г, 8,62 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли ТФУ (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После удаления растворителя и ТФУ остаток растворяли в ДХМ (200 мл), а затем промывали насыщенным водн. раствором NaHCO_3 , соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 . Раствор ДХМ концентрировали с получением неочищенного продукта (2,66 г) в виде коричневого масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4: (R)-2,2,2-трифтор-1-(2-(2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)этан-1-он.

К раствору (R)-2,2,2-трифтор-1-(2-(2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)этан-1-она (2,66 г, 8,2 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли HCHO (37%, 3,99 г, 49,18 ммоль) и NaBH_3CN (2,058 г, 32,77 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре 2 ч. После удаления растворителя остаток растворяли в ЭА (200 мл), промывали соевым раствором и затем сушили над Na_2SO_4 . Раствор ЭА концентрировали с получением неочищенного продукта (2,5 г) в виде желтого твердого вещества, которое применяли в следующей стадии без дополнительной очистки. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 338,9.

Стадия 5: (R)-1-метил-4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин.

К раствору (R)-2,2,2-трифтор-1-(2-(2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)этан-1-она (2,5 г, 7,39 ммоль) в MeOH (50 мл) и H_2O (50 мл) добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3,1 г, 73,9

ммоль). После перемешивания при 60°C в течение 3 ч реакционную смесь экстрагировали ДХМ (200 мл×3). Объединенную органическую фазу концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ДХМ/MeOH=10/1 (добавлен 1% NH₃H₂O)) с получением продукта (1,2 г). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 243,0.

Стадия 6: (R)-4-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)фенил)-1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин.

К раствору (R)-1-метил-4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (500 мг, 2,07 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли 1-бром-4-иодбензол (1,165 г, 4,13 ммоль), Pd₂(dba)₃ (189 мг, 0,207 ммоль), BINAP (257,5 мг, 0,414 ммоль) и т-БуОК. (757,6 мг, 6,21 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали хроматографической колонкой на силикагеле (ДХМ/MeOH=50/1) с получением продукта (508 мг) в виде желтого масла. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 396,8.

Стадия 7: трет-бутил (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат.

К раствору (R)-4-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)фенил)-1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (508 мг, 1,28 ммоль) и трет-бутил 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(3,3,4,4-тетраметилборолан-1-ил)бензоата (725,3 мг, 1,66 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) и H₂O (5 мл) добавляли Pd(dddpf)Cl₂ (93,6 мг, 0,128 ммоль) и Cs₂CO₃ (1248 мг, 3,84 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч под защитой N₂. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли ДХМ (200 мл), затем промывали соевым раствором (200 мл×2) и сушили над Na₂SO₄. После концентрирования остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ДХМ/MeOH=25/1) с получением продукта (367 мг) в виде желтого твердого вещества. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 626,9.

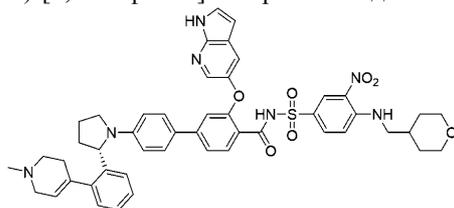
Стадия 8: (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота.

К раствору трет-бутил (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (367 мг, 0,585 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли ТФУ (15 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре 2 ч. После удаления растворителя и ТФУ неочищенный продукт получали в виде желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 570,9.

Целевое соединение затем получали с применением 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида и (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере А1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,34 (br, 1H), 11,71 (s, 1H), 8,69-8,46 (m, 2H), 8,12-7,95 (m, 1H), 7,87-7,74 (m, 1H), 7,65-7,45 (m, 3H), 7,40-6,94 (m, 8H), 6,89 (s, 1H), 6,53-6,23 (m, 3H), 5,71 (s, 1H), 4,78 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,04-3,45 (m, 6H), 3,41-3,36 (m, 2H), 3,32-3,19 (m, 6H), 2,92-2,81 (m, 3H), 2,44-2,33 (m, 1H), 2,06-1,67 (m, 4H), 1,67-1,51 (m, 2H), 1,32-1,16 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 868,5.

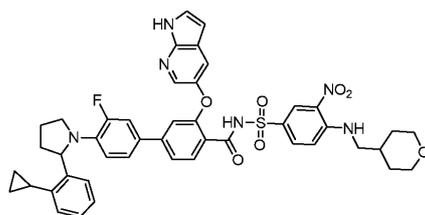
Пример А68-S: (S)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-(((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере А68-R, путем замены (R)-1-метил-4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина на (S)-1-метил-4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,55 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,96 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,66 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,27-7,09 (m, 4H), 7,03 (d, J=7,1 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,85 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,37 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,30 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,84 (d, J=6,9 Гц, 1H), 3,83 (d, J=8,3 Гц, 2H), 3,74 (s, 1H), 3,30-3,21 (m, 6H), 3,08-2,91 (m, 3H), 2,40-2,29 (m, 3H), 2,10-1,70 (m, 6H), 1,60 (d, J=12,6 Гц, 2H), 1,30-1,18 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e). [M+1]⁺ 868,8.

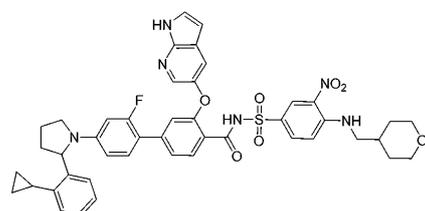
Пример А69: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-3'-фтор-N-(((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида



Целевое соединение получали из 1-(4-бром-2-фторфенил)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина в соответствии со способом, описанным в примере А1.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,25 (s, 1H), 11,66 (s, 1H), 8,56-8,53 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,78 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,54-7,48 (m, 3H), 7,36 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,25 (d, J=15,8 Гц, 1H), 7,13 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,09-7,04 (m, 2H), 7,01-6,96 (m, 3H), 6,46 (t, J=8,8 Гц, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,84 (d, J=8,7 Гц, 2H), 3,57-3,49 (m, 1H), 3,30-3,24 (m, 4H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,96-1,82 (m, 3H), 1,78-1,68 (m, 1H), 1,65 -1,55 (m, 2H), 1,31-1,16 (m, 3H), 1,07-0,89 (m, 3H), 0,78-0,71 (m, 1H), 0,68-0,63 (d, J=3,6 Гц, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 830,8.

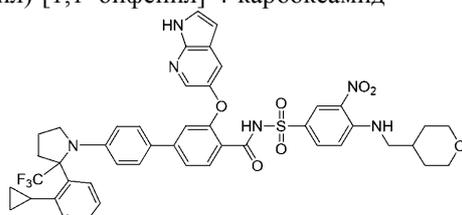
Пример А70: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2'-фтор-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина в соответствии со способом, описанным в примере А1.

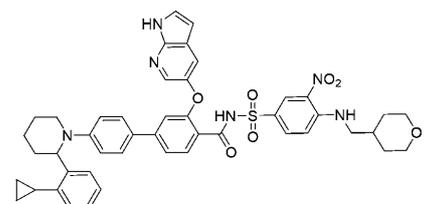
¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,24 (s, 1H), 11,72 (s, 1H), 8,68-8,52 (m, 2H), 8,05 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,85 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,63 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,22-6,99 (m, 6H), 6,86-6,75 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,22-6,06 (m, 2H), 5,24-5,12 (m, 1H), 3,87-3,80 (m, 2H), 3,74-3,65 (m, 1H), 3,29-3,23 (m, 3H), 2,47-2,35 (m, 1H), 2,07-1,82 (m, 5H), 1,65-1,52 (m, 2H), 1,29-1,21 (m, 2H), 1,08-0,93 (m, 4H), 0,81-0,62 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 830,8.

Пример А71: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)-2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



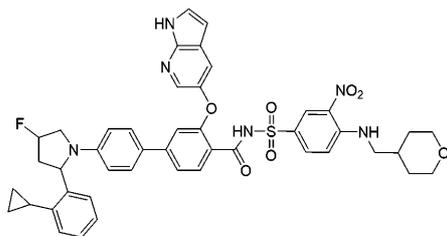
Целевое соединение получали из 1-(4-бромфенил)-2-(2-циклопропилфенил)-2-(трифторметил)пирролидина в соответствии со способом, описанным в примере А1. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 880,7.

Пример А72: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пиперидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 1-(4-бромфенил)-2-(2-циклопропилфенил)пиперидина в соответствии со способом, описанным в примере А1. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 880,7.

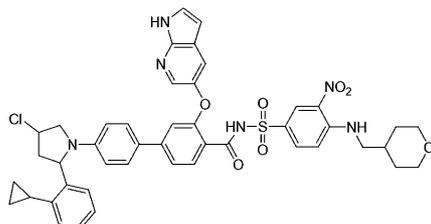
Пример А73: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)-4-фторпирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-(2-циклопропилфенил)-4-фторпирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3\text{-d}_6$) δ м.д.: 10,90-10,17 (m, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,28-7,32 (m, 5H), 7,23-6,30 (m, 10H), 5,52-5,19 (m, 2H), 4,16-3,91 (m, 3H), 3,54-3,23 (m, 4H), 3,08-2,63 (m, 5H), 2,53-2,26 (m, 1H), 2,04-1,60 (m, 4H), 1,34-1,18 (m, 1H), 1,04-0,67 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, м/е) $[\text{M}+1]^+$ 830,7.

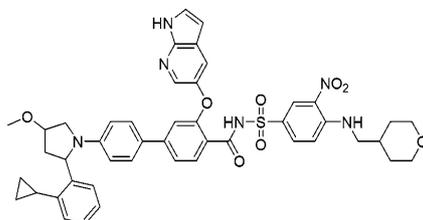
Пример А74: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(4-хлор-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 4-хлор-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ м.д.: 12,19 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,66-8,51 (m, 2H), 8,05 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,83 (dd, $J=8,8$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,62-7,48 (m, 3H), 7,37-7,27 (m, 3H), 7,21-7,06 (m, 3H), 7,01 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,46-6,34 (m, 3H), 5,26-5,16 (m, 1H), 4,90-4,80 (m, 1H), 3,96 (d, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,87-3,80 (m, 2H), 3,29-3,17 (m, 4H), 2,18-2,09 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,63-1,55 (m, 2H), 1,30-1,21 (m, 4H), 1,01-0,91 (m, 2H), 0,80-0,66 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, м/е) $[\text{M}+1]^+$ 846,7.

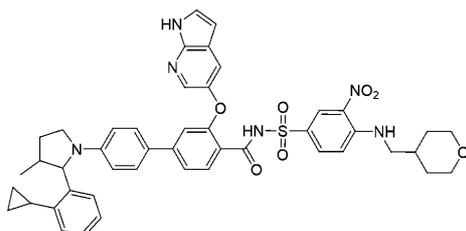
Пример А75: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)-4-метоксипирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-(2-циклопропилфенил)-4-метоксипирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ м.д.: 12,16 (br, 1H), 11,68 (s, 1H), 8,62-8,55 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,57-7,47 (m, 3H), 7,34-7,27 (m, 3H), 7,14-6,96 (m, 5H), 6,90 (s, 1H), 6,42-6,35 (m, 3H), 4,17-4,08 (m, 1H), 3,98-3,83 (m, 1H), 3,84 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,47-3,42 (m, 1H), 3,25-3,16 (m, 6H), 3,06-2,93 (m, 1H), 2,67-2,51 (m, 1H), 2,09-1,95 (m, 4H), 1,92-1,81 (m, 1H), 1,61 (d, $J=12,4$ Гц, 2H), 1,50-1,43 (m, 1H), 0,95-0,84 (m, 2H), 0,68-0,45 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, м/е) $[\text{M}+1]^+$ 842,8.

Пример А76: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)-3-метилпирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

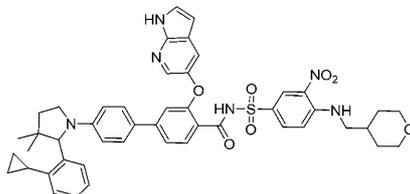


Целевое соединение получали из 2-(2-циклопропилфенил)-3-метилпирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ м.д.: 12,15 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,65-8,50 (m, 2H), 8,08-8,00 (m, 1H), 7,87-7,74

(m, 1H), 7,62-7,48 (m, 3H), 7,36-7,25 (m, 3H), 7,15-7,07 (m, 2H), 7,05-6,88 (m, 3H), 6,86-6,80 (m, 1H), 6,44-6,31 (m, 3H), 5,28 (d, J=8,0 Гц, 0,66H), 4,79 (s, 0,33H), 3,87-3,80 (m, 2H), 3,75-3,64 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 4H), 2,77-2,64 (m, 1H), 2,22-2,03 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,80-1,64 (m, 1H), 1,63-1,56 (m, 2H), 1,32-1,18 (m, 3H), 1,13 (d, J=6,8 Гц, 1H), 1,06-0,94 (m, 2H), 0,90-0,80 (m, 1H), 0,75-0,64 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 826,8.

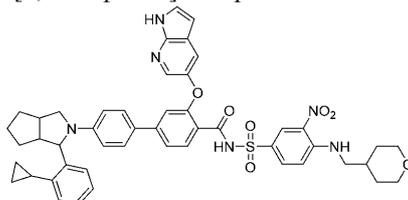
Пример А77: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)-3,3-диметилпирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-(2-циклопропилфенил)-3,3-диметилпирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,15 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,60-8,55 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,62-7,45 (m, 3H), 7,33-7,27 (m, 3H), 7,10-7,04 (m, 2H), 7,02 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,95 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,92-6,83 (m, 2H), 6,37-6,35 (m, 2H), 4,87 (s, 1H), 3,84 (d, J=8,7 Гц, 2H), 3,70 (t, J=9,0 Гц, 1H), 3,51-3,43 (m, 1H), 3,29-3,22 (m, 3H), 2,09 (s, 1H), 2,04-1,95 (m, 2H), 1,87 (s, 1H), 1,74-1,71 (m, 1H), 1,60 (d, J=12,4 Гц, 2H), 1,45 (s, 1H), 1,18 (s, 3H), 1,08 (d, J=8,6 Гц, 1H), 0,98 (d, J=4,6 Гц, 1H), 0,95-0,82 (m, 2H), 0,70-0,68 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 840,8.

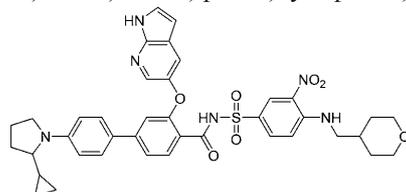
Пример А78: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(1-(2-циклопропилфенил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 1-(2-циклопропилфенил)октагидроциклопента[с]пиррола и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

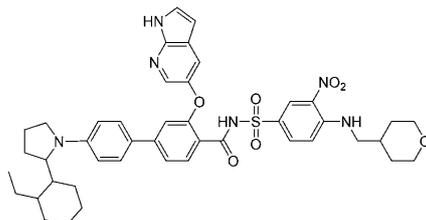
^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,54 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,66 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,54 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30-7,21 (m, 3H), 7,12-6,98 (m, 3H), 6,93-6,77 (m, 3H), 6,36 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,30 (s, 1H), 5,34 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,83 (d, J=8,5 Гц, 2H), 3,72 (t, J=9,4 Гц, 1H), 3,49-3,38 (m, 1H), 3,30-3,19 (m, 6H), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,90-1,76 (m, 2H), 1,66-1,35 (m, 6H), 1,08-0,90 (m, 3H), 0,90-0,71 (m, 2H), 0,71-0,59 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 852,8.

Пример А79: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-циклопропилпирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-циклопропилпирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 736,8.

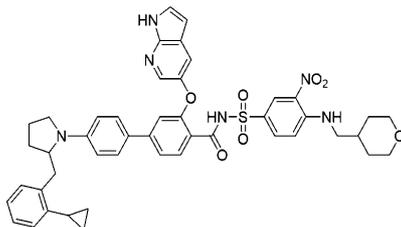
Пример А80: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-этилциклогексил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-(2-этилциклогексил)пирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соот-

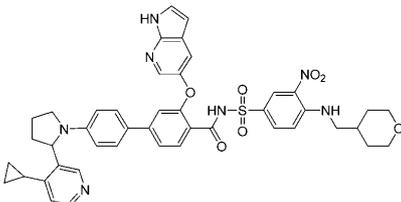
ветствии со способом, описанным в примере А1. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 806,8.

Пример А81: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилбензил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-(2-циклопропилбензил)пирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 826,8.

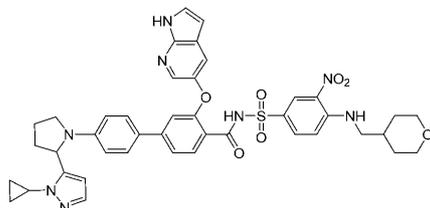
Пример А82: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(4-циклопропилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 4-циклопропил-3-(пирролидин-2-ил)пиридина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

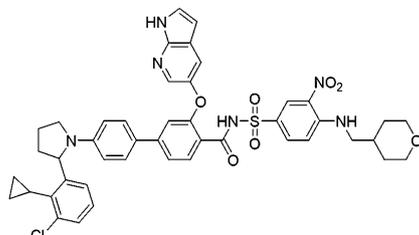
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,16 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,61-8,57 (m, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,05-8,02 (m, 2H), 7,83 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 3H), 7,24-7,11 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,65 (s, 2H), 6,42-6,39 (m, 3H), 5,23 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 3,84 (d, $J=10,7$ Гц, 2H), 3,28-3,22 (m, 4H), 2,02-1,99 (m, 6H), 1,91-1,89 (m, 1H), 1,61-1,58 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 0,85 (s, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 813,8.

Пример А83: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(1-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



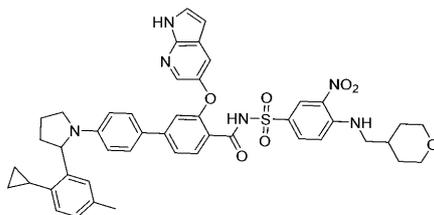
Целевое соединение получали из 1-циклопропил-5-(пирролидин-2-ил)-1H-пиразола и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 802,8.

Пример А84: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(3-хлор-2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-(3-хлор-2-циклопропилфенил)пирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 846,8.

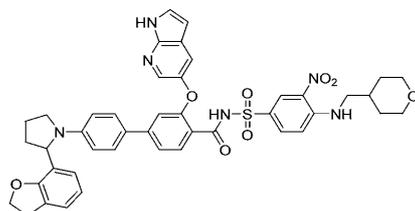
Пример А85: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропил-5-метилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-(2-циклопропил-5-метилфенил)пирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

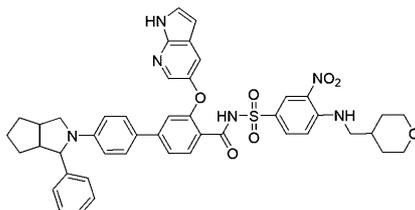
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,15 (s, 1H), 11,68 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,58-7,50 (m, 3H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,14-7,08 (m, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,79-6,63 (m, 3H), 6,40-6,30 (m, 3H), 5,16-5,10 (m, 1H), 3,8-3,80 (m, 3H), 3,73 (s, 1H), 2,99-2,86 (m, 5H), 2,10 (s, 2H), 2,05 (s, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,66-1,58 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 2H), 0,95-0,89 (m, 2H), 0,74 (s, 1H), 0,64 (s, 1H). МС (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 826,8.

Пример А86: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2,3-дигидробензофуран-7-ил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-(2,3-дигидробензофуран-7-ил)пирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1. Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 814,7.

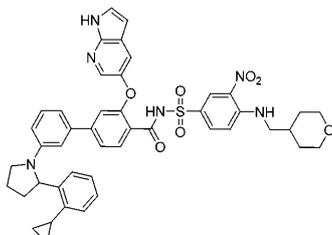
Пример А87: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(1-фенилгексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 1-фенилгексагидроциклопента[с]пиррола и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,17 (br, 1H), 11,61 (s, 1H), 8,51 - 8,42 (m, 2H), 8,00 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,31-7,21 (m, 5H), 7,17-6,95 (m, 4H), 6,90 (s, 1H), 6,43 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,34 (s, 1H), 4,92 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,85 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,66 (t, $J=9,2$ Гц, 2H), 3,45-3,39 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 4H), 3,07-2,98 (m, 1H), 2,85-2,76 (m, 1H), 1,94-1,75 (m, 2H), 1,62 (d, $J=12,8$ Гц, 2H), 1,56-1,35 (m, 4H), 1,30-1,22 (m, 2H), 1,12-1,05 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 812,8.

Пример А88: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-3'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

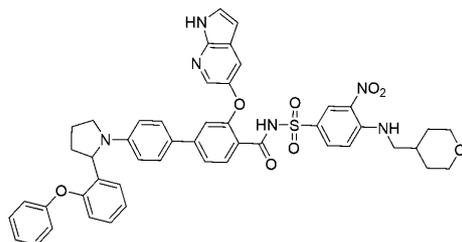


Целевое соединение получали из 1-(3-бромфенил)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина в соответствии со способом, описанным в примере А1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,30 (s, 1H), 11,73 (s, 1H), 8,65-8,55 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,82 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,59-7,47 (m, 3H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,15-7,06 (m, 2H), 6,98-6,80 (m, 4H), 6,73 (s, 1H), 6,62 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,39 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 5,15 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 3,87-3,83 (m, 2H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,28-3,23 (m, 5H), 2,68 (s, 1H), 2,04-1,74 (m, 6H), 1,61-1,58 (m, 2H), 1,00-0,75 (m, 4H), 0,47-0,45 (m, 1H).

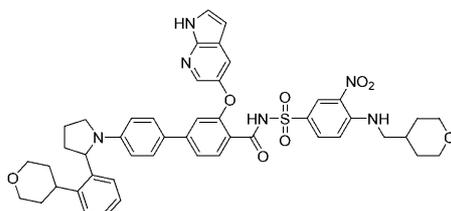
Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 812,8.

Пример А89: 3-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-(2-феноксифенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-(2-феноксифенил)пирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1. Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 864,7.

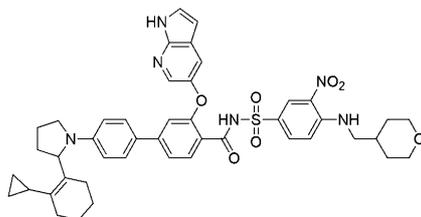
Пример А90: 3-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)фенил)пирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,16 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,61 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,56 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,83 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,35-7,28 (m, 4H), 7,21-7,08 (m, 2H), 7,01 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,85 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,36 (d, $J=9,3$ Гц, 3H), 5,04 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,96 (t, $J=9,9$ Гц, 2H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,70 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,55-3,41 (m, 2H), 3,31-3,21 (m, 5H), 2,85 (s, 2H), 1,91-1,78 (m, 3H), 1,85-1,68 (m, 3H), 1,65-1,54 (m, 3H), 1,34-1,16 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 856,7.

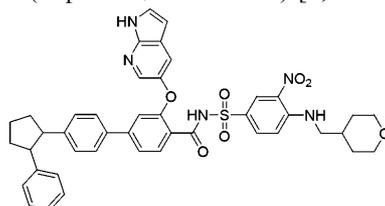
Пример А91: 3-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилциклогекс-1-ен-1-ил)пирролидин-1-ил)-*N*-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 1-(4-бромфенил)-2-(2-циклопропилциклогекс-1-ен-1-ил)пирролидина в соответствии со способом, описанным в примере А1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,18 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 8,561-8,51 (m, 2H), 8,10-8,01 (m, 1H), 7,85-7,78 (m, 1H), 7,74-7,45 (m, 3H), 7,36 (d, $J=8,6$ Гц, 3H), 7,18-7,03 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,55-6,48 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 3,84 (d, $J=9,4$ Гц, 2H), 3,12-3,07 (m, 6H), 2,02-1,82 (m, 3H), 1,73 (s, 2H), 1,64-1,56 (m, 4H), 1,60-1,39 (m, 4H), 1,37-1,30 (m, 3H), 0,85-0,72 (m, 2H), 0,65-0,47 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 816,8.

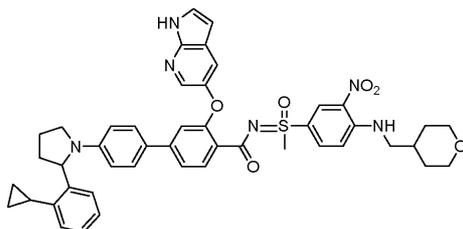
Пример А92: 3-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-фенилциклопентил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 3-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-фенилциклопентил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты и 3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида в соответствии со способом, описанным в примере А1. Масс-

спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 772,8.

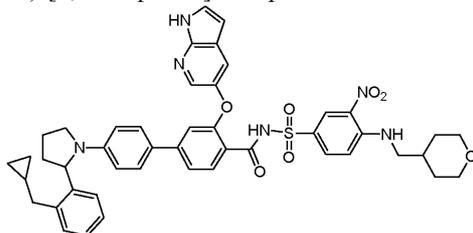
Пример А93: 3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-(метил(3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)(оксо)-16-сульфанилден)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



К раствору 3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (100 мг, 0,194 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли EDCI (56 мг, 0,291 ммоль) и ДМАП (71 мг, 0,582 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре 0,5 ч. Затем к смеси добавляли имино(метил)(3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)-16-сульфанон (138 мг, 0,388 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Смесь разбавляли ДХМ (100 мл), затем промывали насыщенным водн. NaHCO_3 соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью хроматографической колонки на силикагеле (элюент: ДХМ/ЭА=1/1, затем MeOH/ДХМ=1/10) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения (9 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д.: 11,63 (s, 1H), 8,71-8,63 (m, 1H), 8,61-8,54 (m, 1H), 8,08-7,96 (m, 1H), 7,91-7,84 (m, 1H), 7,74-7,65 (m, 1H), 7,51-7,34 (s, 5H), 7,16-6,95 (m, 5H), 6,91-6,83 (m, 1H), 6,45 - 6,31 (m, 3H), 5,28-5,13 (m, 1H), 3,91-3,79 (m, 2H), 3,79-3,67 (m, 1H), 3,46-3,39 (m, 4H), 3,32-3,20 (m, 4H), 3,11-2,85 (m, 1H), 2,49-2,38 (m, 1H), 2,09-1,82 (m, 5H), 1,65-1,53 (m, 2H), 1,32-1,26 (m, 1H), 1,10-0,91 (m, 2H), 0,85-0,66 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 810,8.

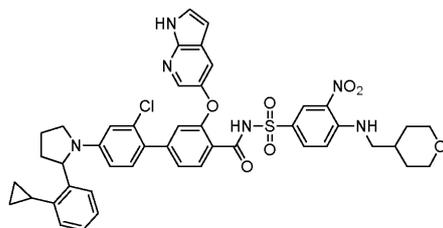
Пример А94: 3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(2-циклопропилметил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-(2-(2-циклопропилметил)фенил)пирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ м.д.: 12,15 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,58 (m, 8,56-8,61, 2H), 8,04 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,39 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,16-7,11 (m, 2H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,89-6,84 (m, 2H), 6,38-6,35 (m, 3H), 4,92 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,84 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,71 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,30-3,21 (m, 4H), 2,78-2,72 (m, 1H), 2,61-2,54 (m, 2H), 2,43-2,33 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 3H), 1,61-1,58 (m, 2H), 1,33-1,18 (m, 3H), 1,12-1,01 (m, 1H), 0,56 (d, $J=7,7$ Гц, 2H), 0,28 (d, $J=2,1$ Гц, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 826,8.

Пример А95: 3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-2'-хлор-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

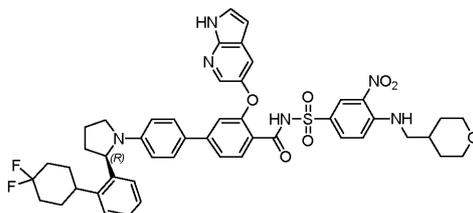


Целевое соединение получали из 2-(2-циклопропилфенил)пирролидина и 1-бром-2-хлор-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д.: 12,30 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,83 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,19-6,93 (m, 6H), 6,86 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 6,29 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,18 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,84 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 3,71 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,31-3,16 (m, 5H), 2,48-2,30 (m, 1H), 2,09-1,73 (m, 5H), 1,59 (d, $J=12,4$ Гц, 2H), 1,35-1,17 (m, 2H), 1,12-0,89 (m, 2H),

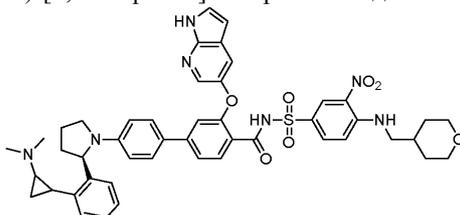
0,80 (dd, J=9,2, 4,2 Гц, 1H), 0,65 (dd, J=9,0, 3,8 Гц, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 846,7.

Пример А96: (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(4,4-дифторциклогексил)-фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из (R)-2-(2-(4,4-дифторциклогексил)фенил)пирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 890,8.

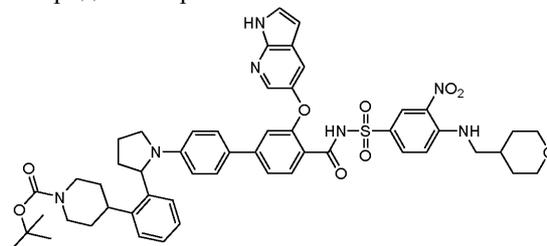
Пример А97: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2R)-2-(2-(2-(диметиламино)циклопропил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из N,N-диметил-2-(2-((R)-пирролидин-2-ил)фенил)циклопропан-1-амина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,60 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,59-8,29 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,80-7,64 (m, 1H), 7,64-7,37 (m, 3H), 7,30-7,17 (m, 3H), 7,17-6,76 (m, 5H), 6,49-6,20 (m, 3H), 5,18-5,06 (m, 1H), 3,99-3,65 (m, 3H), 3,62-3,35 (m, 3H), 3,30-3,16 (m, 4H), 3,12-2,82 (m, 1H), 2,48-2,26 (m, 7H), 2,12-1,78 (m, 5H), 1,67-1,55 (m, 2H), 0,88-0,78 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 855,8.

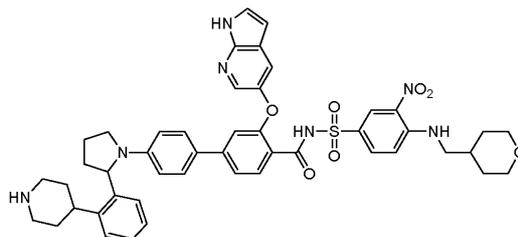
Пример А98: трет-бутил 4-(2-(1-(3'-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)карбамоил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пирролидин-2-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат



Целевое соединение получали из трет-бутил 4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.д.: 12,16 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,62-8,56 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,82 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,61-7,49 (m, 3H), 7,35-7,28 (m, 4H), 7,19-7,11 (m, 2H), 7,01 (t, J=7,3 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,84 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,37-6,35 (m, 3H), 5,03 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,84 (d, J=8,0 Гц, 2H), 3,71 (t, J=4 Гц, 1H), 3,39-3,33 (s, 2H), 3,27-3,17 (m, 4H), 3,06 (s, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,02-1,97 (m, 3H), 1,85 (s, 2H), 1,74-1,56 (m, 5H), 1,43 (s, 10H), 1,27 (s, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 955,8.

Пример А99: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-(2-(пиперидин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

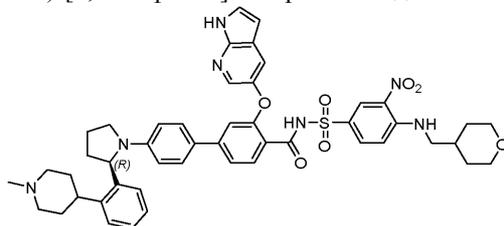


Целевое соединение получали снятием Вос-защиты с соединения А98 в ТФУ/ДХМ.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,16 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,58-8,56 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,59-7,50 (m, 3H), 7,30-7,22 (m, 5H), 7,14-7,11 (m, 1H), 7,05 (t, J=7,3 Гц, 1H), 6,88-6,86 (m, 2H), 6,67

(s, 1H), 6,38-6,36 (m, 2H), 5,05 (d, J=7,3 Гц, 1H), 3,84 (d, J=9,3 Гц, 2H), 3,72 (s, 1H), 3,40-3,38 (m, 2H), 3,29-3,23 (m, 5H), 3,06-2,96 (m, 3H), 2,0-1,96 (m, 4H), 1,88-1,82 (m, 3H), 1,69 (s, 1H), 1,60 (d, J=12,4 Гц, 2H), 1,45 (s, 1H), 1,28 (s, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 856,2.

Пример А100: (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Стадия 1: трет-бутил (R)-2-(2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил (R)-2-(2-бромфенил)пирролидин-1-карбоксилата (14,6 г, 44,8 ммоль) в диоксане/Н₂O (100 мл/20 мл) добавляли 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин (10 г, 44,8 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (3,3 мг, 4,48 ммоль) и Cs₂CO₃ (29 г, 90 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали. Остаток очищали хроматографической колонкой на силикагеле (элюент: ЭА/CH₃OH = от 50/1 до 10/1) с получением продукта (4 г) в виде желтого масла. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 343,0.

Стадия 2: (R)-1-метил-4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин.

К раствору трет-бутил (R)-2-(2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-карбоксилата (4 г, 11,7 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли ТФУ (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре 2 ч. После удаления растворителя остаток растворяли в ДХМ (200 мл), промывали насыщенным водн. NaHCO₃, соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и затем концентрировали с получением продукта (2 г) в виде коричневого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7,51 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,17 (td, J=7,4, 1,2 Гц, 1H), 7,07 (dd, J=7,6, 1,2 Гц, 1H), 5,57-5,51 (m, 1H), 4,27 (t, J=7,9 Гц, 1H), 3,25-3,21 (m, 1H), 3,08 (dd, J=5,7, 2,8 Гц, 2H), 2,99-2,94 (m, 1H), 2,65 (dd, J=8,3, 3,6 Гц, 2H), 2,46-2,38 (m, 5H), 2,12-2,07 (m, 2H), 1,95-1,92 (m, 1H), 1,90-1,77 (m, 1H), 1,68-1,55 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 243,0. Остаток применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: (R)-1-метил-4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)пиперидин.

К раствору (R)-1-метил-4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (2 г, 8,2 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли Pd(OH)₂ (0,5 г) в атмосфере H₂. Смесь перемешивали при 90°C в течение 14 ч. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением (R)-1-метил-4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)пиперидина в виде бесцветного масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м.д.: δ 7,58-7,51 (m, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,16-7,09 (m, 2H), 4,29 (t, J=7,7 Гц, 1H), 3,08-3,01 (m, 1H), 2,92-2,83 (m, 2H), 2,76-2,72 (m, 2H), 2,63-2,60 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,15-2,08 (m, 1H), 1,99-1,96 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 6H), 1,39-1,32 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 245,0.

Стадия 4: (R)-4-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)фенил)-1-метилпиперидин.

К раствору (R)-1-метил-4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)пиперидина (2 г, 8 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляли 1-бром-4-иодбензол (4,6 г, 16 ммоль), Pd₂(dba)₃ (732 мг, 0,8 ммоль), BINAP (1 мг, 1,6 ммоль) и t-BuOK (2,7 г, 24 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали. Остаток очищали хроматографической колонкой на силикагеле (элюент: ДХМ/MeOH=50/1) с получением указанного в заголовке продукта (2 г). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 398,6, 400,6.

Стадия 5: трет-бутил-(R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат.

К раствору (R)-4-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)фенил)-1-метилпиперидина (2 г, 5 ммоль) и трет-бутил 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(3,3,4,4-тетраметилборолан-1-ил)бензоата (2,18 г, 5 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) и H₂O (5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (365 мг, 0,5 ммоль) и Cs₂CO₃ (4,9 г, 15 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение ночи в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем разбавляли ДХМ (200 мл), промывали соевым раствором (200 мл×2), сушили над Na₂SO₄. После концентрирования остаток очищали хроматографической колонкой на силикагеле (элюент: ДХМ/MeOH=25/1) с получением трет-бутил (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (2 г) в виде коричневого масла. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 629,0.

Стадия 6: (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2-(2-(1-метилпиперидин-4-

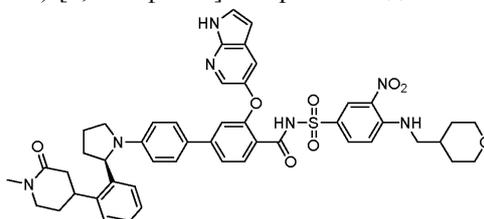
ил)фенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота.

К раствору трет-бутил (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (2 г, неочищенный) в ДХМ (50 мл) добавляли ТФУ (15 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре 2 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта в виде желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 573,0.

Целевое соединение затем получали с помощью (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты и 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида в соответствии со способом, описанным в примере А1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,16 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,05 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,82 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,37-7,18 (m, 4H), 7,17-7,02 (m, 2H), 6,87 (d, J=7,7 Гц, 2H), 6,37 (d, J=8,5 Гц, 3H), 5,04 (d, J=7,6 Гц, 1H), 3,88-3,82 (m, 2H), 3,75-3,71 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,47-3,39 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 4H), 3,19-3,13 (m, 3H), 2,99-2,93 (m, 1H), 2,85-2,78 (m, 3H), 2,15-1,79 (m, 7H), 1,75-1,69 (m, 1H), 1,65-1,61 (m, 2H), 1,28-1,21 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 869,8.

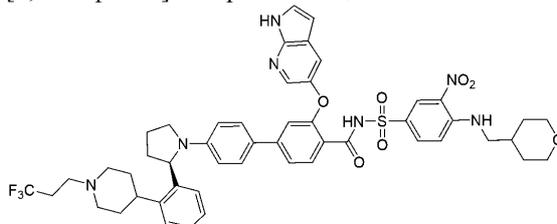
Пример А101: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2R)-2-(2-(1-метил-2-оксопиперидин)-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 1-метил-4-(2-((R)-пирролидин-2-ил)фенил)пиперидин-2-она и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А100.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,16 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,72-8,44 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,90-7,67 (m, 1H), 7,66-7,44 (m, 3H), 7,44-7,24 (m, 4H), 7,24-6,98 (m, 3H), 6,96-6,78 (m, 2H), 6,43-6,25 (m, 3H), 5,15-4,95 (m, 1H), 3,96-3,76 (m, 2H), 3,76-3,63 (m, 1H), 3,59-3,38 (m, 3H), 3,31-3,13 (m, 5H), 2,87 (s, 3H), 2,42-2,27 (m, 2H), 2,15-1,44 (m, 9H), 0,91-0,71 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 883,8.

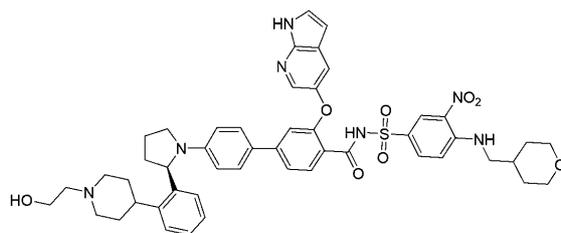
Пример А102: (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-(2-(1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из (R)-4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)-1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А100.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,61 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,64-8,34 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,82-7,63 (m, 1H), 7,63-7,13 (m, 8H), 7,13-6,80 (m, 4H), 6,46-6,25 (m, 3H), 5,09 - 4,87 (m, 1H), 3,89-3,78 (m, 2H), 3,77-3,65 (m, 1H), 3,44-3,36 (m, 2H), 3,31-3,18 (m, 4H), 3,15-3,01 (m, 2H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,75-2,56 (m, 3H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,28-2,10 (m, 1H), 2,05-1,80 (m, 5H), 1,75-1,57 (m, 4H), 1,32-1,19 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 951,8.

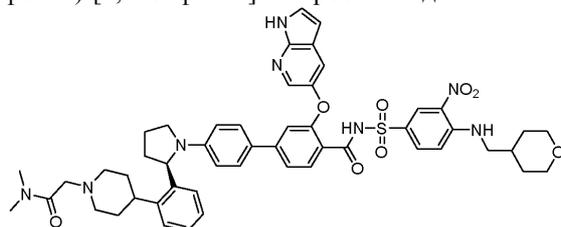
Пример А103: (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из (R)-2-(4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)пиперидин-1-ил)этан-1-ола и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере A100.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,55 (s, 1H), 9,32 - 9,05 (m, 1H), 8,46-8,26 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,72-7,62 (m, 1H), 7,59-7,51 (m, 1H), 7,45-7,16 (m, 7H), 7,11-7,00 (m, 1H), 6,95-6,79 (m, 3H), 6,45-6,20 (m, 3H), 5,10-4,94 (m, 1H), 3,90-3,79 (m, 2H), 3,79-3,64 (m, 3H), 3,59-3,35 (m, 4H), 3,30-3,19 (m, 5H), 3,17-2,79 (m, 4H), 2,18-1,65 (m, 9H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,33-1,26 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 899,9.

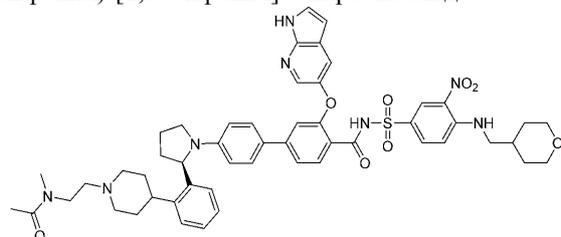
Пример A104: (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(1-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из (R)-N,N-диметил-2-(4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)пиперидин-1-ил)ацетамида и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере A100.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,57 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,42 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,34-7,16 (m, 5H), 7,05 (s, 1H), 6,90 (s, 3H), 6,41-6,28 (m, 3H), 5,02 (s, 1H), 3,88-3,76 (m, 2H), 3,71 (s, 1H), 3,40-3,38 (m, 1H), 3,29-3,21 (m, 5H), 3,01 (s, 4H), 2,89 (s, 3H), 1,99-1,80 (m, 7H), 1,78-1,51 (m, 5H), 1,23 (s, 6H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 940,8.

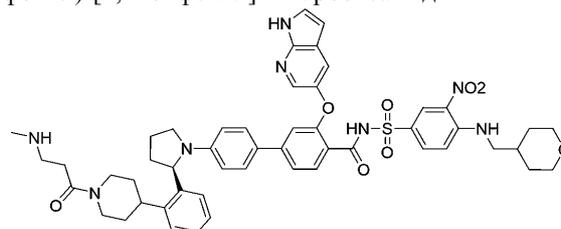
Пример A105: (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(1-(2-(N-метилацетидамо)этил)пиперидин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из (R)-N-метил-N-(2-(4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)пиперидин-1-ил)этил)ацетамида и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере A100.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,60 (s, 1H), 8,56-8,22 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,83-7,66 (m, 1H), 7,60-7,39 (m, 3H), 7,38-7,13 (m, 5H), 7,12-6,78 (m, 4H), 6,46-6,25 (m, 3H), 5,10-4,93 (m, 1H), 3,91-3,77 (m, 2H), 3,77-3,66 (m, 1H), 3,66-3,33 (m, 6H), 3,32-3,17 (m, 4H), 3,16-2,90 (m, 4H), 2,88-2,67 (m, 2H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,11-1,66 (m, 10H), 1,65-1,53 (m, 2H), 1,53-1,23 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 954,9.

Пример A106: (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(1-(3-(метиламино)пропаноил)-пиперидин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

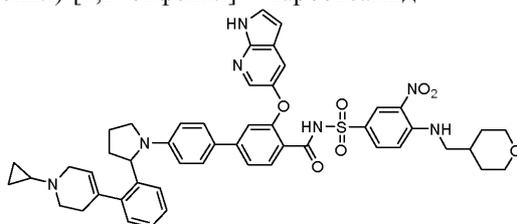


Целевое соединение A106 получали снятием Вос-защиты в ТФУ/ДХМ трет-бутил (R)-3-(4-(2-(1-(3'-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)карбамоил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пирролидин-2-ил)фенил)пиперидин-

1-ил)-3-оксопропил)(метил)карбамата, который получали из трет-бутил (R)-метил(3-оксо-3-(4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)пиперидин-1-ил)пропил)карбамата и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере A100.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,52 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,64 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,35-7,12 (m, 6H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,82 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,36 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 6,28 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,83-3,80 (m, 4H), 3,22-3,20 (m, 3H), 3,12 (s, 2H), 2,72-2,70 (m, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,94-1,90 (m, 5H), 1,69 (s, 2H), 1,59-1,57 (m, 3H), 1,22 (s, 8H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 940,9.

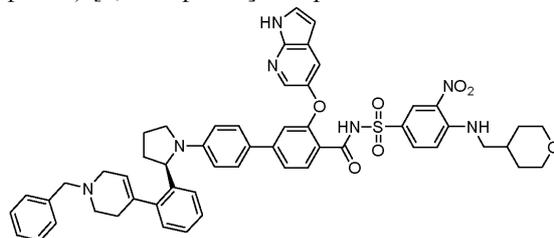
Пример A107: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(1-циклопропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 1-циклопропил-4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере A68-R.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,66 (s, 1H), 8,56-8,52 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,57-7,46 (m, 3H), 7,37-7,23 (m, 3H), 7,22-6,95 (m, 5H), 6,91 (s, 1H), 6,36-6,34 (m, 3H), 5,67 (s, 1H), 4,84-4,82 (m, 1H), 3,85-3,83 (m, 2H), 3,72 (s, 1H), 3,46-3,43 (m, 2H), 3,30-3,26 (m, 4H), 3,10-3,08 (m, 2H), 2,44-2,32 (m, 1H), 2,01-1,99 (m, 3H), 1,87 (s, 1H), 1,76-1,60 (m, 3H), 1,23 (s, 6H), 0,85-0,83 (m, 1H), 0,59 (s, 3H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 893,9.

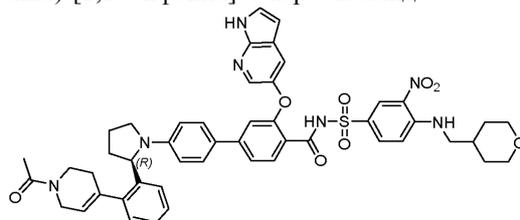
Пример A108: (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(1-бензил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из (R)-1-бензил-4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере A68-R.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,60 (s, 1H), 8,46 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,54 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,53-7,38 (m, 7H), 7,33-7,27 (m, 4H), 7,18-7,10 (m, 3H), 7,00 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,98-6,91 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,39-6,27 (m, 3H), 5,67 (s, 1H), 4,83 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 3,84 (d, $J=7,7$ Гц, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,31-3,21 (m, 6H), 3,28-3,19 (m, 3H), 2,41-2,33 (m, 1H), 2,01-1,77 (m, 5H), 1,63-1,59 (m, 2H), 1,26-1,21 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 943,8.

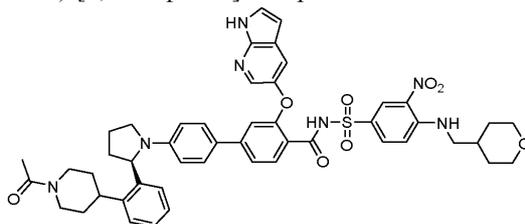
Пример A109: (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из (R)-1-(4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)этан-1-она и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере A68-R.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,16 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,67-8,43 (m, 2H), 8,10-7,99 (m, 1H), 7,87-7,76 (m, 1H), 7,62-7,46 (m, 3H), 7,42-7,25 (m, 3H), 7,25-7,05 (m, 4H), 7,05-6,94 (m, 1H), 6,93-6,84 (m, 1H), 6,42-6,29 (m, 3H), 5,71 (s, 1H), 4,87-4,76 (m, 1H), 4,17-4,02 (m, 2H), 3,92-3,78 (m, 2H), 3,81-3,59 (m, 3H), 3,39-3,35 (m, 1H), 3,31-3,17 (m, 4H), 2,48-2,44 (m, 1H), 2,43-2,26 (m, 2H), 2,13-2,01 (m, 3H), 2,01-1,92 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,64-1,54 (m, 2H), 1,33-1,18 (m, 2H). $[M+1]^+$ 895,8.

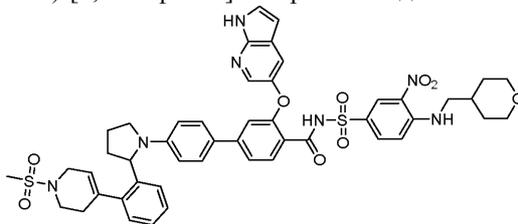
Пример А110: (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(1-ацетилпиперидин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из (R)-1-(4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)пиперидин-1-ил)этан-1-она и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А100.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,14 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,57-8,55 (m, 2H), 8,05 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,83 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,36-7,30 (m, 4H), 7,17-7,08 (m, 2H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,86-6,8 (m, 1H), 6,38 - 6,36 (m, 3H), 5,06 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,39-3,38 (m, 1H), 3,26-3,23 (m, 3H), 3,18-3,16 (m, 2H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,97 (s, 1H), 1,86 (s, 2H), 1,69-1,65 (m, 4H), 1,56-1,53 (m, 2H), 1,33-1,30 (m, 2H), 1,15-1,00 (m, 5H). Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 925,8.

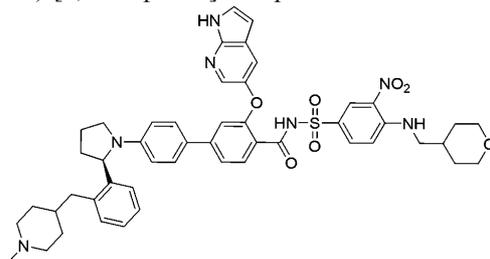
Пример А111: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 1-(метилсульфонил)-4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А68-R.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,17 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,70-8,51 (m, 2H), 8,08-7,98 (m, 1H), 7,86-7,74 (m, 1H), 7,63-7,46 (m, 3H), 7,39-7,25 (m, 3H), 7,25-7,04 (m, 4H), 7,04-6,95 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,46-6,25 (m, 3H), 5,75 (s, 1H), 4,88 - 4,75 (m, 1H), 3,91-3,80 (m, 4H), 3,77-3,66 (m, 1H), 3,45-3,38 (m, 2H), 3,31-3,21 (m, 5H), 2,95 (s, 3H), 2,87-2,82 (m, 1H), 2,42-2,28 (m, 1H), 2,03-1,70 (m, 4H), 1,65-1,54 (m, 2H), 1,34-1,18 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 931,7.

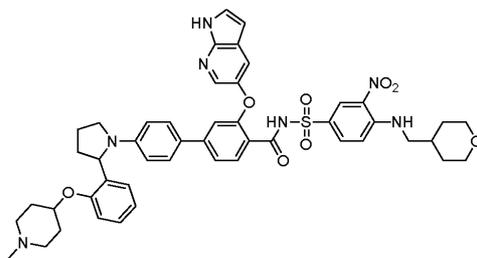
Пример А112: (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из (R)-1-метил-4-(2-(пирролидин-2-ил)бензил)пиперидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А100.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,15 (s, 1H), 11,64 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,51 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59-7,43 (m, 3H), 7,30 (d, J=7,9 Гц, 3H), 7,22-6,97 (m, 4H), 6,91 (s, 2H), 6,35 (s, 3H), 4,90 (s, 1H), 3,84 (d, J=10,2 Гц, 2H), 3,72 (s, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,30-3,21 (m, 4H), 2,89 (s, 2H), 2,75-2,65 (m, 4H), 1,99-1,92 (m, 7H), 1,70 (s, 1H), 1,68-1,57 (m, 4H), 1,45 (s, 2H), 1,24 (s, 7H). Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 883,9.

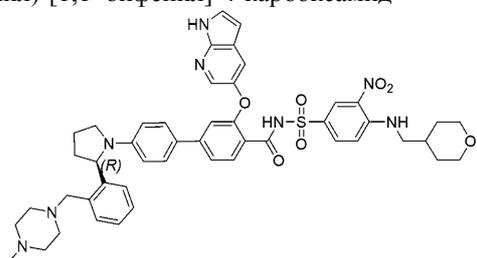
Пример А113: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 1-метил-4-(2-(пирролидин-2-ил)феноксипиперидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере A100.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,55 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,39-8,36 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,66 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,38-7,22 (m, 5H), 7,16-7,14 (m, 1H), 7,06-7,04 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,79-6,76 (m, 1H), 6,38-6,35 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,83-3,81 (m, 2H), 3,68 (s, 1H), 3,27-3,25 (m, 4H), 2,94 (s, 2H), 2,33 (s, 2H), 2,10-1,77 (m, 11H), 1,62-1,60 (m, 2H), 1,23 (s, 5H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 885,8.

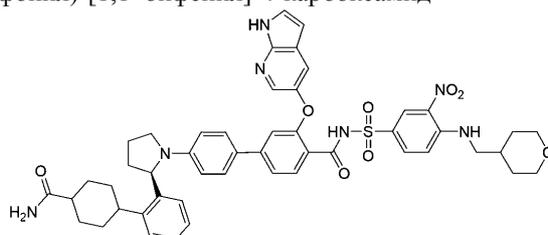
Пример A114: (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из (R)-1-метил-4-(2-(пирролидин-2-ил)бензил)пиперазина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере A100.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: δ 11,56 (s, 1H), 9,91-9,17 (m, 1H), 8,44-8,37 (m, 2H), 7,97 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,33-7,18 (m, 4H), 7,18-7,07 (m, 2H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,89-6,83 (m, 2H), 6,46 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,31 (s, 1H), 5,26 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,92-3,69 (m, 4H), 3,45-3,34 (m, 2H), 3,28-3,21 (m, 5H), 3,12-2,58 (m, 6H), 1,97-1,70 (m, 6H), 1,61-1,58 (m, 3H), 1,28-1,21 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 884,8.

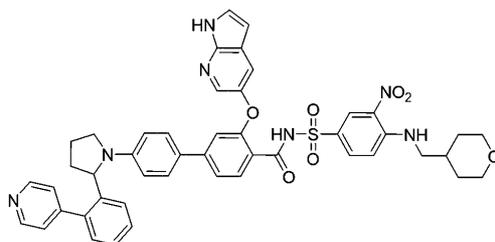
Пример A115: (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(4-карбамоилциклогексил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из (R)-4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)циклогексан-1-карбоксамид и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере A100.

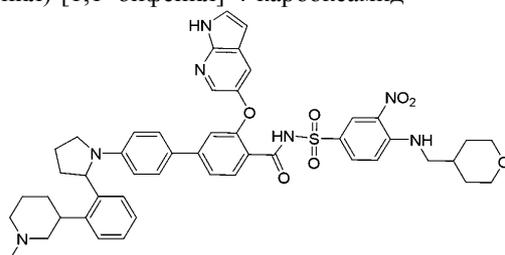
^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,16 (s, 0,5H), 11,60 (s, 1H), 9,67 (s, 0,5H), 8,68-8,19 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,81-7,63 (m, 1H), 7,58-7,11 (m, 9H), 7,07-6,79 (m, 4H), 6,79-6,60 (m, 1H), 6,41-6,25 (m, 3H), 5,04 - 4,89 (m, 1H), 3,90-3,774 (m, 2H), 3,77-3,63 (m, 1H), 3,60-3,36 (m, 2H), 3,30-3,18 (m, 4H), 2,91-2,80 (m, 1H), 2,27-2,13 (m, 1H), 2,04-1,79 (m, 8H), 1,80-1,37 (m, 9H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 897,8.

Пример A116: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-(2-(пиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)пиридина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 12,18 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 8,67 (d, $J=5,3$ Гц, 2H), 8,60-8,55 (m, 2H), 8,05 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,83 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55-7,44 (m, 4H), 7,38-7,24 (m, 5H), 7,25-7,18 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,41-6,29 (m, 3H), 4,60 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,86-3,82 (m, 2H), 3,68 (s, 1H), 3,30-3,22 (m, 5H), 2,16-2,13 (m, 1H), 1,94-1,90 (m, 3H), 1,79-1,77 (m, 1H), 1,62-1,58 (m, 2H), 1,30-1,24 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[\text{M}+1]^+$ 849,8.

Пример А117а и пример А117б: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(1-метилпиперидин-3-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



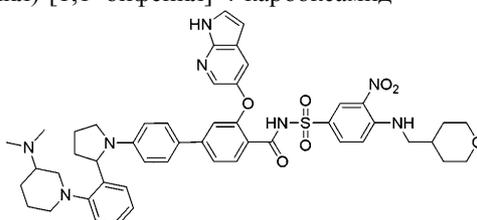
Целевое соединение получали из 1-метил-3-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)пиперидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1. Неочищенный продукт отделяли и очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2 изомеров. Изомер в виде более быстрого пика ВЭЖХ (время удерживания: 6,28 минуты) получали как в примере А117а.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,55 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,39-7,27 (m, 4H), 7,25-7,20 (m, 3H), 7,13-7,08 (m, 1H), 6,93-6,87 (m, 3H), 6,38-6,34 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,83 (d, $J=11,2$ Гц, 2H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,45-3,41 (m, 1H), 3,28-3,20 (m, 5H), 2,01-1,69 (m, 10H), 1,63-1,59 (m, 4H), 1,26-1,23 (m, 5H), 0,88-0,81 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 869,9.

Изомер в виде более медленного пика ВЭЖХ (время удерживания: 6,42 минуты) получали, как в примере А117б,

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): 11,55 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,39-7,27 (m, 4H), 7,25-7,20 (m, 3H), 7,13-7,08 (m, 1H), 6,93-6,87 (m, 3H), 6,38-6,34 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,83 (d, $J=11,2$ Гц, 2H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,47-3,41 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 5H), 2,00-1,70 (m, 10H), 1,65-1,60 (m, 4H), 1,25-1,23 (m, 5H), 0,86-0,80 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 869,9. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 869,9.

Пример А118а и пример А118б: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(3-(диметиламино)пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



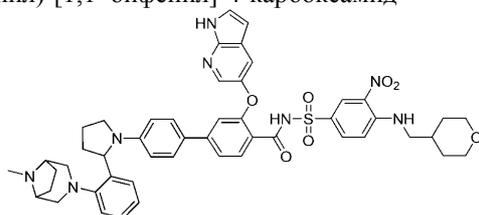
Целевое соединение получали из N,N-диметил-1-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)пиперидин-3-амин в соответствии со способом, описанным в примере А100. После разделения препаративной ВЭЖХ были получены два продукта. Более быстрый пик, как в примере А118а, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,71 (s, 1H), 9,82 (br, 1H), 8,42-8,35 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,66 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,42-7,15 (m, 7H), 7,03-6,84 (m, 4H), 6,38 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,35-6,28 (m, 2H), 5,09 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 3,85 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,73-3,61 (m, 1H), 3,33-3,20 (m, 5H), 2,95-2,49 (m, 9H), 2,47-2,31 (m, 1H), 2,13-1,26 (m, 14H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 898,9.

Более медленный пик, как в примере А118б,

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,56 (s, 1H), 10,58 (br, 1H), 8,41-8,35 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,69 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43-7,15 (m, 7H), 7,03-6,84 (m, 5H), 6,41 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,35-

6,28 (m, 1H), 5,04 (d, J=4,4 Гц, 1H), 3,85 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,73-3,61 (m, 1H), 3,33-3,20 (m, 5H), 2,90-2,52 (m, 9H), 2,47-2,31 (m, 1H), 2,13-1,18 (m, 14H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 898,9.

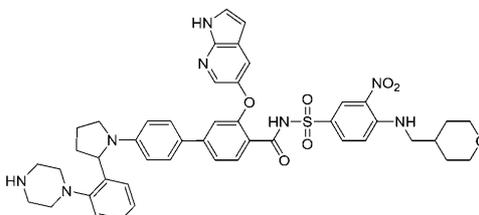
Пример А119: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(8-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 8-метил-3-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А100.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,62 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,53- 8,35 (m, 2H), 8,07-7,97 (m, 1H), 7,78-7,69 (m, 1H), 7,68-7,58 (m, 1H), 7,54-7,22 (m, 7H), 7,17-7,00 (m, 2H), 7,00-6,85 (m, 2H), 6,49-6,25 (m, 3H), 5,22-5,07 (m, 1H), 4,14-3,71 (m, 5H), 3,36-3,21 (m, 5H), 3,18-2,91 (m, 3H), 2,91-2,69 (m, 3H), 2,32-2,12 (m, 4H), 2,13-1,77 (m, 5H), 1,78-1,59 (m, 2H), 1,57-1,43 (m, 1H), 1,42-1,36 (m, 1H), 0,95-0,80 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 896,9.

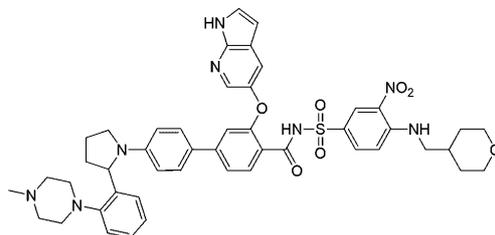
Пример А120: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-(2-(пиперазин-1-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение А120 получали снятием Вос-защиты в ТФУ/ДХМ трет-бутил 4-(2-(1-(3'-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)карбамоил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пирролидин-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата, который получали из трет-бутил 4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А100.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 11,54 (s, 1H), 8,42-8,31 (m, 2H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,59-7,52 (s, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,34-7,26 (m, 4H), 7,25-7,16 (m, 3H), 7,05-6,98 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,85-6,78 (m, 1H), 6,41-6,35 (m, 2H), 6,31-6,27 (m, 1H), 5,11-5,08 (m, 1H), 3,89-3,77 (m, 3H), 3,76-3,68 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 5H), 3,18-3,08 (m, 4H), 3,04-2,95 (m, 4H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,88-1,78 (m, 3H), 1,63-1,57 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 856,8.

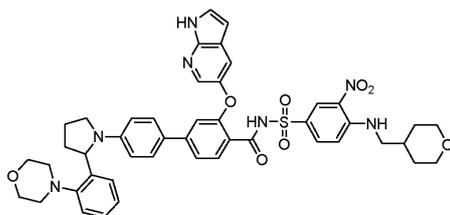
Пример А121: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 1-метил-4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)пиперазина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А100.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 11,58 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,51-8,27 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,74-7,65 (m, 1H), 7,59-7,51 (m, 1H), 7,47-7,34 (m, 2H), 7,33-7,13 (m, 5H), 7,08-6,96 (m, 2H), 6,95-6,85 (m, 2H), 6,45-6,25 (m, 3H), 5,15-4,98 (m, 1H), 3,88-3,79 (m, 2H), 3,9-3,67 (m, 1H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,32-3,19 (m, 2H), 3,13-2,77 (m, 8H), 2,67-2,53 (m, 3H), 2,47-2,38 (m, 1H), 2,07-1,94 (m, 3H), 1,93-1,73 (m, 2H), 1,66-1,52 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 870,8.

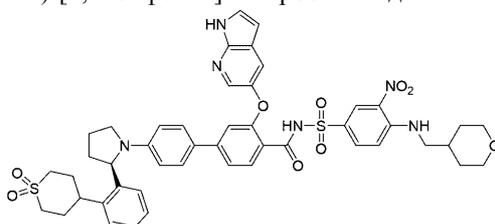
Пример А122: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(морфолинофенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)морфолина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере A100.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,15 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,63-8,55 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,33-7,20 (m, 3H), 7,19-7,13 (m, 7H), 7,00 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,43-6,37 (m, 3H), 5,16-5,13 (m, 1H), 3,86-3,75 (m, 8H), 3,33-3,25 (m, 5H), 3,10-2,95 (m, 4H), 1,84 (s, 3H), 1,60-1,57 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[\text{M}+1]^+$ 857,8.

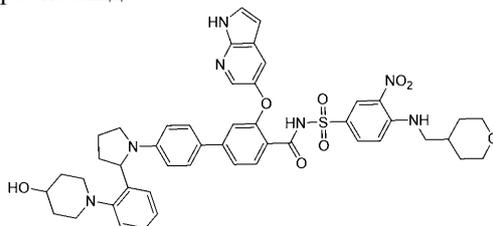
Пример A123: (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из (R)-2-(2-(тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)фенил)пирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере A100.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,16 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 8,62-8,58 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,64-7,48 (m, 3H), 7,38-7,24 (m, 4H), 7,15-7,10 (m, 3H), 6,94-6,81 (m, 2H), 6,37-6,35 (m, 3H), 5,05 - 5,04 (m, 1H), 3,85-3,83 (m, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,52-3,37 (m, 3H), 3,29-3,21 (m, 1H), 3,14 (s, 2H), 2,28-2,26 (m, 1H), 2,13-2,10 (m, 2H), 2,01-1,99 (m, 2H), 1,87 (s, 2H), 1,73-1,54 (m, 3H), 1,24 (s, 5H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[\text{M}+1]^+$ 904,7.

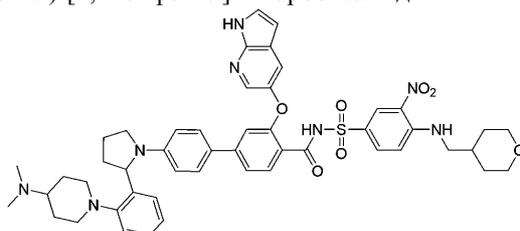
Пример A124: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 1-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)пиперидин-4-ола и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере A100.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,15 (s, 1H), 11,67 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,58-7,46 (m, 3H), 7,35-7,28 (m, 3H), 7,21-7,04 (m, 3H), 6,96-6,88 (m, 3H), 6,44-6,31 (m, 3H), 5,06-5,04 (m, 1H), 4,68-4,65 (m, 1H), 3,89-3,85 (m, 2H), 3,68-3,63 (m, 2H), 3,30-3,21 (m, 4H), 3,10-2,95 (m, 4H), 2,79-2,74 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,86-1,82 (m, 4H), 1,62-1,58 (m, 4H), 1,25-1,21 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[\text{M}+1]^+$ 871,8.

Пример A125: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

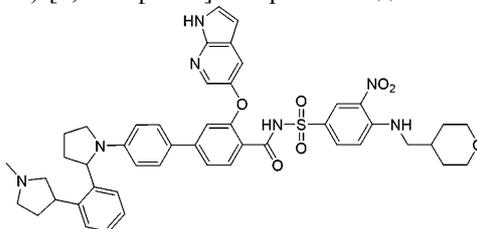


Целевое соединение получали из N,N-диметил-1-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)пиперидин-4-амина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере A100.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,67 (s, 1H), 8,62-8,42 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,60-

7,42 (m, 3H), 7,36-7,24 (m, 3H), 7,23-7,14 (m, 2H), 7,10-6,96 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 6,48-6,30 (m, 3H), 5,06 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,84 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,76-3,67 (m, 1H), 3,30-3,18 (m, 6H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,87 (t, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,77 (s, 6H), 2,47-2,39 (m, 1H), 2,16-1,95 (m, 4H), 1,90-1,74 (m, 4H), 1,60 (d, $J=12,4$ Гц, 2H), 1,30-1,18 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 898,8.

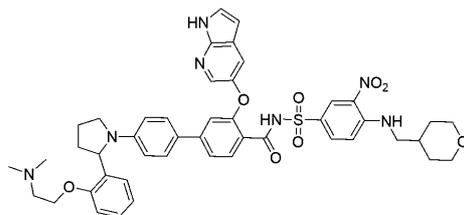
Пример А126: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(1-метилпирролидин-3-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 1-метил-3-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)пирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А100.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,37-11,97 (m, 0,4 H), 11,66 (s, 1H), 10,39-9,79 (m, 0,6H), 8,61-8,36 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,85-7,68 (m, 1H), 7,63-7,41 (m, 4H), 7,36-7,17 (m, 4H), 7,14-6,97 (m, 2H), 6,95-6,82 (m, 2H), 6,43-6,26 (m, 2H), 5,10-4,89 (m, 1H), 3,88-3,66 (m, 4H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,30-3,18 (m, 5H), 2,92 (s, 3H), 2,45-2,36 (m, 2H), 2,05-1,79 (m, 5H), 1,78-1,41 (m, 5H), 0,87-0,81 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 855,9.

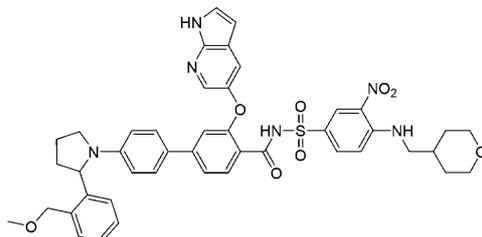
Пример А127: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(2-(диметиламино)этокси)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из N,N-диметил-2-(2-(пирролидин-2-ил)фенокси)этан-1-амина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А100.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,56 (s, 1H), 8,44-8,32 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,71-7,64 (m, 2H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,46-7,35 (m, 2H), 7,32-7,22 (m, 3H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,97-6,71 (m, 5H), 6,40-6,34 (m, 2H), 6,31-6,27 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,06-4,99 (m, 1H), 4,38-4,22 (m, 2H), 3,88-3,79 (m, 2H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,30-3,19 (m, 5H), 2,71-2,59 (m, 6H), 2,05-1,92 (m, 3H), 1,88-1,78 (m, 3H), 1,65-1,55 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 859,8.

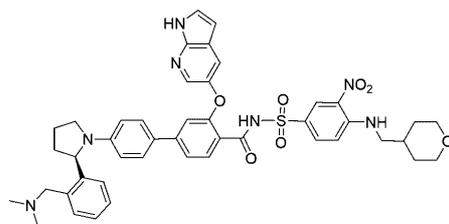
Пример А128: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(метоксиметил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-(2-(метоксиметил)фенил)пирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,17 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,71-8,49 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,81 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,60-7,47 (m, 3H), 7,38-7,25 (m, 4H), 7,22-7,10 (m, 3H), 6,92-6,88 (m, 2H), 6,49-6,33 (m, 3H), 4,99 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,69-4,60 (m, 1H), 4,55-4,46 (m, 1H), 3,91-3,78 (m, 2H), 3,72 (s, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,29-3,25 (m, 2H), 3,24-3,18 (m, 1H), 3,06-2,98 (m, 1H), 2,39 (s, 1H), 2,07-1,82 (m, 4H), 1,76 (s, 1H), 1,68-1,54 (m, 2H), 1,26 (s, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 816,8.

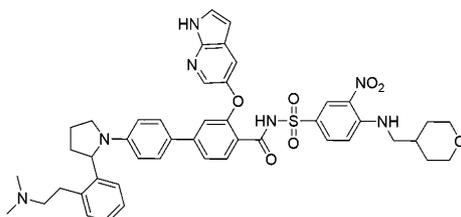
Пример А129: (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(диметиламино)метил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из (R)-N,N-диметил-1-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)метанамина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере A1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,64 (s, 1H), 8,60-8,40 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,60-7,40 (m, 4H), 7,39-7,13 (m, 5H), 7,10-6,85 (m, 3H), 6,49-6,26 (m, 3H), 5,25-5,15 (m, 1H), 3,75-3,88 (m, 2H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,35-3,25 (m, 5H), 3,15-3,06 (m, 1H), 2,45-2,30 (m, 2H), 2,07-1,80 (m, 4H), 1,70-1,65 (m, 1H), 1,64-1,60 (m, 2H), 1,35-1,15 (m, 6H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 829,8.

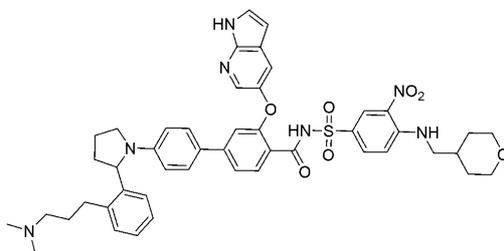
Пример A130: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(2-(диметиламино)этил)фенил)-пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из N,N-диметил-2-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)этан-1-амина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере A100.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,54 (s, 1H), 9,75 (br, 1H), 8,41-8,33 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,55 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,48 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,37-7,07 (m, 7H), 7,03-6,84 (m, 4H), 6,41 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,94 (d, J=4,4 Гц, 1H), 3,85 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,73-3,61 (m, 1H), 3,33-3,20 (m, 6H), 3,05-2,92 (m, 4H), 2,80 (s, 6H), 2,07-1,26 (m, 8H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 843,9.

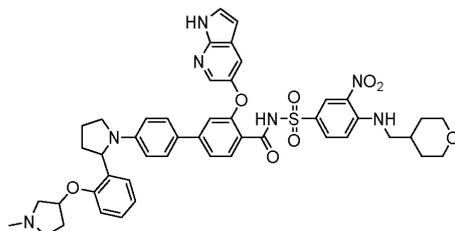
Пример A131: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(3-(диметиламино)пропил)фенил)-пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из N,N-диметил-3-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)пропан-1-амина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере A100.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,58 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,69 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,56 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,43 (d, J=12,8 Гц, 2H), 7,33-7,12 (m, 6H), 7,08-7,07 (m, 1H), 6,96-6,84 (m, 3H), 6,41-6,28 (m, 3H), 3,88-3,82 (m, 2H), 3,73 (s, 1H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,27-3,23 (m, 4H), 3,13 (s, 2H), 2,86-2,62 (m, 9H), 1,96-1,90 (m, 6H), 1,71 (s, 1H), 1,62-1,58 (m, 2H), 1,24 (s, 5H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[\text{M}+1]^+$ 857,9.

Пример A132: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

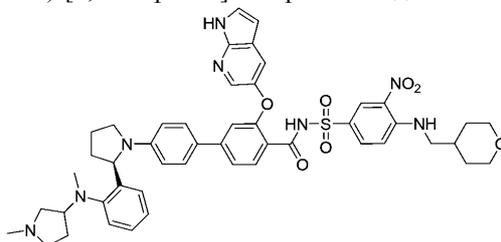


Целевое соединение получали из 1-метил-3-(2-(пирролидин-2-ил)фенокси)пирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере A100.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,57 (s, 1H), 10,58 (br, 1H), 8,47-8,45 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,8

Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,43-7,15 (m, 6H), 7,03-6,84 (m, 5H), 6,41-6,28 (m, 3H), 5,15 (d, J=24,4 Гц, 2H), 3,85 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,73-3,71 (m, 1H), 3,33-3,00 (m, 6H), 2,70 (s, 3H), 2,90-2,52 (m, 8H), 2,17-2,72 (m, 6H), 1,75 (d, J=8,4 Гц, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 871,9.

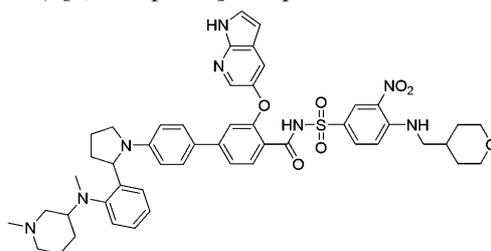
Пример А133: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2R)-2-(2-(метил(1-метилпирролидин-3-ил)амино)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из N,1-диметил-N-(2-((R)-пирролидин-2-ил)фенил)пирролидин-3-амина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А100.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,55 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,45-8,28 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,74-7,61 (m, 1H), 7,60-7,52 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,39-7,31 (m, 1H), 7,31-7,12 (m, 5H), 7,06-6,94 (m, 2H), 6,94-6,77 (m, 2H), 6,44-6,23 (m, 3H), 5,18-4,98 (m, 1H), 3,93-3,64 (m, 4H), 3,31-3,12 (m, 5H), 3,10-2,75 (m, 3H), 2,70-2,53 (m, 6H), 2,45-2,36 (m, 2H), 2,19-1,93 (m, 3H), 1,90-1,72 (m, 3H), 1,66-1,53 (m, 2H), 1,26-1,21 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 884,9.

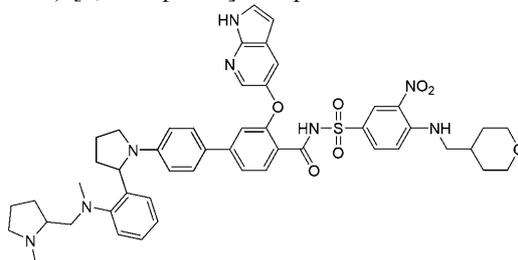
Пример А134: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2-(2-(метил(1-метилпиперидин-3-ил)амино)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из N,1-диметил-N-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)пиперидин-3-амина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А100.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,56 (s, 1H), 8,41-8,37 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,28-7,24 (m, 6H), 6,99 (s, 2H), 6,89 (s, 2H), 6,42-6,26 (m, 3H), 5,01 (s, 1H), 3,85-3,81 (m, 2H), 3,71 (s, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,27-3,23 (m, 6H), 3,09 (s, 3H), 2,69 (s, 5H), 2,42 (s, 1H), 2,01-1,98 (m, 4H), 1,86 (s, 4H), 1,63-1,58 (m, 5H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 898,8.

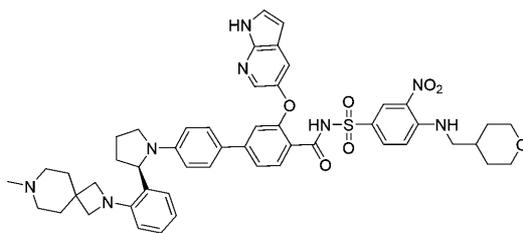
Пример А135: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2-(2-(метил((1-метилпирролидин-2-ил)метил)амино)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из N-метил-N-((1-метилпирролидин-2-ил)метил)-2-(пирролидин-2-ил)анилина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А100.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,16 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,65-8,45 (m, 2H), 8,04 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,64-7,45 (m, 3H), 7,36-7,20 (m, 5H), 7,15-6,94 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 6,42-6,28 (m, 3H), 5,11-4,99 (m, 1H), 3,84 (d, J=8,0 Гц, 2H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,62-3,46 (m, 2H), 3,30-3,20 (m, 4H), 3,17-2,93 (m, 5H), 2,72-2,64 (m, 3H), 2,45-2,22 (m, 2H), 2,02-1,74 (m, 7H), 1,60 (d, J=12,0 Гц, 2H), 1,34-1,16 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 898,8.

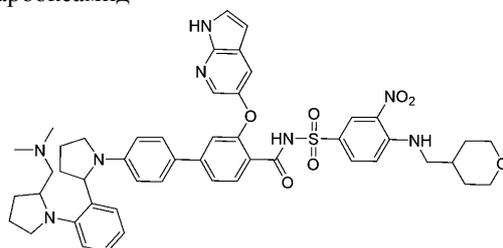
Пример А136: (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2-(2-(7-метил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из (R)-7-метил-2-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонана и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере A100.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,55 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,51-8,27 (m, 2H), 8,01-7,92 (m, 1H), 7,74-7,60 (m, 1H), 7,60-7,47 (m, 1H), 7,47-7,16 (m, 5H), 7,13-6,99 (m, 1H), 6,94-6,73 (m, 3H), 6,68-6,56 (m, 1H), 6,56-6,36 (m, 3H), 6,31 (s, 1H), 4,92-4,66 (m, 1H), 3,90-3,55 (m, 6H), 3,30-3,18 (m, 4H), 3,12-2,74 (m, 4H), 2,68-2,52 (m, 3H), 2,30-2,19 (m, 1H), 2,06-1,70 (m, 7H), 1,67-1,52 (m, 2H), 1,36-1,08 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 910,9.

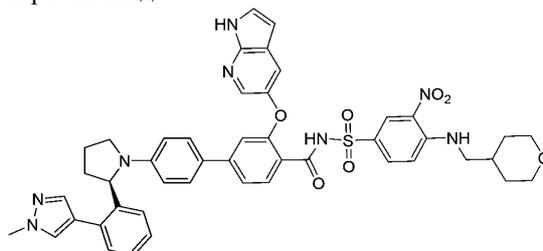
Пример A137: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(2-((диметиламино)метил)пирролидин-1-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из N,N-диметил-1-(1-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)пирролидин-2-ил)метанамина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере A100.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,56 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,47-8,28 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,76-7,63 (m, 1H), 7,61-7,50 (m, 1H), 7,47-7,14 (m, 7H), 6,96-6,80 (m, 4H), 6,47-6,24 (m, 3H), 5,05-4,85 (m, 1H), 3,97-3,76 (m, 3H), 3,70-3,54 (m, 2H), 3,40-3,33 (m, 3H), 3,31-3,19 (m, 4H), 3,07-2,93 (m, 1H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,37-2,20 (m, 4H), 2,04-1,65 (m, 9H), 1,62-1,54 (m, 2H), 1,37-1,23 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 899,0.

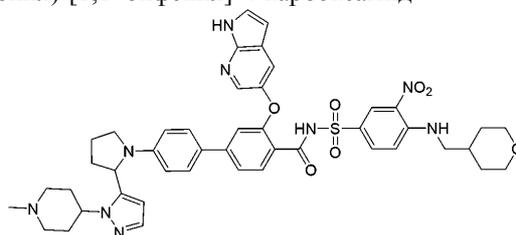
Пример A138: (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(1-метил-1H-пиразол)-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из (R)-1-метил-4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)-1H-пиразола и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере A100.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,15 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,66-8,53 (m, 2H), 8,04 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,82 (dd, $J=1,6$ Гц, 9,2 Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,39-7,10 (m, 7H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,41-6,35 (m, 1H), 6,26 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,86 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,84 (dd, $J=2,8$ Гц, 11,2 Гц, 2H), 3,77-3,68 (m, 1H), 3,29-3,25 (m, 2H), 3,14-3,06 (m, 1H), 2,46-2,32 (m, 1H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,92-1,74 (m, 2H), 1,60 (d, $J=12,4$ Гц, 2H), 1,28-1,22 (m, 2H), 1,18 (t, $J=7,6$ Гц, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 852,8.

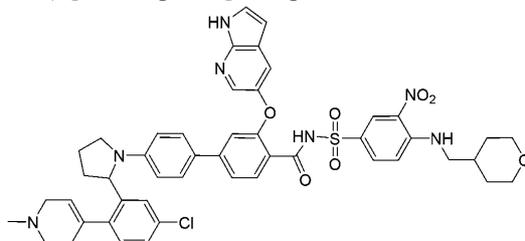
Пример A139: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-5-ил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 1-метил-4-(5-(пирролидин-2-ил)-1H-пирозол-1-ил)пиперидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере A100.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,56 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,56-8,25 (m, 2H), 8,04-7,89 (m, 1H), 7,74-7,51 (m, 2H), 7,49-7,18 (m, 6H), 6,97-6,77 (m, 2H), 6,51-6,37 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,15-4,93 (m, 1H), 4,60-4,29 (m, 1H), 3,94-3,75 (m, 2H), 3,68-3,55 (m, 1H), 3,39-3,32 (m, 2H), 3,30-3,16 (m, 5H), 3,01-2,72 (m, 2H), 2,72-2,56 (m, 3H), 2,42-1,73 (m, 9H), 1,67-1,53 (m, 2H), 1,29-1,19 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 859,9.

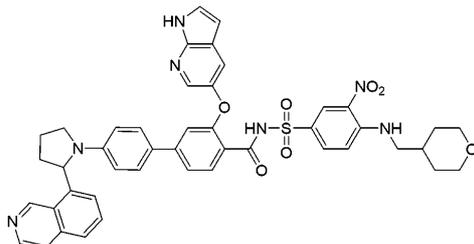
Пример A140: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(5-хлор-2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 4-(4-хлор-2-(пирролидин-2-ил)фенил)-1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере A68-R.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,55 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,46-8,29 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,73-7,51 (m, 2H), 7,48-7,10 (m, 7H), 7,04 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,89-6,78 (m, 1H), 6,46-6,26 (m, 3H), 5,71 (s, 1H), 4,85-4,68 (m, 1H), 3,92-3,72 (m, 3H), 3,31-3,19 (m, 5H), 3,18-2,81 (m, 3H), 2,39-2,23 (m, 2H), 2,07-1,92 (m, 3H), 1,92-1,73 (m, 2H), 1,70-1,52 (m, 2H), 1,34-1,22 (m, 6H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 901,9.

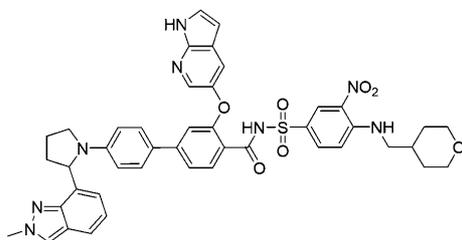
Пример A141: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(изохинолин-8-ил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 8-(пирролидин-2-ил)изохинолина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере A1.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,15 (s, 1H), 11,68 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,58-8,52 (m, 3H), 8,04 (s, 1H), 7,65-7,53 (m, 3H), 7,57-7,46 (m, 4H), 7,37-7,23 (m, 3H), 7,22-6,95 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,36-6,34 (m, 3H), 5,73 (s, 1H), 3,85-3,83 (m, 3H), 3,46-3,43 (m, 1H), 3,30-3,26 (m, 4H), 3,10-3,08 (m, 2H), 2,65-2,58 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 4H), 1,66-1,50 (m, 2H), 1,23 (s, 3H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[\text{M}+1]^+$ 823,8.

Пример A142: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-метил-2H-индазол-7-ил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

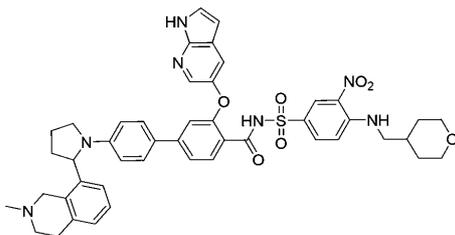


Целевое соединение получали из 2-метил-7-(пирролидин-2-ил)-2H-индазола и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере A1.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,58 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,51-8,27 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,74-7,65 (m, 1H), 7,59-7,51 (m, 1H), 7,47-7,34 (m, 2H), 7,33-7,13 (m, 5H), 7,08-6,96 (m, 2H), 6,95-6,85 (m, 2H), 6,45-6,25 (m, 3H), 5,15-4,98 (m, 1H), 3,88-3,79 (m, 2H), 3,9-3,67 (m, 1H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,32-3,19 (m, 2H), 3,13-2,77 (m, 8H), 2,67-2,53 (m, 3H), 2,47-2,38 (m, 1H), 2,07-1,94 (m, 3H), 1,93-1,73 (m, 2H), 1,66-1,52 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 870,8.

Пример A143: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-

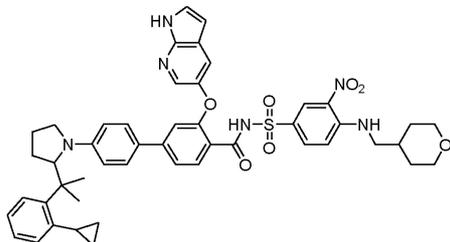
[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-метил-8-(пирролидин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А100.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,60 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,53-8,33 (m, 2H), 8,04-7,92 (m, 1H), 7,78-7,63 (m, 1H), 7,60-7,38 (m, 3H), 7,33-7,15 (m, 3H), 7,15-7,01 (m, 2H), 6,99-6,71 (m, 3H), 6,46-6,22 (m, 3H), 4,87-4,67 (m, 1H), 4,60-4,31 (m, 1H), 4,19-3,92 (m, 1H), 3,92-3,79 (m, 2H), 3,77-3,60 (m, 1H), 3,40-3,34 (m, 1H), 3,29-3,17 (m, 5H), 3,10-2,95 (m, 2H), 2,89-2,75 (m, 2H), 2,41-2,24 (m, 1H), 2,02-1,76 (m, 3H), 1,76-1,50 (m, 3H), 1,33-1,13 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, м/е) $[\text{M}+1]^+$ 841,8.

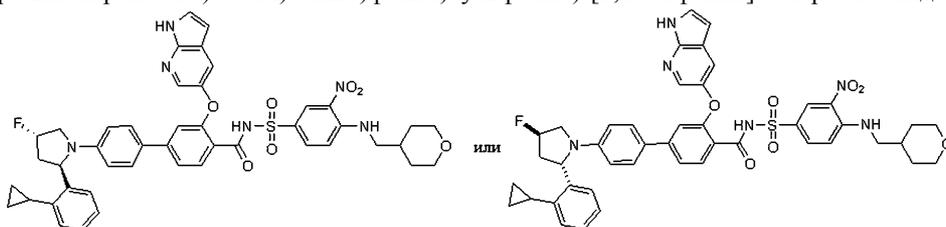
Пример А144: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2-(2-(2-циклопропилфенил)пропан-2-ил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-(2-(2-циклопропилфенил)пропан-2-ил)пирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,17 (s, 1H), 11,74 (s, 1H), 8,63-8,58 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,85 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,59-7,53 (m, 3H), 7,36-7,30 (m, 4H), 7,19-7,00 (m, 3H), 6,90 (s, 2H), 6,73-6,69 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,87-3,83 (m, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,28-3,15 (m, 3H), 2,02-1,84 (m, 2H), 1,72-1,58 (m, 5H), 1,40 (s, 6H), 1,24 (s, 4H), 0,98-0,92 (m, 4H), 0,61 (s, 1H). Масс-спектр (ИЭР) м/е $[\text{M}+1]^+$ 854,8.

Пример А145а и пример А145б: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2R,4S) или (2S,4R)-2-(2-циклопропилфенил)-4-фторпирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2S,4R) или (2R,4S)-2-(2-циклопропилфенил)-4-фторпирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Стадия 1: (E)-N-(2-циклопропилбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

К раствору 2-циклопропилбензальдегида (126,95 г, 868,39 ммоль) и 2-метилпропан-2-сульфинамида (210,89 г, 1,74 моль) в ТГФ (1300 мл) добавляли $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (396,91 г, 1,74 моль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь выливали в воду (500 мл) и фильтровали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (300 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл \times 2), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА = от 200/1 до 50/1). (E)-N-(2-циклопропилбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (190,13 г) получали в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: N-(1-(2-циклопропилфенил)бут-3-ен-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфонамид.

К раствору (E)-N-(2-циклопропилбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (190 г, 761,92 ммоль) в ДХМ (1,50 л) добавляли аллилмагнийбромид (2,28 л, 2,28 моль, 1 М) при температуре от минус 10°C до 0°C , смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl , а затем экстрагировали ДХМ (200 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при по-

ниженном давлении. Остаток промывали МТБЭ (200 мл) и фильтровали. N-(1-(2-циклопропилфенил)бут-3-ен-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфонамид (130,12 г) получали в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 0,59-0,84 (m, 2H) 0,89-1,08 (m, 2H) 1,20 (s, 9 H) 1,95-2,09 (m, 1H) 2,49 (dt, J=14,03, 8,45 Гц, 1H) 2,59-2,71 (m, 1H) 3,69 (br s, 1H) 5,11-5,26 (m, 3H) 5,70-5,86 (m, 1H) 7,03-7,12 (m, 1H) 7,15-7,25 (m, 2H) 7,32-7,41 (m, 1H).

Стадия 3: N-(1-(2-циклопропилфенил)-2-(оксиран-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфонамид.

К раствору N-(1-(2-циклопропилфенил)бут-3-ен-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфонамида (30 г, 102,93 ммоль) в ДХМ (300 мл) добавляли m-CPBA (71,05 г, 411,73 ммоль) при 0°C, смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь промывали насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (100 мл) и экстрагировали ДХМ (100 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (100 мл×2), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА = от 1/0 до 2/1). N-(1-(2-циклопропилфенил)-2-(оксиран-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфонамид (24,75 г) получали в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 0,55-0,86 (m, 2H) 0,88-1,09 (m, 2H) 1,25 (s, 2H) 1,28 (d, J=0,73 Гц, 6H) 1,86-1,96 (m, 1H) 2,11-2,25 (m, 1H) 2,40-2,64 (m, 1H) 2,73-2,87 (m, 1H) 2,94-3,12 (m, 1H) 4,66-5,15 (m, 1H) 5,37-5,54 (m, 1H) 6,98-7,10 (m, 1H) 7,16-7,26 (m, 2H) 7,30-7,64 (m, 1H) 7,94-8,12 (m, 1H).

Стадия 4: 1-(трет-бутилсульфонил)-5-(2-циклопропилфенил)пирролидин-3-ол.

К раствору N-(1-(2-циклопропилфенил)-2-(оксиран-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфонамида (24,75 г, 76,52 ммоль) в ДМФ (300 мл) добавляли K_2CO_3 (31,73 г, 229,56 ммоль) и KI (12,70 г, 76,52 ммоль), смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем выливали в лед/воду и экстрагировали ЭА (300 мл×3), сушили Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА = от 200/1 до 2/1). Получали 1-(трет-бутилсульфонил)-5-(2-циклопропилфенил)пирролидин-3-ол (20,63 г) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 0,50-0,84 (m, 2H), 0,89-1,02 (m, 2H), 1,23 (d, J=5,29 Гц, 9H), 1,84-2,02 (m, 2H), 2,28 (d, J=4,85 Гц, 1H), 2,75 (br dd, J=7,17, 5,84 Гц, 1H), 3,38 (dd, J=11,47, 6,39 Гц, 1H), 4,03 (br d, J=12,35 Гц, 1H), 4,27 (dd, J=11,36, 6,50 Гц, 1H), 4,46 - 4,61 (m, 1H), 5,85-6,12 (m, 1H), 7,05 (d, J=7,72 Гц, 1H), 7,11-7,26 (m, 2H), 7,47 (d, J=7,72 Гц, 1H).

Стадия 5: 1-(трет-бутилсульфонил)-2-(2-циклопропилфенил)-4-фторпирролидин DAST (23,47 г, 145,62 ммоль) А добавляли к раствору 1-(трет-бутилсульфонил)-5-(2-циклопропилфенил)пирролидин-3-ола (15,70 г, 48,54 ммоль) в ДХМ (200 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 30°C в течение 12 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь промывали насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (100 мл) и экстрагировали ДХМ (150 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (100 мл×2), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА = от 1/0 до 2/1). Получали 1-(трет-бутилсульфонил)-2-(2-циклопропилфенил)-4-фторпирролидин (10,21 г) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 6: 2-(2-циклопропилфенил)-4-фторпирролидин.

Смесь 1-(трет-бутилсульфонил)-2-(2-циклопропилфенил)-4-фторпирролидина (10,21 г, 31,37 ммоль) в ТФУ (80 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь концентрировали для удаления ТФУ в вакууме. Значение pH остатка доводили до приблизительно 10 насыщенным водным раствором Na_2CO_3 и экстрагировали ЭА (150 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (100 мл×2), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Получали 2-(2-циклопропилфенил)-4-фторпирролидин (5,23 г) в виде желтого масла. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 0,59-0,81 (m, 2H), 0,89-1,03 (m, 2H), 1,66-2,13 (m, 4H), 2,50-2,74 (m, 1H), 3,27-3,61 (m, 2H), 4,61-5,12 (m, 1H), 5,20-5,45 (m, 1H), 6,95-7,09 (m, 1H), 7,14-7,25 (m, 2H), 7,53 (d, J=7,02 Гц, 1H).

Стадия 7: 1-(4-бромфенил)-2-(2-циклопропилфенил)-4-фторпирролидин.

К раствору 2-(2-циклопропилфенил)-4-фторпирролидина (1,6 г, 7,8 ммоль) и 1-бром-4-иодбензола (6,6 г, 23,4 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли t-BuOK (2,62 г, 23,4 ммоль), BINAP (968 мг, 1,56 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (712 г, 780 мкмоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ТСХ (элюент: ПЭ/ЭА=10/1) с получением более быстрого изомера в виде 1-(4-бромфенил)-2-(2-циклопропилфенил)-4-транс-фторпирролидина, а затем получали более медленный изомер в виде 1-(4-бромфенил)-2-(2-циклопропилфенил)-4-цис-фторпирролидина.

1-(4-Бромфенил)-2-(2-циклопропилфенил)-4-транс-фторпирролидин затем разделяли с помощью СКХ (прибор: Thar SFC350 для препаративной СКХ, колонка: Chiralpak AD, внутренний диаметр 250×50 мм, 10 мкм, Подвижная фаза: А для CO_2 и В для MeOH, Градиент: В%=30%, Скорость потока: 200 г/мин,

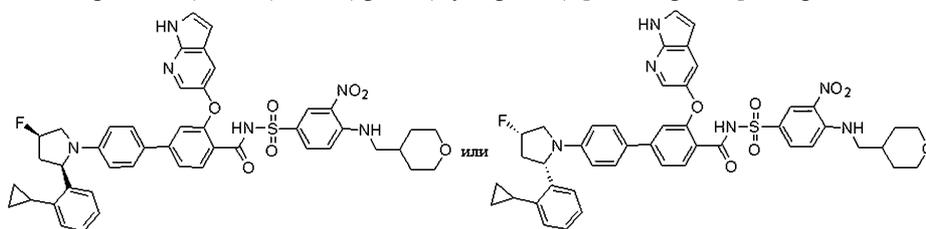
Длина волны: 220 нм, Температура колонки: 40°C, Противодавление в системе: 100 бар (10 МПа) с получением двух изомеров.

С более быстрым изомером в СКХ (время удерживания: 1,0 мин) в качестве исходного материала, получали 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2R,4S) или (2S,4R)-2-(2-циклопропилфенил)-4-фторпирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид, как в примере А145а, в соответствии со способом, описанным в примере А1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,18 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,70-8,44 (m, 2H), 8,10-7,98 (m, 1H), 7,87-7,77 (m, 1H), 7,64-7,47 (m, 3H), 7,39-6,97 (m, 8H), 6,90 (s, 1H), 6,46-6,31 (m, 3H), 5,56-5,28 (m, 2H), 4,15-3,98 (m, 1H), 3,91-3,66 (m, 3H), 3,29-3,20 (m, 4H), 3,07-2,81 (m, 3H), 2,11-1,82 (m, 3H), 1,67-1,55 (m, 2H), 1,10-0,88 (m, 2H), 0,80-0,65 (m, 2H). Масс-спектр (ПЭР, m/e) [M+1]⁺ 830,7.

С более медленным изомером в СКХ (время удерживания: 1,4 мин) в качестве исходного материала, получали 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2S,4R) или (2R,4S)-2-(2-циклопропилфенил)-4-фторпирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид, как в примере А145b, в соответствии со способом, описанным в примере А1. Масс-спектр (ПЭР, m/e) [M+1]⁺ 830,7.

Пример А145с и пример А145d: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2R,4R) или (2S,4S)-2-(2-циклопропилфенил)-4-фторпирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2S,4S) или (2R,4R)-2-(2-циклопропилфенил)-4-фторпирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



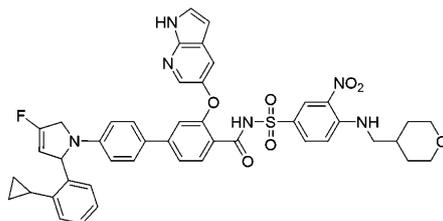
1-(4-бромфенил)-2-(2-циклопропилфенил)-4-цис-фторпирролидин разделяли с помощью СКХ (прибор: Thar SFC350 для препаративной СКХ, колонка: Chiralcel OD, внутренний диаметр 250×50 мм, 10 мкм, Подвижная фаза: А для СО₂ и В для MeOH, градиент: V%=35%, скорость потока: 200 г/мин, длина волны: 220 нм, температура колонки: 40°C, противодавление в системе: 100 бар (10 МПа) с получением двух изомеров.

С более быстрым изомером в СКХ (время удерживания: 1,6 мин) в качестве исходного материала получали 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2R,4R) или (2S,4S)-2-(2-циклопропилфенил)-4-фторпирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид, как в примере А145с, в соответствии со способом, описанным в примере А1.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,18 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,34 (t, J=8,6 Гц, 3H), 7,13-7,09 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 6,41-6,38 (m, 3H), 5,55 (s, 0,5H), 5,41 (s, 0,5H), 5,27 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,01-3,97 (m, 1H), 3,86-3,81 (m, 2H), 3,78-3,65 (m, 1H), 3,31-3,22 (m, 5H), 2,26-2,15 (m, 1H), 2,01-1,98 (m, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,62-1,58 (m, 2H), 1,24 (s, 2H), 1,03-0,92 (m, 2H), 0,81-0,74 (m, 1H), 0,72-0,68 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 830,8.

С более медленным изомером в СКХ (время удерживания: 1,8 мин) в качестве исходного материала получали 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2S,4S) или (2R,4R)-2-(2-циклопропилфенил)-4-фторпирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид, как в примере А145d, в соответствии со способом, описанным в примере А1. Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 830,8.

Пример А146: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2R,4R) или (2S,4S)-2-(2-циклопропилфенил)-4-фтор-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

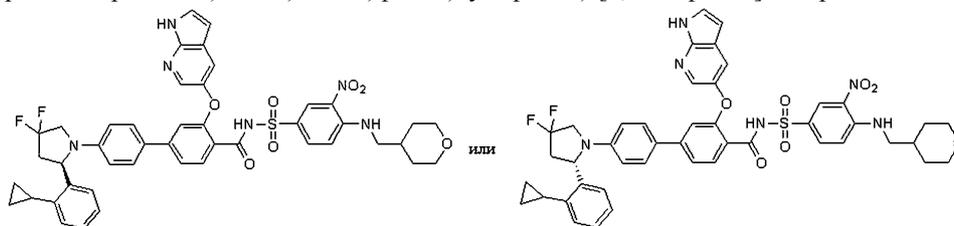


Целевое соединение получали из 2-(2-циклопропилфенил)-4-фтор-2,5-дигидро-1H-пиррола и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,19 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,61-8,56 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,8

Гц, 1H), 7,52-7,46 (m, 3H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,14-7,05 (m, 4H), 6,91 (s, 1H), 6,39 (d, J=8,1 Гц, 3H), 5,95 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,58 (d, J=13,3 Гц, 1H), 4,34 (d, J=13,3 Гц, 1H), 3,84 (d, J=8,5 Гц, 2H), 3,29-3,22 (m, 4H), 2,98 (s, 1H), 2,13 (s, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,60 (d, J=12,1 Гц, 2H), 1,04-0,91 (m, 2H), 0,82-0,68 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 828,7.

Пример А147а и пример А147б: (R или S)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)-4,4-дифторпирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид и (S или R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)-4,4-дифторпирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Стадия 1: 1-(трет-бутилсульфонил)-5-(2-циклопропилфенил)пирролидин-3-он.

К смеси 1-(трет-бутилсульфонил)-5-(2-циклопропилфенил)пирролидин-3-ола (6,5 г, 20,1 ммоль) в ДХМ (70 мл) добавляли NaHCO₃ (1,69 г, 20,1 мкмоль) и DMP (17,1 г, 40,19 ммоль) при 0°C, смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Смесь выливали в насыщенный водн. NaHCO₃, а затем экстрагировали ЭА (100 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (200 мл), сушили Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА = от 20:1 до 1:1) с получением 1-(трет-бутилсульфонил)-5-(2-циклопропилфенил)пирролидин-3-она (5 г, выход 77,5%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 1-(трет-бутилсульфонил)-2-(2-циклопропилфенил)-4,4-дифторпирролидин.

К смеси 1-(трет-бутилсульфонил)-5-(2-циклопропилфенил)пирролидин-3-она (5 г, 15,56 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли DAST (7,52 г, мг, 46,6 ммоль) при 0°C, смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Смесь добавляли к насыщенному водн. Na₂CO₃ и экстрагировали ДХМ (100 мл×3), объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (100 мл), сушили Na₂SO₄, концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА = от 100/1 до 5/1) с получением 1-(трет-бутилсульфонил)-2-(2-циклопропилфенил)-4,4-дифторпирролидина (4 г) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: 2-(2-циклопропилфенил)-4,4-дифторпирролидин.

К смеси 1-(трет-бутилсульфонил)-2-(2-циклопропилфенил)-4,4-дифторпирролидина (3,5 г, 10,15 ммоль) в ТФУ (30 мл), смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Насыщенным водн. Na₂CO₃ доводили значение pH до приблизительно 11, водную фазу экстрагировали ЭА (50 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (50 мл), сушили Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением 2-(2-циклопропилфенил)-4,4-дифторпирролидина (1,8 г, неочищенный) в виде желтого масла.

Стадия 4: 1-(4-бромфенил)-2-(2-циклопропилфенил)-4,4-дифторпирролидин.

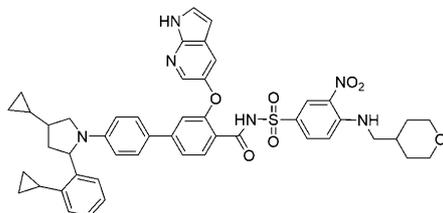
К смеси 2-(2-циклопропилфенил)-4,4-дифторпирролидина (2 г, 8,96 ммоль) и 1-бром-4-иодбензола (7,6 г, 26,87 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли t-BuOK (3,02 г, 26,87 ммоль), BINAP (1,12 г, 1,79 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (820 мг, 895 мкмоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА = от 100/1 до 20/1). Неочищенный продукт отделяли и очищали с помощью преп-СКХ (прибор: Thar SFC80, колонка: Chiralcel OJ, внутренний диаметр 250 × 25 мм, 10 мкм, Подвижная фаза: А для CO₂ и В для EtOH, градиент: В=30%, скорость потока: 65 г/мин, противодавление: 100 бар (10 МПа), температура колонки: 40°C) с получением (R или S)-1-(4-бромфенил)-2-(2-циклопропилфенил)-4,4-дифторпирролидина (360 мг) в виде более быстрого изомера (время удерживания: 2,9 мин) и (S или R)-1-(4-бромфенил)-2-(2-циклопропилфенил)-4,4-дифторпирролидина (330 мг) в качестве более медленного изомера (время удерживания: 3,1 мин).

С более быстрым изомером в СКХ (время удерживания: 2,9 мин) (R или S)-1-(4-бромфенил)-2-(2-циклопропилфенил)-4,4-дифторпирролидином в качестве исходного материала получали (R или S)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)-4,4-дифторпирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид, как в примере А147а.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ м.д.: 12,21 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,04 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,83 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,59 (d, J=2,4 Гц, 3H), 7,54 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,34 (t, J=8,1 Гц, 3H), 7,14-7,12 (m, 2H), 7,05-7,01 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 6,45-6,34 (m, 3H), 5,47-5,45 (m, 1H), 4,26 - 4,13 (m, 1H), 3,98-3,80 (m, 3H), 3,30-3,21 (m, 5H), 2,33 (s, 1H), 2,04-2,00 (m, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,61-1,59 (m, 2H), 1,28-1,25 (m,

2H), 1,05-0,92 (m, 2H), 0,82-0,68 (m, 2H). МС (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 848,7. С более медленным изомером в СКХ (время удерживания: 3,1 мин) (S или R)-1-(4-бромфенил)-2-(2-циклопропилфенил)-4,4-дифторпирролидином в качестве исходного материала получали (S или R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)-4,4-дифторпирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид, как в примере А147b. Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 848,7.

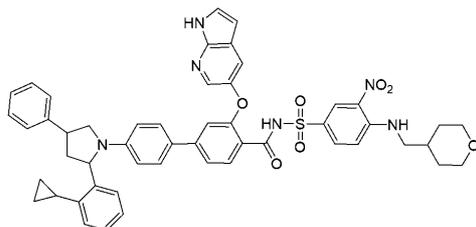
Пример А148: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(4-циклопропил-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 4-циклопропил-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

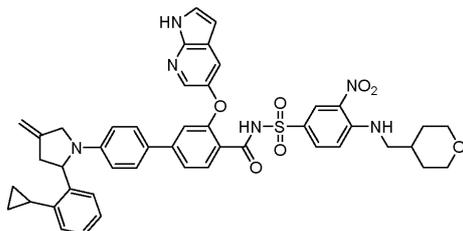
¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,15 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,59-8,57 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,82 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,36-7,22 (m, 3H), 7,12 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,09-6,95 (m, 4H), 6,89 (s, 1H), 6,41-6,30 (m, 3H), 5,17-5,13 (m, 1H), 3,84 (d, J=8,5 Гц, 2H), 3,70-3,68 (m, 1H), 3,53-3,51 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 4H), 2,79-2,70 (m, 1H), 2,09-2,07 (m, 2H), 1,89-1,87 (m, 1H), 1,72-1,70 (m, 1H), 1,60-1,58 (m, 3H), 1,28-1,26 (m, 2H), 0,96 (s, 2H), 0,76 (s, 2H), 0,45-0,33 (m, 2H), 0,17-0,13 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 852,8.

Пример А149: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)-4-фенилпирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-(2-циклопропилфенил)-4-фенилпирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1. Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 888,8.

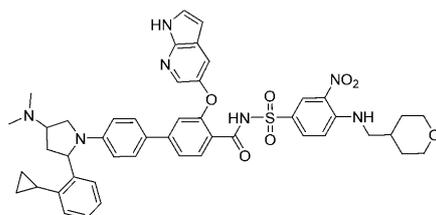
Пример А150: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)-4-метиленилпирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-(2-циклопропилфенил)-4-метиленилпирролидина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,16 (s, 1H), 11,65 (br, 1H), 8,54-8,52 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,83-7,75 (m, 1H), 7,55 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,33 (d, J=8,0 Гц, 3H), 7,10-6,90 (m, 6H), 6,72 (s, 1H), 6,35-6,28 (m, 3H), 5,45 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,22-4,15 (m, 2H), 3,85 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,33-3,20 (m, 5H), 2,09-1,76 (m, 4H), 1,62 (d, J=13,2 Гц, 2H), 1,05-0,95 (m, 2H), 0,76-0,68 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 824,8.

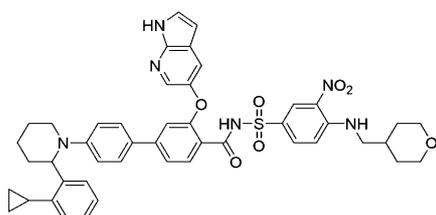
Пример А151: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)-4-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 5-(2-циклопропилфенил)-N,N-диметилпирролидин-3-амина и 1-бром-4-иодбензола в соответствии со способом, описанным в примере А1.

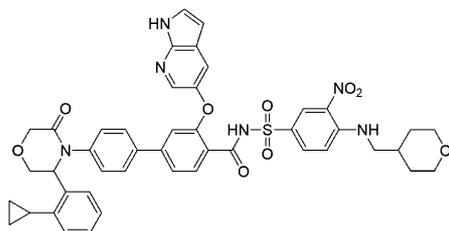
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 11,55 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,45-8,28 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,74-7,61 (m, 1H), 7,60-7,52 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,39-7,31 (m, 1H), 7,31-7,12 (m, 5H), 7,06-6,94 (m, 2H), 6,94-6,77 (m, 2H), 6,44-6,23 (m, 3H), 5,18-4,98 (m, 1H), 3,93-3,64 (m, 4H), 3,31-3,12 (m, 5H), 3,10-2,75 (m, 3H), 2,70-2,53 (m, 6H), 2,45-2,36 (m, 2H), 2,19-1,93 (m, 3H), 1,90-1,72 (m, 3H), 1,66-1,53 (m, 2H), 1,26-1,21 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 855,8.

Пример А152: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пиперидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 1-(4-бромфенил)-2-(2-циклопропилфенил)пиперидина в соответствии со способом, описанным в примере А1. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 827,8.

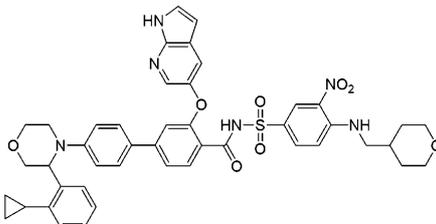
Пример А153: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(3-(2-циклопропилфенил)-5-оксоморфолино)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 4-(4-бромфенил)-5-(2-циклопропилфенил)морфолин-3-она в соответствии со способом, описанным в примере А1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 12,41 (s, 1H), 11,72 (s, 1H), 8,60-8,50 (m, 2H), 8,03 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,52-7,45 (m, 3H), 7,45-7,34 (m, 4H), 7,20-7,05 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,48 (d, $J=16,7$ Гц, 1H), 4,37-4,22 (m, 2H), 3,92 (d, $J=9,4$ Гц, 1H), 3,84 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,30-3,20 (m, 3H), 2,69 (s, 4H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,59 (d, $J=12,8$ Гц, 2H), 0,90-0,85 (m, 2H), 0,62-0,58 (m, 1H), 0,40-0,32 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 842,8.

Пример А154: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(3-(2-циклопропилфенил)морфолино)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Стадия 1: трет-бутил 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(3-(2-циклопропилфенил)-5-оксоморфолино)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат.

Смесь 4-(4-бромфенил)-5-(2-циклопропилфенил)морфолин-3-она (300 мг, 0,806 ммоль), трет-бутил 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (422 мг, 0,968 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (58 мг, 0,08 ммоль), Cs_2CO_3 (523 мг, 1,612 ммоль) в диоксане (10 мл) нагревали до 100°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент:

ЭА/ПЭ=1/1) с получением 260 мг трет-бутил-3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-(3-(2-циклопропилфенил)-5-оксоморфолино)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в виде желтого масла. Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 610,9.

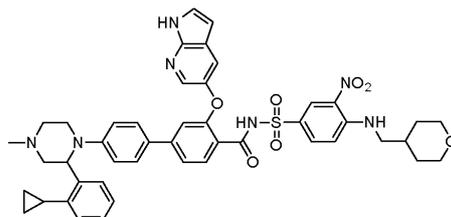
Стадия 2: трет-бутил 3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-(3-(2-циклопропилфенил)-морфолино)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-(3-(2-циклопропилфенил)-5-оксоморфолино)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (100 мг, 0,167 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли ВН₃-SMe₂ (2 н., 1 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч реакционную смесь гасили водн. кислотой НСl (1 н., 5 мл), а затем экстрагировали ЭА (5 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ЭА/ПЭ=1/1) с получением 60 мг трет-бутил-3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-(3-(2-циклопропилфенил)морфолино)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (выход: 61,2%). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 587,9.

Целевое соединение затем получали из трет-бутил 3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-(3-(2-циклопропилфенил)морфолино)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере А1.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,28 (s, 1H), 11,72 (s, 1H), 8,64-8,53 (m, 2H), 8,04 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,82 (dd, J=9,1, 1,8 Гц, 1H), 7,60-7,47 (m, 3H), 7,40-7,30 (m, 3H), 7,18 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,12 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,98-6,90 (m, 3H), 6,87 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,41-6,34 (m, 1H), 4,90-4,80 (m, 1H), 4,01-3,78 (m, 4H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,55-3,50 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 4H), 3,20-3,06 (m, 1H), 2,25-2,10 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,59 (d, J=11,7 Гц, 2H), 1,33-1,18 (m, 2H), 1,05-0,89 (m, 2H), 0,79-0,63 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 828,8.

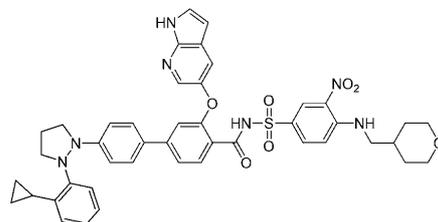
Пример А155: 3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)-4-метилпиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 1-(4-бромфенил)-2-(2-циклопропилфенил)-4-метилпиперазина в соответствии со способом, описанным в примере А1.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,32 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,54 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,35 (d, J=8,4 Гц, 3H), 7,26 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,11-7,04 (m, 2H), 7,03-6,88 (m, 5H), 6,36 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 3,84 (d, J=8,3 Гц, 2H), 3,76-3,66 (m, 1H), 3,57-3,49 (m, 1H), 3,29-3,20 (m, 5H), 3,08-2,93 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,23-2,16 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H), 1,59 (d, J=12,3 Гц, 2H), 1,09-0,96 (m, 3H), 0,87-0,81 (m, 2H), 0,68-0,62 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 841,9.

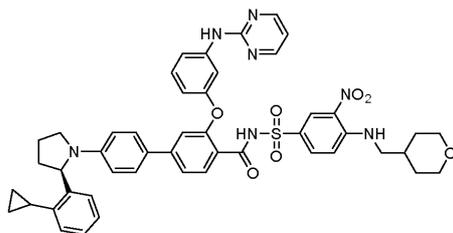
Пример А156: 3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пиперазидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 1-(4-бромфенил)-2-(2-циклопропилфенил)пиперазина в соответствии со способом, описанным в примере А1.

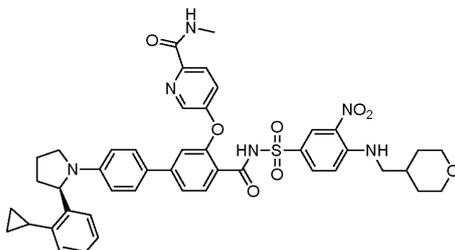
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,20 (s, 0,5H), 11,59 (s, 1H), 9,70 (s, 0,5H), 8,55-8,31 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,79-7,63 (m, 1H), 7,79-7,63 (m, 1H), 7,48-7,52 (m, 6H), 7,00-6,86 (m, 2H), 6,83-6,71 (m, 4H), 6,54-6,45 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,90-3,78 (m, 4H), 3,12-3,02 (m, 3H), 2,05-2,01 (m, 4H), 1,90-1,82 (m, 3H), 1,66-1,56 (m, 3H), 1,50-1,41 (m, 2H), 0,87-0,84 (m, 2H), 0,54-0,46 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 813,8.

Пример А157: (R)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пиперазидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-3-(3-(пиримидин-2-иламино)фенокси)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



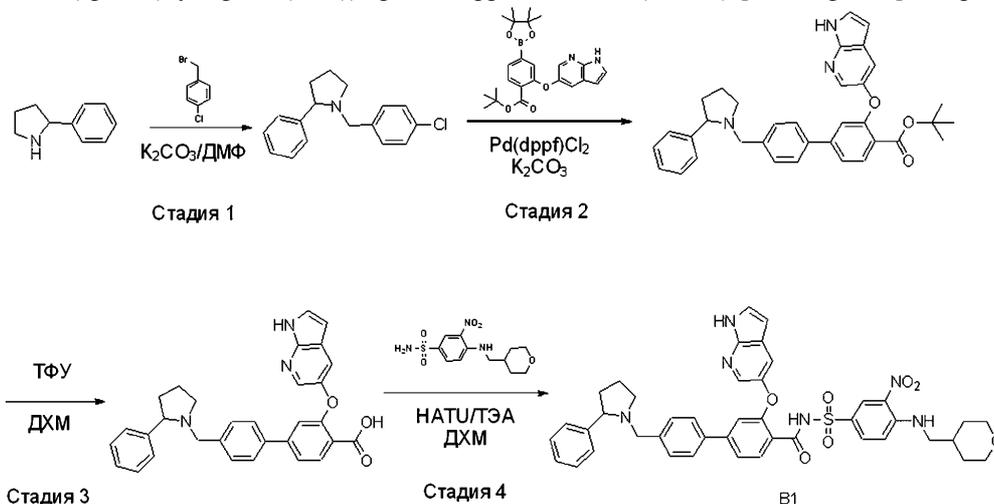
Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере А1, путем замены 2-фенилпирролидина на (R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и замены трет-бутил 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата на метил-2-(3-(пиримидин-2-иламино)фенокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 865,8.

Пример А158: (R)-5-((4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-4-(((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)карбамоил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)окси)-N-метилпиколинамид

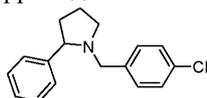


Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере А1, путем замены 2-фенилпирролидина на (R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и замены трет-бутил 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата на метил-2-((6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)окси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 830,8.

Пример В1: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-((2-фенилпирролидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



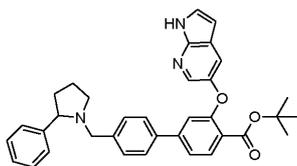
Стадия 1: 1-(4-хлорбензил)-2-фенилпирролидин



Смесь 2-фенилпирролидина (450 мг, 3 ммоль), 1-(бромметил)-4-хлорбензола (678 мг, 3,3 ммоль) и K_2CO_3 (828 мг, 6 ммоль) в ДМФ (10 мл) нагревали до 50°C и перемешивали в течение 2 ч. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток разбавляли ДХМ, промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме, затем неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА = от 2/1 до 1/1) с получением бесцветного масла (670 мг).

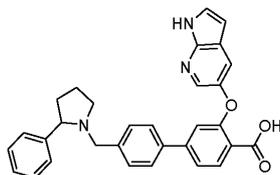
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 7,46 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,34 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,25-7,20 (m, 5H), 3,80 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,35 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,08-2,99 (m, 2H), 2,21-2,14 (m, 2H), 1,91-1,70 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 272,1.

Стадия 2: трет-бутил 3-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2-фенилпирролидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат



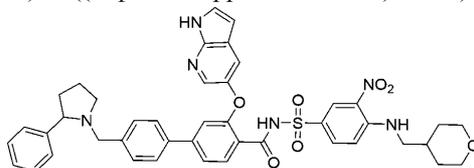
Смесь 1-(4-хлорбензил)-2-фенилпирролидина (670 мг, 2,5 ммоль), трет-бутил 2-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (1,2 г, 2,75 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметанового комплекса (183 мг, 0,25 ммоль), K_2CO_3 (863 мг, 6,25 ммоль) в растворе 1,4-диоксана (20 мл) и воды (10 мл) нагревали до 90°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ЭА/ПЭ=1/1) с получением продукта (211 мг) в виде красного масла. Масс-спектр (ИЭР, *m/e*) $[M+1]^+$ 546,2.

Стадия 3: 3-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2-фенилпирролидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота



К раствору трет-бутил 3-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2-фенилпирролидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (200 мг, 0,37 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ДХМ/MeOH=10/1) с получением продукта (170 мг) в виде серого твердого вещества. Масс-спектр (ИЭР, *m/e*) $[M+1]^+$ 490,1.

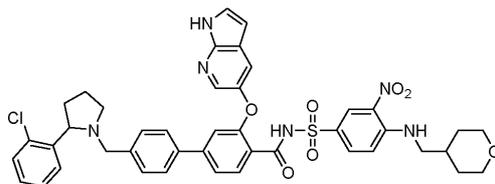
Стадия 4: 3-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-((2-фенилпирролидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Смесь 3-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2-фенилпирролидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (170 мг, 0,35 ммоль), триэтиламина (106 мг, 1,05 ммоль), 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилуриония гексафторфосфата (201 мг, 0,53 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. К полученной реакционной смеси добавляли 3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид (167 мг, 0,53 ммоль) и ДМАП (5 мг, 0,04 ммоль), а затем перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь экстрагировали ДХМ (30 мл) и водой (30 мл). Органический слой концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ДХМ/MeOH = от 20/1 до 10/1) с получением неочищенного продукта, который затем очищали с помощью преп-ВЭЖХ с получением продукта (14,28 мг).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 12,41 (br, 1H), 11,67 (br, 1H), 8,51 (br, 2H), 8,04 (m, 1H), 7,79 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,42-7,27 (m, 12H), 6,99 (m, 2H), 6,37 (m, 1H), 3,85 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,28-3,23 (m, 6H), 3,10-2,96 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,61 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 1,45 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, *m/e*) $[M+1]^+$ 787,2.

Пример В2: 3-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2-(2-хлорфенил)пирролидин-1-ил)метил)-*N*-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

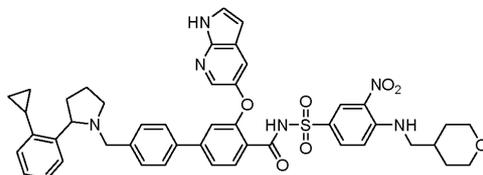


Целевое соединение получали из 2-(2-хлорфенил)пирролидина и 1-(бромметил)-4-хлорбензола в соответствии со способом, описанным в примере В1.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 12,30 (br, 1H), 11,73 (br, 1H), 8,60-8,58 (m, 2H), 8,09 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 7,64-7,59 (m, 2H), 7,53-7,43 (m, 4H), 7,39-7,31 (m,

4H), 7,23 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,14 (d, J=12,0 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,41 (m, 1H), 3,86 (m, 3H), 3,69 (m, 1H), 3,28-3,23 (m, 4H), 3,01 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 1,87-1,76 (m, 3H), 1,61-1,58 (m, 2H), 1,46 (m, 1H), 1,30-1,21 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 821,1.

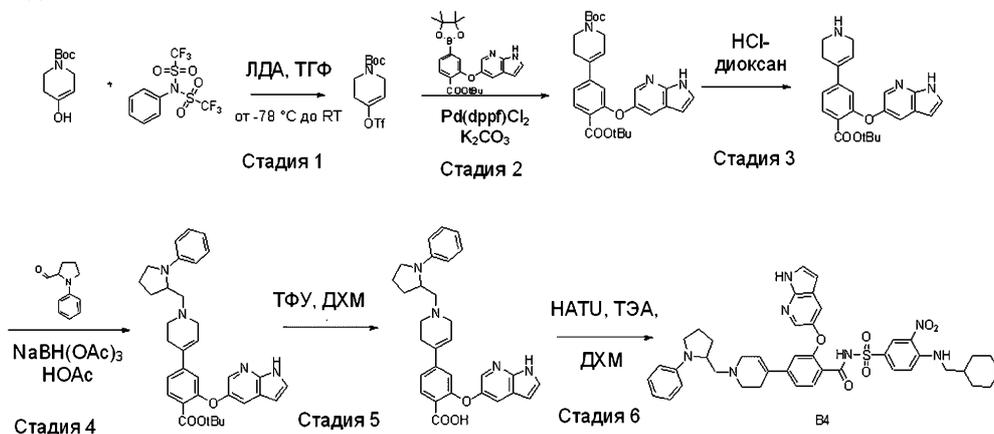
Пример В3: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



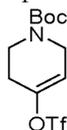
Целевое соединение получали из 2-(2-циклопропилфенил)пирролидина и 1-(бромметил)-4-хлорбензола в соответствии со способом, описанным в примере В1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,36 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,69-7,56 (m, 3H), 7,56-7,38 (m, 4H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,14 (m, 3H), 7,03-6,90 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 3,90-3,87 (m, 3H), 3,29-3,21 (m, 5H), 3,05-3,01 (m, 1H), 2,15-2,01 (m, 3H), 1,87-1,77 (m, 4H), 1,60 (d, J=12,0 Гц, 3H), 1,33-1,17 (m, 3H), 0,89 (t, J=12,0 Гц, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 827,2.

Пример В4: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4-(1-((1-фенилпирролидин-2-ил)метил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бензамид

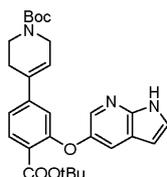


Стадия 1: трет-бутил 4-(((трифторметил)сульфонил)окси)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



ЛДА (15 мл, 2M в гексане) по каплям добавляли к раствору трет-бутилового эфира 4-оксопиперидин-1-карбоновой кислоты (5 г, 25 ммоль) в ТГФ (40 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C, а затем добавляли 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамид (10,1 г, 27,5 ммоль). Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, и экстракты промывали водой. Органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали, выпаривали и очищали хроматографией на колонке с оксидом алюминия с получением трет-бутилового эфира 4-трифторметансульфонилокси-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоновой кислоты (5 г).

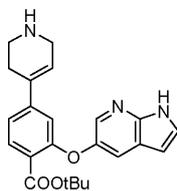
Стадия 2: трет-бутил 4-(3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(трет-бутоксикарбонил)фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



В атмосфере азота смесь трет-бутил 4-(((трифторметил)сульфонил)окси)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (331 мг, 1 ммоль), трет-бутил 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (523 мг, 1,2 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (73 мг, 0,1 ммоль) и K₂CO₃ (276 мг, 0,2 ммоль) в 1,4-диоксане/H₂O (25 мл/5 мл) нагревали до 90°C при перемешивании в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, смесь промывали водой,

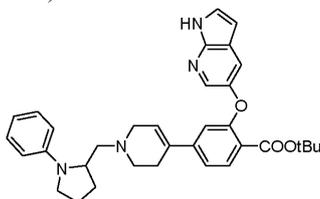
солевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 . Органические слои концентрировали и очищали колоночной хроматографией с применением 10-50% ЭА/ПЭ в качестве элюента с получением трет-бутил 4-(3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(трет-бутоксикарбонил)фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 492,2.

Стадия 3: трет-бутил 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бензоат



К раствору трет-бутил 4-(3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(трет-бутоксикарбонил)фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (246 мг, 0,5 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли HCl-диоксан (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре, смесь подщелачивали насыщ. раствором NaHCO_3 в H_2O (10 мл), затем экстрагировали ЭА. Затем органический слой концентрировали с получением трет-бутил 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бензоата (190 мг) в виде бесцветного масла. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 392,1.

Стадия 4: трет-бутил 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(1-((1-фенилпирролидин-2-ил)метил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бензоат

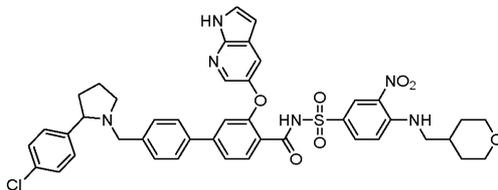


Смесь 1-фенилпирролидин-2-карбальдегида и трет-бутил 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бензоата в ДХМ (25 мл) перемешивали в течение 0,5 ч, затем добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. Реакционную смесь непрерывно перемешивали в течение 3 ч, затем удаляли растворитель и остаток очищали хроматографией с получением трет-бутил 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(1-((1-фенилпирролидин-2-ил)метил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бензоата (80 мг) в виде бесцветного масла. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 551,2.

Затем, в соответствии со способом, описанным в примере В1, продолжали гидролиз на стадии 5 и конденсацию полученной 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(1-((1-фенилпирролидин-2-ил)метил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бензойной кислоты и 3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида на стадии 6 с получением продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 12,22 (s, 1H), 11,66 (s, 1H), 8,49 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62-7,37 (m, 3H), 7,23 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,14 (t, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,57 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 6,37 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,84 (d, $J=8,7$ Гц, 3H), 3,30-3,23 (m, 7H), 3,08-3,01 (m, 2H), 2,44-2,37 (m, 1H), 2,08-1,76 (m, 6H), 1,60 (d, $J=12,2$ Гц, 2H), 1,28-1,21 (m, 5H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 792,2.

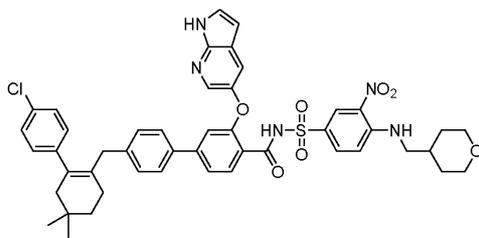
Пример В5: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2-(4-хлорфенил)пирролидин-1-ил)метил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



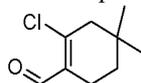
Целевое соединение получали из 2-(4-хлорфенил)пирролидина и 1-(бромметил)-4-хлорбензола в соответствии со способом, описанным в примере В1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 12,34 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,81 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,59-7,63 (m, 2H), 7,37-7,50 (m, 8H), 7,27-7,34 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 3,85 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 3,64 (s, 1H), 3,29-3,23 (m, 4H), 2,97 (s, 2H), 2,18 (s, 2H), 1,95-2,04 (m, 1H), 1,77-1,87 (m, 4H), 1,60 (d, $J=11,7$ Гц, 2H), 1,26 (s, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 821,1.

Пример В6: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((4'-хлор-5,5-диметил-3,4,5,6-тетрагидро[1,1'-бифенил]-2-ил)метил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

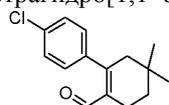


Стадия 1: 2-хлор-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-карбальдегид



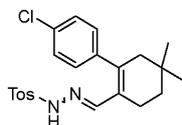
К смеси ДМФ (70 мл) и ДХМ (600 мл) по каплям добавляли POCl_3 (80 мл) при -10°C . Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Затем добавляли 3,3-диметилциклогексан-1-он (110 мл). Смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Смесь подщелачивали насыщ. раствором NaHCO_3 в воде и разделяли. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , концентрировали с получением продукта 130 г в виде желтого масла.

Стадия 2: 4'-хлор-5,5-диметил-3,4,5,6-тетрагидро[1,1'-бифенил]-2-карбальдегид



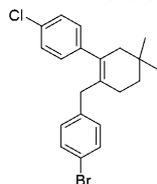
К раствору 2-хлор-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-карбальдегида (17,1 г, 100 ммоль) и (4-хлорфенил)бороновой кислоты (17,2 г, 110 ммоль) в толуоле (150 мл) и H_2O (15 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3,45 г, 3 ммоль), K_2CO_3 (28 г, 200 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч под защитой азота. Смесь фильтровали. Затем фильтрат промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ЭА/ПЭ=1/20) с получением продукта (18 г) в виде желтого масла.

Стадия 3: N'-((4'-хлор-5,5-диметил-3,4,5,6-тетрагидро[1,1'-бифенил]-2-ил)метил)-4-метилбензолсульфоногидразид



К раствору 4'-хлор-5,5-диметил-3,4,5,6-тетрагидро[1,1'-бифенил]-2-карбальдегида (3 г, 12,06 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляли 4-метилбензолсульфоногидразид (2,695 г, 14,47 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали. Остаток растворяли в ДХМ (200 мл), затем промывали солевым раствором (200 мл \times 2), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ЭА/ПЭ=1/10) с получением продукта (4,6 г, 91,5%) в виде желтого твердого вещества. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 417,1.

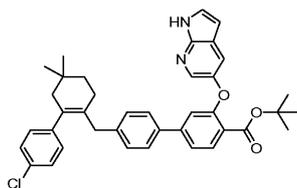
Стадия 4: 6-(4-бромбензил)-4'-хлор-3,3-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-1,1'-бифенил



К раствору N'-((4'-хлор-5,5-диметил-3,4,5,6-тетрагидро[1,1'-бифенил]-2-ил)метил)-4-метилбензолсульфоногидразида (2 г, 4,8 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляли (4-бромфенил)бороновую кислоту (1,445 г, 7,2 ммоль) и K_2CO_3 (1,325 г, 9,6 ммоль). Смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере азота. Смесь разбавляли ДХМ (200 мл), промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ЭА/ПЭ=1/100) с получением продукта (1,65 г, 88,2%) в виде прозрачного масла.

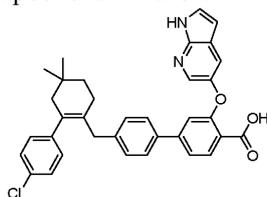
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 7,45 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,39 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,18 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,02 (d, J=8,2 Гц, 2H), 3,18 (s, 2H), 2,04 (s, 2H), 1,90 (t, J=5,8 Гц, 2H), 1,36 (t, J=5,8 Гц, 2H), 0,93 (s, 6H).

Стадия 5: трет-бутил 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((4'-хлор-5,5-диметил-3,4,5,6-тетрагидро[1,1'-бифенил]-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат



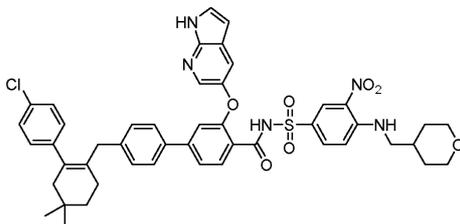
К раствору 6-(4-бромбензил)-4'-хлор-3,3-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-1,1'-бифенила (200 мг, 0,513 ммоль) и трет-бутил 2-((1H-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4-(3,3,4,4-тетраметилборолан-1-ил)бензоата (291 мг, 0,67 ммоль) в толуоле (30 мл) и H₂O (2 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (118,5 мг, 0,103 ммоль) и K₂CO₃ (106,2 мг, 0,77 ммоль). Смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере азота. Смесь промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ЭА/ПЭ=1/2) с получением продукта (60 мг) в виде желтого твердого вещества. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 619,2.

Стадия 6: 3-((1H-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-((4'-хлор-5,5-диметил-3,4,5,6-тетрагидро[1,1'-бифенил]-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота



К раствору трет-бутил 3-((1H-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-((4'-хлор-5,5-диметил-3,4,5,6-тетрагидро[1,1'-бифенил]-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (60 мг, 0,097 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли ТФУ (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: MeOH/ДХМ=1/30) с получением продукта (31 мг) в виде коричневого твердого вещества. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 563,1.

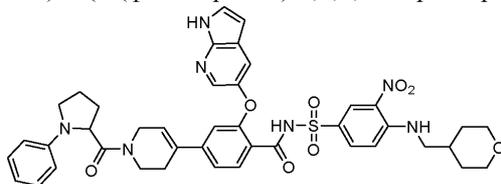
Стадия 7: 3-((1H-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-((4'-хлор-5,5-диметил-3,4,5,6-тетрагидро[1,1'-бифенил]-2-ил)метил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



К раствору 3-((1H-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-((4'-хлор-5,5-диметил-3,4,5,6-тетрагидро[1,1'-бифенил]-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (30 мг, 0,0533 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли НАТУ (30,4 мг, 0,08 ммоль) и триэтиламин (27 мг, 0,267 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем к смеси добавляли 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид (33,6 мг, 0,107 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ЭА/ПЭ=1/1, затем MeOH/ДХМ=1/10) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт дополнительно очищали препаративной ТСХ (MeOH/ДХМ=1/20) с получением продукта (1,79 мг, 3,9%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 12,35 (s, 1H), 11,73 (s, 1H), 8,68-8,50 (m, 2H), 8,10-8,02 (m, 1H), 7,84 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,67-7,56 (m, 2H), 7,56-7,48 (m, 1H), 7,43 (d, J=8,0 Гц, 3H), 7,37 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,17 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,10 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,41-5,21 (m, 1H), 3,85 (d, J=8,5 Гц, 2H), 3,28-3,15 (m, 6H), 2,07-1,94 (m, 4H), 1,94-1,79 (m, 3H), 1,67-1,54 (m, 2H), 1,38-1,31 (m, 2H), 0,91 (s, 6H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 860,1.

Пример В8: 2-((1H-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4-(1-(фенилпропил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бензамид

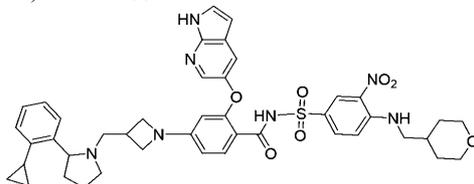


Целевое соединение получали из фенилпролина и трет-бутил 2-((1H-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридина-4-ил)бензоата в соответствии со способом, описанным в приме-

ре В4.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,32 (s, 1H), 11,72 (s, 1H), 8,69-8,53 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,83 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,64-7,46 (m, 3H), 7,28 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,13 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,10-7,05 (m, 2H), 6,87 (d, J=12,0 Гц, 1H), 6,51 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,35-6,25 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,79-4,59 (m, 1H), 4,47-4,15 (m, 1H), 4,11-3,91 (m, 1H), 3,90-3,74 (m, 3H), 3,72-3,47 (m, 4H), 3,29-3,18 (m, 5H), 2,41-2,15 (m, 3H), 2,04-1,72 (m, 5H), 1,61 (d, J=8,0 Гц, 2H), 1,35-1,15 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 806,1.

Пример В12: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(3-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Стадия 1: метил 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-фторбензоат.

К раствору метил 2,4-дифторбензоата (3,44 г, 20,00 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляли 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ол (2,70 г, 20,00 ммоль) и K₂CO₃ (5,6 г, 40,00 ммоль), смесь перемешивали при 80°C в течение 20 ч. Охлаждали до комнатной температуры, распределяли между ЭА (40 мл) и H₂O (40 мл), водный слой экстрагировали ЭА (20 мл). Объединенные органические слои промывали H₂O (30 мл×3), концентрировали и очищали с помощью CombiFlash (от 0 до 60%, ЭА/ПЭ) с получением неочищенного продукта, который кристаллизовали из ЭА/ПЭ=1/1 (50 мл) с получением изомера. Маточную жидкость оставляли стоять в течение ночи, осадок собирали фильтрованием с получением метил 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-фторбензоата (600 мг) в виде белого твердого вещества. [M+1]⁺ 286,9.

Стадия 2: метил 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(3-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)бензоат.

К раствору метил 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-фторбензоата (200 мг, 0,70 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли 1-(азетидин-3-илметил)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин (180 мг, 0,70 ммоль) и ТЭА (355 мг, 3,50 ммоль), раствор перемешивали при 100°C в течение 6 ч. Охлаждали до температуры окружающей среды, распределяли между ДХМ (30 мл) и H₂O (50 мл). Органический слой отделяли, промывали H₂O (20 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали CombiFlash (от 0 до 10%, MeOH/ДХМ) с получением метил 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(3-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)бензоата (100 мг) в виде бесцветного масла. [M+1]⁺ 522,9.

Стадия 3: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(3-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)бензойная кислота.

К раствору метил 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(3-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)бензоата (100 мг, 0,19 ммоль) в CH₃OH (20 мл) добавляли 6 н. NaOH (5 мл), смесь нагревали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь подкисляли концентрированной HCl. Смесь распределяли между ДХМ (40 мл) и H₂O (30 мл). Органический слой промывали соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенной 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(3-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)бензойной кислоты в виде белого твердого вещества (40 мг). [M+1]⁺ 508,9.

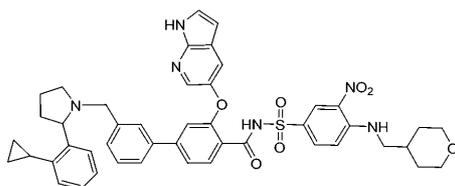
Стадия 4: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(3-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид.

К раствору 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(3-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)бензойной кислоты (40 мг, 0,08 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли НАТУ (36 мг, 0,09 ммоль) и ТЭА (86 мг, 0,85 ммоль), раствор перемешивали в течение приблизительно 0,5 ч., затем добавляли 3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид (27 мг, 0,170 ммоль) и ДМАП (12 мг, 0,09 ммоль), раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш, элюент: MeOH/ДХМ=1/10) с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью преп-ТСХ (MeOH/ДХМ=1/18) с получением целевого соединения.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ м.д.: 10,12 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,57-8,46 (m, 1H), 8,24-8,09 (m, 2H), 7,90 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55-7,37 (m, 2H), 7,16-7,03 (m, 2H), 6,97-6,82 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,01 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,10-3,98 (m, 2H), 3,84-3,71 (m, 2H), 3,49-3,14 (m, 7H), 2,80-2,51 (m, 2H), 2,39-2,11 (m, 3H), 2,04-1,67 (m, 7H), 1,50-1,35 (m, 3H), 0,93-0,81 (m, 2H), 0,73-0,46 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 805,8.

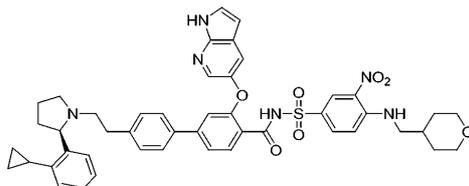
Пример В13: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-3'-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-

ил)метил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



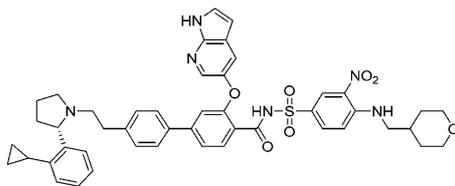
Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере В3. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 827,5.

Пример В14: (R)-3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)этил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере В3. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 841,5.

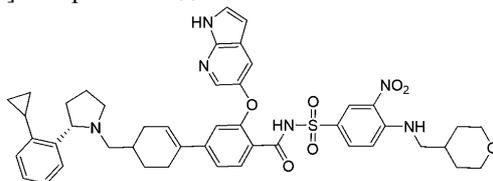
Пример В15: (S)-3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)этил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере В3.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 12,36 (s, 1H), 11,72 (s, 1H), 8,70-8,50 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,83 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,80-7,70 (m, 1H), 7,65-7,56 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,50-7,40 (m, 3H), 7,35-7,25 (m, 2H), 7,20-7,05 (m, 4H), 6,97 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,15-4,95 (m, 1H), 3,90-3,70 (m, 2H), 3,29-3,21 (m, 3H), 3,10-2,80 (m, 4H), 2,29-1,79 (m, 5H), 1,60 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 1,30-1,20 (m, 3H), 1,00-0,78 (m, 5H), 0,65-0,55 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 841,5.

Пример В16: 3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-(((S)-2-(2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)метил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Стадия 1: 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбальдегид.

К раствору этил 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (3,21 г, 15,00 ммоль) в толуоле (40 мл) по каплям добавляли DIBAL-H (10 мл, 15,00 ммоль) при температуре приблизительно -65°C , смесь перемешивали при -65°C в атмосфере N_2 в течение 0,5 ч. Гасили CH_3OH (20 мл), нагревали до температуры окружающей среды, добавляли насыщ. NH_4Cl (20 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде желтого масла (2,5 г).

Стадия 2: (S)-1-((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин.

К раствору 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбальдегида (2,5 г, 15,00 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин (2,8 г, 15,00 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (6,4 г, 30,00 ммоль), смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционный раствор промывали насыщ. NaCl (20 мл), концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш, элюент: ЭА/ДХМ=1/2) с получением продукта в виде коричневого масла (2,0 г). $[M+1]^+$ 341,8.

Стадия 3: (S)-4-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)циклогексан-1-он.

К раствору (S)-1-((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина (2,0 г, 5,85 ммоль) в ДХМ (10 мл) и CH_3OH (5 мл) добавляли конц. HCl (5 мл), смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 дней. Реакционную смесь распределяли между ДХМ (40 мл)

и 2 н. NaOH (20 мл). Органический слой отделяли, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш, элюент: ЭА/ДХМ=1/2) с получением продукта в виде желтого масла. (1,25 г). $[M+1]^+$ 297,8.

Стадия 4: 4-(((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)циклогекс-1-ен-1-илтрифторметансульфонат.

К раствору (S)-4-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)циклогексан-1-она (1,2 г, 4,04 ммоль) и 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамида (1,73 г, 4,85 ммоль) в ТГФ (40 мл) по каплям добавляли NaHMDS (2,2 мл, 4,44 ммоль) при температуре приблизительно -65°C, раствор перемешивали при -65°C в атмосфере N₂ в течение 1 ч, нагревали до комнатной температуры в течение приблизительно 16 ч. Реакционный раствор распределяли между ЭА (20 мл) и насыщ. NaCl (20 мл). Органический слой отделяли, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш, элюент: ЭА:ПЭ=1:10) с получением продукта в виде желтого масла (250 мг). $[M+1]^+$ 429,8.

Стадия 5: трет-бутил 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат.

К раствору 4-(((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)циклогекс-1-ен-1-илтрифторметансульфоната (230 мг, 0,537 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли трет-бутил 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (251 мг, 0,645 ммоль), Cs₂CO₃ (700 мг, 2,148 ммоль), H₂O (2 мл) и Pd(dppf)Cl₂ (40 мг, 0,054 ммоль), смесь перемешивали при 100°C в атмосфере N₂ в течение 6 ч. Охлаждали до комнатной температуры, распределяли между ЭА (20 мл) и насыщ. NaCl (10 мл). Органический слой отделяли, концентрировали и очищали с помощью преп-ТСХ (MeOH/ДХМ=1/15) с получением продукта в виде коричневого масла (200 мг). $[M+1]^+$ 589,9.

Стадия 6: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота.

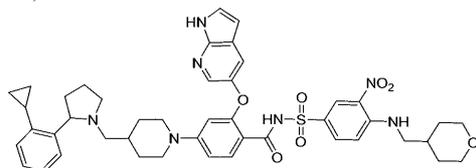
К раствору 5-трет-бутил 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (200 мг, 0,340 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (5 мл), раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, реакционный раствор концентрировали. Остаток распределяли между ДХМ (50 мл) и H₂O (20 мл), органический слой промывали насыщенным NaCl (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде желтого твердого вещества (150 мг).

Стадия 7: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид.

К раствору 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (150 мг, 0,281 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли НАТУ (128 мг, 0,338 ммоль), ДМАП (34 мг, 0,281 ммоль), ТЭА (141 мг, 1,405 ммоль) и 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид (106 мг, 0,338 ммоль) раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш, элюент: MeOH/ДХМ=1/20) с получением неочищенного продукта, который очищали преп-ТСХ (MeOH/ДХМ=1/15) с получением продукта в виде желтого твердого вещества. (60 мг, 25,7%).

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ м.д.: 12,22 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,90-8,42 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,85-7,40 (m, 5H), 7,32-6,80 (m, 5H), 6,74-6,61 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,10-5,89 (m, 1H), 5,16-4,92 (m, 1H), 3,94-3,66 (m, 3H), 3,53-3,44 (m, 1H), 3,30-3,17 (m, 5H), 2,27-1,96 (m, 7H), 1,91-1,54 (m, 7H), 1,44-1,13 (m, 4H), 1,06-1,01 (m, 1H), 0,94-0,81 (m, 2H), 0,71-0,42 (m, 2H). $[M+1]^+$ 830,8.

Пример В17: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид

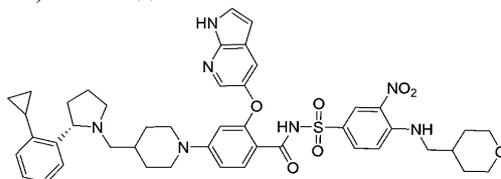


Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере В12.

¹H ЯМР (400 МГц, DMCO-d₆) δ м.д.: 11,67 (s, 1H), 11,36 (s, 1H), 8,69-8,44 (m, 2H), 8,10-7,96 (m, 1H), 7,77 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,58-7,36 (m, 4H), 7,17-6,84 (m, 4H), 6,70-6,60 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,86-3,69 (m, 3H), 3,60-3,48 (m, 2H), 3,30-3,19 (m, 5H), 2,71-2,59 (m, 2H), 2,24-2,09 (m, 2H), 2,02-1,74 (m, 6H), 1,62-1,56 (m, 2H), 1,50-1,38 (m, 2H), 1,28-1,19 (m, 4H), 0,92-0,80 (m, 4H), 0,68-0,58 (m, 1H), 0,54-0,43 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 833,8.

Пример В18: (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-

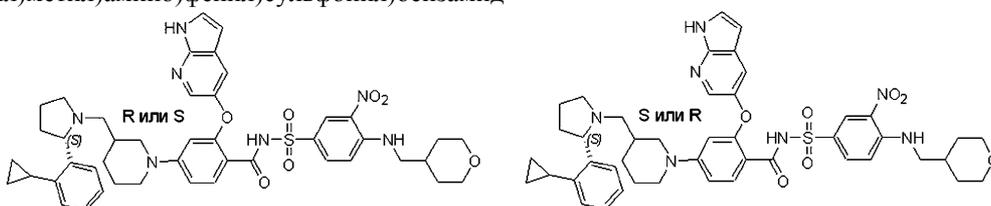
ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере B12.

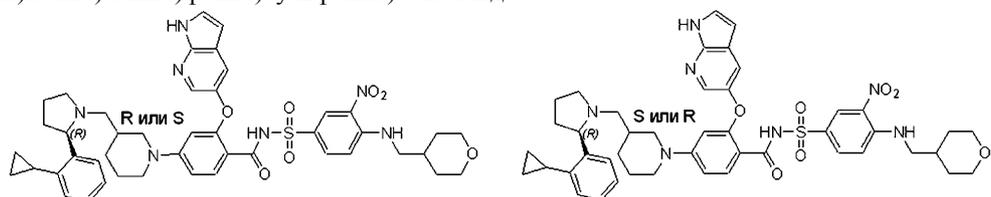
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,70 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 8,74-8,42 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,65-7,35 (m, 4H), 7,25-6,84 (m, 4H), 6,73-6,61 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,90-3,68 (m, 3H), 3,65-3,51 (m, 2H), 3,31-3,20 (m, 5H), 2,76-2,59 (m, 2H), 2,28-1,74 (m, 9H), 1,69-1,56 (m, 3H), 1,53-1,34 (m, 2H), 1,32-1,19 (m, 2H), 0,97-0,79 (m, 4H), 0,68-0,46 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 833,9.

Пример B19a и пример B19b: (R или S) 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(3-(((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид/(S или R) 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(3-(((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



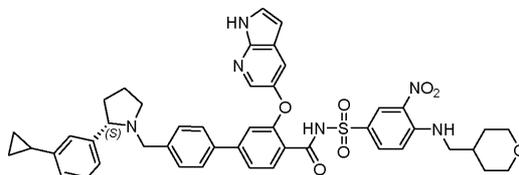
Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере B12. Более быстрым в колоночной хроматографии на силикагеле является пример B19a: Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 834,8, более медленным является пример B19b: Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 834,8.

Пример B20a и пример B20b: (R или S) 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(3-(((R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид/(S или R) 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(3-(((R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали, в соответствии со способом, описанным в примере B12. Более быстрым в колоночной хроматографии на силикагеле является пример B20a: Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 834,8, Более медленным является пример B20b: Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 834,8.

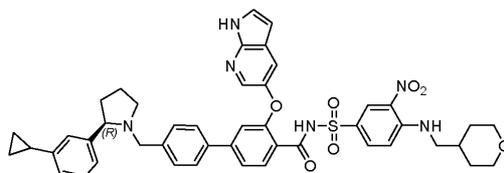
Пример B21: (S)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2-(3-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)метил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из (S)-2-(3-циклопропилфенил)пирролидина и 1-(бромметил)-4-хлорбензола в соответствии со способом, описанным в примере B1.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,37 (br, 1H), 11,71 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,83 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,65-7,56 (m, 2H), 7,52-7,39 (m, 4H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 2H), 7,12-7,03 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,95-6,89 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 3,85 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,79-3,55 (m, 1H), 3,31-2,90 (m, 8H), 2,29-1,70 (m, 6H), 1,62 (d, J=12,4 Гц, 2H), 1,31-1,26 (m, 2H), 0,93-0,81 (m, 2H), 0,66-0,55 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 826,9.

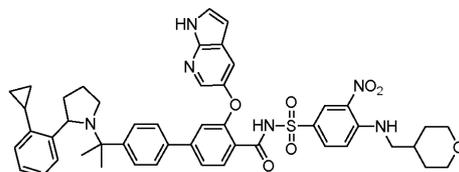
Пример B22: (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2-(3-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)метил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из (R)-2-(3-циклопропилфенил)пирролидина и 1-бром-4-(бромметил)бензола в соответствии со способом, описанным в примере В1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,36 (br, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,82 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,65-7,56 (m, 2H), 7,52-7,39 (m, 4H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 2H), 7,12-7,03 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,95-6,89 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 3,85 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,79-3,55 (m, 1H), 3,31-2,90 (m, 8H), 2,29-1,70 (m, 6H), 1,62 (d, $J=12,4$ Гц, 2H), 1,31-1,26 (m, 2H), 0,93-0,81 (m, 2H), 0,66-0,55 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 826,9.

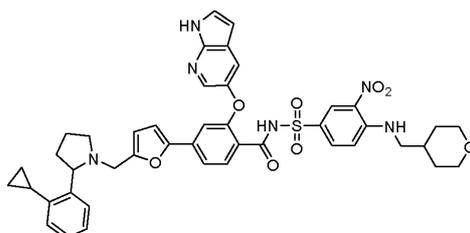
Пример В23: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 1-(2-(4-бромфенил)пропан-2-ил)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина и трет-бутил 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата в соответствии со способом, описанным в примере А1.

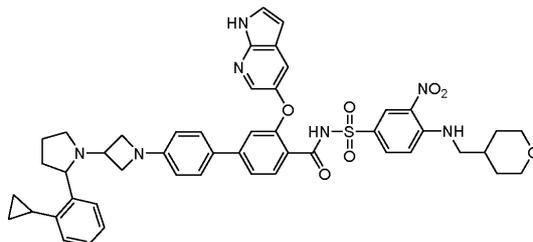
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,36 (s, 1H), 11,78 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,62 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 8,12 (d, $J=14,0$ Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 (d, $J=15,6$ Гц, 1H), 7,72-7,49 (m, 3H), 7,46-7,30 (m, 3H), 7,18-7,07 (m, 3H), 7,05-6,97 (m, 1H), 6,89-6,78 (m, 1H), 6,62 (s, 0,5H), 6,45 (d, $J=14,8$ Гц, 1H), 6,18 (s, 0,5H), 4,89 - 4,71 (m, 1H), 3,93-3,65 (m, 3H), 3,32-3,21 (m, 4H), 2,85-2,70 (m, 1H), 2,45-2,30 (m, 1H), 2,23-2,07 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,81-1,69 (m, 3H), 1,60 (d, $J=12,0$ Гц, 3H), 1,41-1,39 (m, 1H), 1,25 (d, $J=12,0$ Гц, 3H), 1,05-0,98 (m, 2H), 0,92-0,73 (m, 2H), 0,71-0,60 (m, 1H), 0,42-0,33 (m, 1H), 0,26-0,08 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 854,8.

Пример В24: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(5-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)фуран-2-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере В1, путем замены 1-(бромметил)-4-хлорбензола на 1-((5-бромфуран-2-ил)метил)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и замены 2-фенилпирролидина на 2-(2-циклопропилфенил)пирролидин. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 816,8.

Пример В25: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(3-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)азетидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Стадия 1: трет-бутил 3-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилат.

Смесь 2-(2-циклопропилфенил)пирролидина (300 мг, 1,60 ммоль), трет-бутил 3-оксоазетидин-1-карбоксилата (820 мг, 4,8 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (509 мг, 2,4 ммоль) в ДХМ (15 мл) и HOAc (1 капля)

перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем разбавляли ДХМ (30 мл) и промывали соевым раствором (30 мл). Органический слой концентрировали. Остаток очищали с помощью преп-ТСХ (элюент: MeOH/ДХМ=1/30) с получением неочищенного продукта (234 мг), который непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия 2: 1-(азетидин-3-ил)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин.

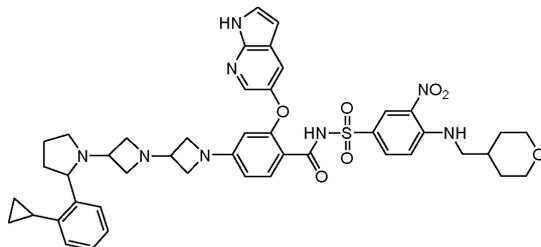
Раствор трет-бутил 3-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (284 мг, 0,83 ммоль) в ДХМ (5 мл) и ТФУ (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворители удаляли. Остаток растворяли в ДХМ (50 мл) и промывали водн. NaHCO₃ (30 мл×2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением целевого продукта в виде желтого масла (125 мг, 61%). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 243,0.

Стадия 3: 1-(1-(4-бромфенил)азетидин-3-ил)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин.

Смесь 1-(азетидин-3-ил)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина (125 мг, 0,51 ммоль), 1-бром-4-иодбензола (146 мг, 0,51 ммоль), Pd₂(dba)₃ (47 мг, 0,051 ммоль), BINAP (63 мг) и t-BuOK (124 мг, 1,02 ммоль) в толуоле (10 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Затем охлаждали до комнатной температуры и удаляли толуол. Остаток очищали преп-ТСХ (элюент: ЭА/ПЭ=1/5) с получением целевого продукта в виде желтого масла (104 мг). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 396,8.

Затем 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(3-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)азетидин-1-ил)-N-(((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид получали в соответствии со способом, описанным в примере А1, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 12,21 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 8,61-8,56 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,63-7,45 (m, 4H), 7,40-7,26 (m, 3H), 7,12 (s, 3H), 6,95-6,91 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,32 (d, J=8,2 Гц, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,86-3,83 (m, 2H), 3,71 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,30-3,23 (m, 6H), 2,99 (s, 2H), 2,27 (s, 1H), 2,02-1,97 (m, 3H), 1,87 (s, 2H), 1,60 (d, J=11,9 Гц, 2H), 1,45 (s, 1H), 1,26-1,22 (m, 2H), 0,87-0,84 (m, 3H), 0,67 (s, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 867,8.

Пример В26: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(3-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Стадия 1: трет-бутил 3-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилат.

К раствору 2-(2-циклопропилфенил)пирролидина (375 мг, 2,00 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли трет-бутил 3-оксоазетидин-1-карбоксилат (342 мг, 2,00 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (848 мг, 4,00 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор промывали H₂O (20 мл), концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: MeOH/ДХМ = от 0/20 до 1/20) с получением продукта в виде светло-желтого масла (540 мг, 78,9%). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 343,0.

Стадия 2: 1-(азетидин-3-ил)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин гидрохлорид.

К раствору трет-бутил 3-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (540 мг, 1,58 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли HCl в растворе 1,4-диоксана (5 мл, 4 M) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционный раствор концентрировали с получением неочищенного продукта в виде белого твердого вещества (440 мг). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 243,0.

Стадия 3: трет-бутил 3-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-карбоксилат.

К раствору 1-(азетидин-3-ил)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин гидрохлорида (450 мг, 1,505 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли трет-бутил 3-оксоазетидин-1-карбоксилат (386 мг, 2,258 ммоль), ТЭА (235 мг, 2,258 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (641 мг, 3,010 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор промывали H₂O (10 мл), концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: MeOH/ДХМ = от 0/20 до 1/20) с получением продукта в виде светло-желтого масла (500 мг, 83,2%). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 398,0.

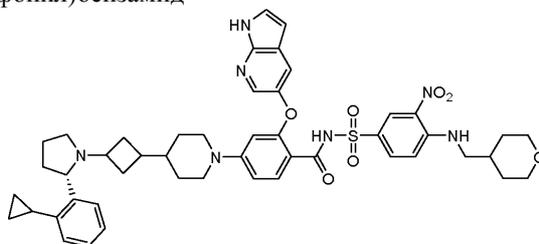
Стадия 4: 3-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-1,3'-биазетидин гидрохлорид.

К раствору трет-бутил 3-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-карбоксилата (500 мг, 1,259 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли HCl в растворе 1,4-диоксана (10 мл, 4 M) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционный раствор концентрировали с получением неочищенного продукта в виде коричневого твердого вещества (500 мг). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 298,0.

Затем 2-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(3-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-ил)-*N*-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид получали в соответствии со способом, описанным в примере В12.

¹Н ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ м.д.: 11,70 (s, 1H), 11,14 (s, 1H), 8,63-8,46 (m, 2H), 8,02 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,80 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,59-7,33 (m, 4H), 7,14-6,97 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,08 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,03-3,63 (m, 5H), 3,58-3,37 (m, 4H), 3,27-2,65 (m, 9H), 2,25-2,09 (m, 1H), 2,06-1,94 (m, 1H), 1,90-1,68 (m, 3H), 1,63-1,42 (m, 3H), 1,29-1,14 (m, 3H), 0,90-0,76 (m, 2H), 0,63-0,55 (m, 1H), 0,50-0,40 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 846,9.

Пример В27: (S)-2-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(3-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклобутил)пиперидин-1-ил)-*N*-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Стадия 1: метил (S)-2-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(3-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклобутил)пиперидин-1-ил)бензоат.

К раствору (S)-4-(3-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклобутил)пиперидина (100 мг, 0,3 ммоль), метил 2-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-фторбензоата (88 мг, 0,3 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли Na₂CO₃ (318 мг, 3 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. После удаления растворителя в вакууме остаток разбавляли ДХМ (50 мл)/H₂O (50 мл) и затем перемешивали в течение 30 минут. Органическую фазу отделяли и промывали насыщенным водн. NaCl (10 мл), H₂O (10 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали преп-ТСХ (элюент: ПЭ/ЭА=3/1) с получением 120 мг метил (S)-2-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(3-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклобутил)пиперидин-1-ил)бензоата. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 591,0.

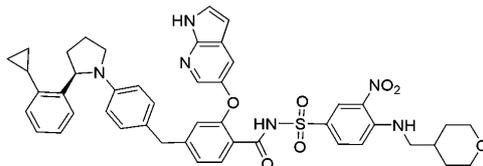
Стадия 2: (S)-2-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(3-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклобутил)пиперидин-1-ил)бензойная кислота.

К смеси метил (S)-2-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(3-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклобутил)пиперидин-1-ил)бензоата (120 мг, 0,2 ммоль) в MeOH (5 мл), ТГФ (5 мл), H₂O (5 мл) добавляли NaOH (80 мг, 2 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 14 ч. Значение pH смеси доводили приблизительно до 3 с помощью 2 н. кислоты HCl и затем экстрагировали ДХМ (30 мл×2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водн. NaCl (10 мл), H₂O (10 мл) и концентрировали с получением 100 мг (S)-2-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(3-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклобутил)пиперидин-1-ил)бензойной кислоты, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 577,0.

Целевое соединение затем получали в соответствии со способом, описанным в примере В12.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д.: 11,70 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,62 (s, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,81 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,61-7,46 (m, 3H), 7,30 (s, 2H), 7,16-7,03 (m, 2H), 6,67 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,02-5,00 (m, 1H), 3,87-3,84 (m, 2H), 3,72-3,52 (m, 4H), 3,35-3,18 (m, 5H), 2,68-2,55 (m, 5H), 2,21-1,98 (m, 6H), 1,93-1,77 (m, 2H), 1,63-1,60 (m, 3H), 1,45 (s, 1H), 1,31-1,22 (m, 9H), 0,98-0,95 (m, 2H), 0,85-0,83 (m, 2H), 0,67-0,65 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 873,9.

Пример В28: (R)-2-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)бензил)-*N*-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Стадия 1: (R)-4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)бензальдегид.

К смешанному раствору (R)-1-(4-бромфенил)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина (500 мг, 1,50 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли *n*-BuLi (1,6 н., 1,2 мл, 1,80 ммоль) при температуре от минус 70°C до приблизительно минус 75°C в атмосфере N₂. После перемешивания смеси в течение 30 минут добавляли ДМФ (219 мг, 3,0 ммоль) при температуре от минус 70°C до приблизительно минус 75°C в атмосфере N₂. Затем смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию гасили

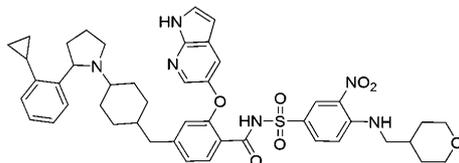
разбавленной кислотой HCl (1 н., 5 мл) и экстрагировали ЭА (5 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали и затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ЭА/ПЭ=1/1) с получением 200 мг (R)-4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)бензальдегида. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 291,9.

Стадия 2: метил (R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)бензил)бензоат.

Смесь (R)-4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)бензальдегида (200 мг, 1,05 ммоль), 4-метилбензолсульфоногидрида (195 мг, 1,05 ммоль) в диоксане (10 мл) нагревали до 100°C и перемешивали 2 ч. Затем к смеси добавляли 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(метоксикарбонил)фенил)бороновую кислоту (326 мг, 1,05 ммоль) и K₂CO₃ (290 мг, 2,10 ммоль) и перемешивали еще 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь гасили H₂O (20 мл) и экстрагировали ЭА (10 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали и затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: ЭА/ПЭ=1/1) с получением 280 мг (выход: 49,2%) метил (R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)бензил)бензоата в виде желтого твердого вещества. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 543,9.

Целевое соединение затем получали из метил (R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)бензил)бензоата в соответствии со способом, описанным в примере В1. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 827,1.

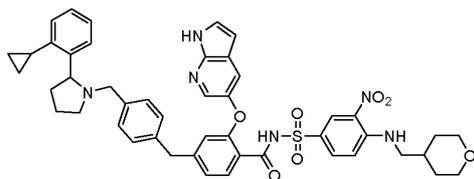
Пример В29: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-((4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)метил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали с помощью 4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклогексан-1-карбальдегида в соответствии со способом, описанным в примере В28.

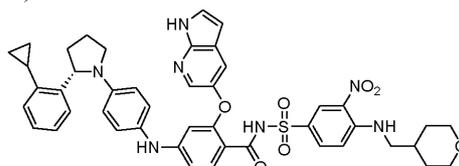
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,14 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,59-8,56 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,85-7,71 (m, 2H), 7,48-7,44 (m, 3H), 7,30-7,28 (m, 2H), 7,09 (s, 2H), 6,90-6,86 (m, 1H), 6,53 (d, J=11,8 Гц, 1H), 6,39 (d, J=11,8 Гц, 1H), 5,12-5,09 (m, 1H), 3,85-3,83 (m, 2H), 3,61 (s, 1H), 3,24-3,17 (m, 2H), 2,94 (s, 1H), 2,33-2,30 (m, 2H), 2,06-2,02 (m, 4H), 1,87-1,84 (m, 4H), 1,56-1,53 (m, 5H), 1,29 (s, 5H), 0,96-0,90 (m, 2H), 0,83-0,80 (m, 3H), 0,55-0,52 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 832,9.

Пример В30: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-((4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)бензил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали с помощью 4-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)бензальдегида в соответствии со способом, описанным в примере В28. Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 832,9.

Пример В31: (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-((4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)фенил)амино)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид

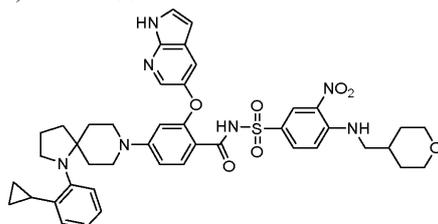


К раствору (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-((4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)фенил)амино)бензойной кислоты (200 мг, 0,38 ммоль) в 30 мл дихлорметана добавляли 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат (160 мг, 0,42 ммоль) и 0,3 мл N,N-диизопропилэтиламина. Перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид (132 мг, 0,42 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (40 мг, 0,35 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение

16 ч. Затем органический слой объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали преп-ВЭЖХ с получением 20 мг целевого соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,77 (s, 1H), 11,18 (s, 1H), 8,69-8,54 (m, 2H), 8,29-8,18 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,94-7,86 (m, 1H), 7,77-7,69 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 1H), 7,14-7,07 (m, 1H), 7,05-6,98 (m, 2H), 6,93-6,87 (m, 1H), 6,82-6,77 (m, 2H), 6,47-6,37 (m, 2H), 6,28-6,21 (m, 2H), 5,99 (s, 1H), 5,10-5,05 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,71-3,60 (m, 1H), 3,32-3,20 (m, 5H), 2,46-2,35 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 3H), 1,84-1,77 (m, 1H), 1,66-1,57 (m, 2H), 1,30-1,25 (m, 1H), 1,05-0,93 (m, 3H), 0,76-0,64 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, м/е) $[\text{M}+1]^+$ 827,8.

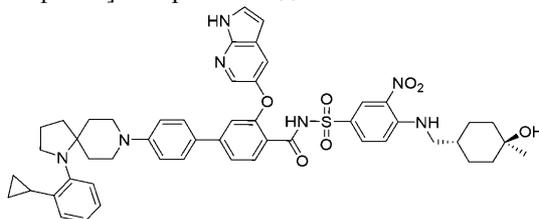
Пример В32: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(1-(2-циклопропилфенил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере В12, путем замены 1-(азетидин-3-илметил)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина на 1-(2-циклопропилфенил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан.

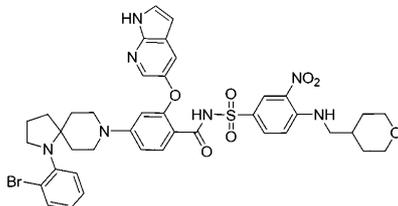
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,70 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 8,63-8,58 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,79 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,55-7,38 (m, 3H), 7,20-7,07 (m, 2H), 7,06-6,94 (m, 2H), 6,66-6,63 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,86-3,84 (m, 2H), 3,60-3,57 (m, 2H), 3,31-3,17 (m, 6H), 2,74-2,72 (m, 2H), 1,88 (s, 5H), 1,59-1,55 (m, 4H), 1,30-1,28 (m, 5H), 0,85-0,83 (m, 2H), 0,54-0,52 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР) м/е $[\text{M}+1]^+$ 805,8.

Пример В33: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(1-(2-циклопропилфенил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-ил)-N-(((4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



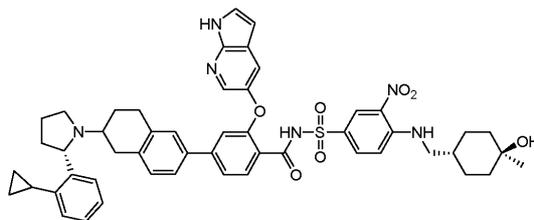
Целевое соединение получали с помощью 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(1-(2-циклопропилфенил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты и 4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида в соответствии со способом, описанным в примере В32. Масс-спектр (ИЭР) м/е $[\text{M}+1]^+$ 909,8.

Пример В34: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(1-(2-бромфенил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере В12, путем замены 1-(азетидин-3-илметил)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина на 1-(2-бромфенил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан. Масс-спектр (ИЭР) м/е $[\text{M}+1]^+$ 843,7.

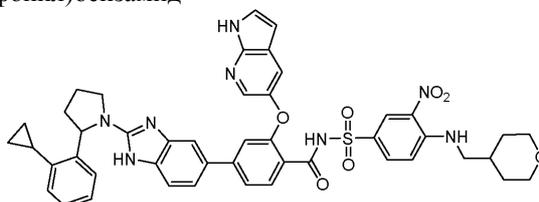
Пример В35: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-((S)-2-(2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-N-(((4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере А1, путем замены 1-(4-бромфенил)-2-фенилпирролидина на (2S)-1-(6-бром-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин.

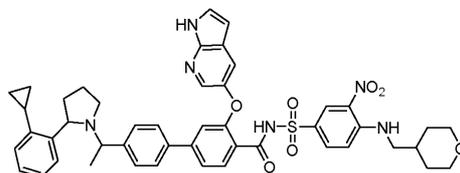
¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,32 (s, 1H), 11,62 (s, 1H), 9,56-9,36 (m, 1H), 8,48-8,45 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60-7,58 (m, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,35 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,09-7,07 (m, 1H), 6,99-6,96 (m, 3H), 6,34 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,62 (d, J=4,4 Гц, 1H), 3,26-3,20 (m, 3H), 2,86 (s, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,06-1,93 (m, 2H), 1,77 (s, 1H), 1,69-1,67 (m, 3H), 1,56-1,50 (m, 3H), 1,30-1,20 (m, 9H), 1,15-1,08 (m, 5H), 0,98-0,84 (m, 2H), 0,70 (s, 1H), 0,52 (s, 1H). Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 894,8.

Пример В36: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



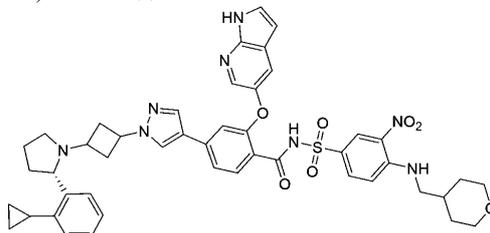
Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере А1, путем замены 1-(4-бромфенил)-2-фенилпирролидина на 5-бром-2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол. Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 852,8.

Пример В37: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(1-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)этил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 1-(1-(4-бромфенил)этил)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина и трет-бутил 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата в соответствии со способом, описанным в примере А1. Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 840,8.

Пример В38: (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(1-(3-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклобутил)-1H-пиразол-4-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



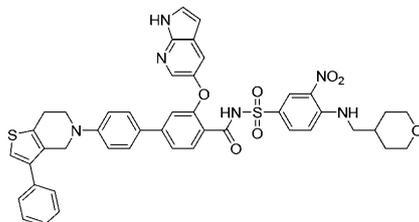
Стадия 1: трет-бутил (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(1-(3-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклобутил)-1H-пиразол-4-ил)бензоат.

Смесь (S)-1-(3-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклобутил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (520 мг, 1,2 ммоль), трет-бутил 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-бромбензоата (389 мг, 1,0 ммоль), Pd(dppf)₂Cl₂ (146 мг, 0,2 ммоль), Cs₂CO₃ (975 мг, 3 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) и воде (5 мл) нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали хроматографической колонкой на силикагеле (элюент: ЭА/ПЭ = от 1/10 до 1/2) с получением целевого продукта (412 мг). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 615,9.

Целевое соединение получали из трет-бутил (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(1-(3-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклобутил)-1H-пиразол-4-ил)бензоата в соответствии со способом, описанным в примере А1.

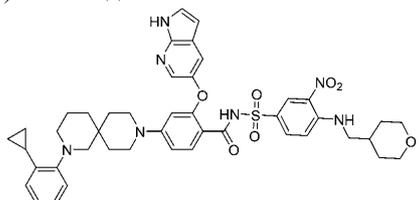
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,20 (br, 1H), 11,63 (s, 1H), 8,60-8,45 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,00 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,74 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,56 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,47 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,43-7,41 (m, 1H), 7,37 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,22-7,10 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,00-6,95 (m, 2H), 6,35-6,32 (m, 1H), 4,43-4,40 (m, 1H), 3,86 (dd, $J=11,6$ Гц, $J=3,2$ Гц, 2H), 3,30-3,25 (m, 5H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,44-2,25 (m, 2H), 2,20-1,80 (m, 7H), 1,62 (d, $J=11,2$ Гц, 2H), 1,30-1,20 (m, 4H), 0,92-0,80 (m, 3H), 0,66-0,52 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 856,8.

Пример В39: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(3-фенил-6,7-дигидротieno[3,2-c]пиридин-5(4H)-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



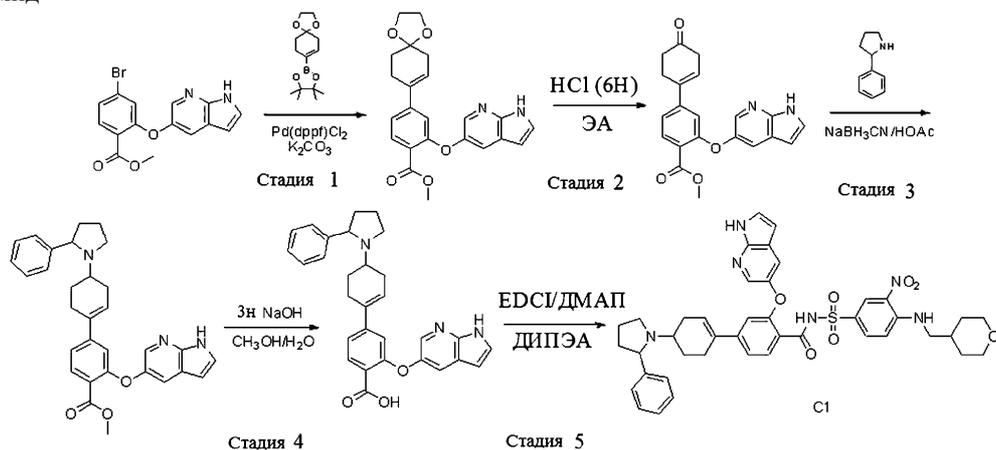
Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере А1, путем замены 1-(4-бромфенил)-2-фенилпирролидина на 5-(4-бромфенил)-3-фенил-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-c]пиридин. Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 841,2.

Пример В40: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-циклопропилфенил)-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид

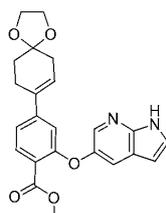


Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере В12, путем замены 1-(азетидин-3-илметил)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина на 2-(2-циклопропилфенил)-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан. Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 819,8.

Пример С1: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-фенилпирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



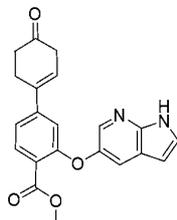
Стадия 1: метил-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(1,4-диоксапиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)бензоат



К раствору метил-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-бромбензоата (3,3 г, 9,57 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(1,4-диоксапиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)-1,3,2-

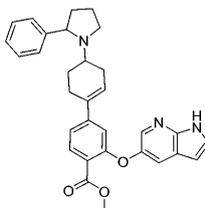
диоксаборолан (2,8 г, 10,53 ммоль), 1 н. K_2CO_3 (20 мл, H_2O) и $Pd(dppf)Cl_2$ (700 мг, 0,96 ммоль), реакцию нагревали при $95^\circ C$ в атмосфере N_2 в течение приблизительно 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент:элюент: ДХМ:MeOH=40:1) с получением целевого соединения в виде желтого твердого вещества (3,4 г, 87,8%). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 407,1.

Стадия 2: метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат



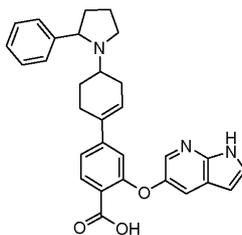
К раствору метил-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(1,4-диоксапиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)бензоата (2,0 г, 4,93 ммоль) в ЭА (20 мл) добавляли 6 М HCl кислоту (10 мл), смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение приблизительно 1 ч. pH реакционной смеси доводили до значения приблизительно 9 при помощи насыщенного Na_2CO_3 , органический слой отделяли, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла (2,0 г). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 363,0.

Стадия 3: метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-фенилпирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат



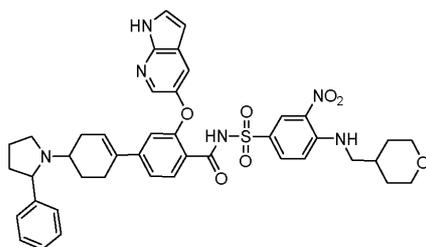
К раствору метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (2,0 г, 5,52 ммоль) в ДХМ (10 мл) и EtOH (20 мл) добавляли 2-фенилпирролидин (1,22 г, 8,29 ммоль) и HOAc (0,5 мл), раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 ч, затем добавляли $NaNH_3CN$ (1,7 г, 27,62 ммоль), реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь разделяли между ДХМ (50 мл) и H_2O (20 мл). Органический слой промывали H_2O (20 мл), концентрировали и очищали при помощи хроматографии на силикагеле (элюент:элюент: ДХМ:MeOH=15:1) с получением целевого соединения в виде твердого вещества желтого цвета (1,4 г, 51,4%). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 494,1.

Стадия 4: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-фенилпирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота



К смеси метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-фенилпирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (200 мг, 0,45 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли 3 н. NaOH (5 мл), реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение приблизительно 20 ч. pH реакционной смеси доводили до значения приблизительно 4 при помощи 1М HCl кислоты, полученный раствор концентрировали. Осадок суспендировали ДХМ/MeOH (20 мл/2 мл), фильтровали, фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта в виде желтого твердого вещества (200 мг). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 480,1.

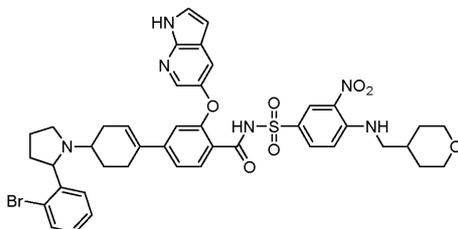
Стадия 5: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-фенилпирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Смесь 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-фенилпирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (200 мг, 0,416 ммоль), 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида (131 мг, 0,416 ммоль), EDCI (120 мг, 0,624 ммоль), ДМАП (76 мг, 0,624 ммоль) и DIPEA (161 мг, 1,247 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 ч. Реакционный раствор концентрировали и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением продукта (30 мг).

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,63 (s, 1H), 8,46 (s, 2H), 7,96 (t, J=4,0 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,55-6,97 (m, 11H), 6,72 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,98-5,86 (m, 1H), 3,84 (dd, J=12,0, 4,0 Гц, 2H), 3,28-3,22 (m, 5H), 2,33-1,83 (m, 10H), 1,61-1,58 (d, J=12,0 Гц, 4H), 1,29-1,18 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 777,2.

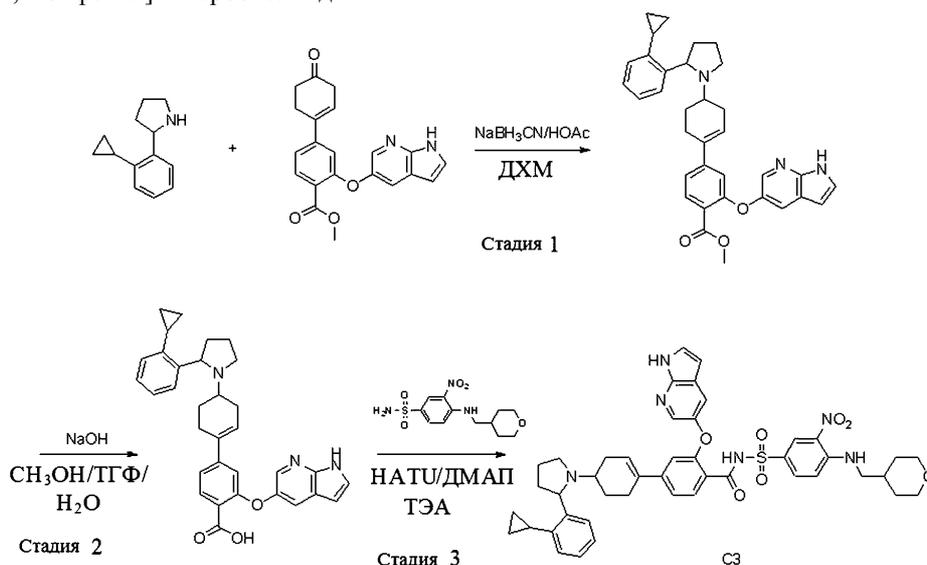
Пример С2: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-бромфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



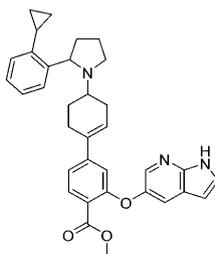
Целевое соединение получали из 2-(2-бромфенил)пирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,20 (br, 1H), 11,86 (br, 1H), 8,56-8,53 (m, 2H), 8,00 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 4H), 7,31 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 3H), 6,72 (d, J=4,0, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,01-5,77 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,28-3,22 (m, 5H), 2,67 (m, 1H), 2,31-2,00 (m, 5H), 1,86 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,61 (d, J=12,0, 2H), 1,28-1,21 (m, 5H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 855,1, 857,1.

Пример С3: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



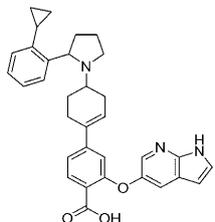
Стадия 1: метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат



К смеси метил-3-((1H-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (764 мг, 2,1 ммоль), 2-(2-циклопропилфенил)пирролидина (473 мг, 2,53 ммоль) в MeOH добавляли AcOH (0,2 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли NaBH₃CN (889 мг, 4 ммоль) и перемешивали в течение еще 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и разбавляли ЭА (200 мл), промывали NaHCO₃ (200 мл), соевым раствором (100 мл), высушивали над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ЭА/ПЭ = от 5/1 до 1/2) с получением продукта (412 мг, 36,76%) в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 11,70 (br, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,75 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,56-7,51 (m, 3H), 7,23 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,09-7,02 (m, 1H), 6,98-6,96 (m, 1H), 6,91-6,85 (m, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,18-2,97 (m, 2H), 2,38-1,99 (m, 7H), 1,73 (m, 2H), 1,54-1,41 (m, 2H), 0,89-0,85 (m, 2H), 0,65-0,52 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 534,2.

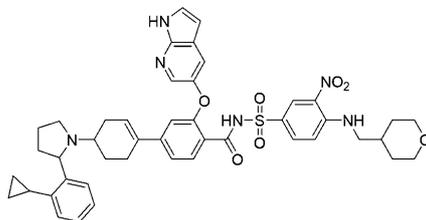
Стадия 2: 3-((1H-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота



К раствору метил-3-((1H-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (700 мг, 1,31 ммоль) в смеси растворителей MeOH (10 мл), ТГФ (10 мл), H₂O (2 мл) добавляли NaOH (524 мг, 13,1 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили HCl кислотой (6 M) до значения pH приблизительно 4, экстрагировали ДХМ (400 мл), промывали соевым раствором (100 мл), высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали в вакууме. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта (836 мг, неочищенный).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 12,91 (br, 1H), 11,60 (br, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,86-7,76 (m, 1H), 7,78 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 3H), 7,10-7,02 (m, 1H), 6,89-6,88 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,05-5,96 (m, 1H), 5,25-5,09 (m, 1H), 3,75-3,68 (m, 3H), 2,37-2,06 (m, 7H), 1,76-1,60 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 0,96 (m, 2H), 0,72-0,61 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 520,2.

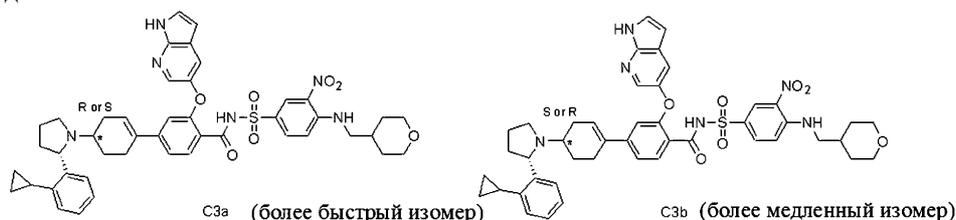
Стадия 3: 3-((1H-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



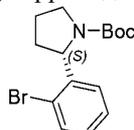
Смесь 3-((1H-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (700 мг, 1,34 ммоль), триэтиламина (106 мг, 4,05 ммоль), 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (616 мг, 1,62 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли 3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид (512 мг, 1,62 ммоль) и ДМАП (17 мг, 0,14 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ДХМ/MeOH = от 50/1 до 15/1) с получением неочищенного продукта (490 мг). Неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением продукта (1,65 мг, 1,26%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,25 (br, 1H), 11,68 (br, 1H), 8,51 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,79 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 7,61-7,47 (m, 4H), 7,28-7,07 (m, 5H), 6,73 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,99-5,85 (m, 1H), 5,32-5,28 (m, 1H), 3,85 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,75-3,51 (m, 2H), 3,22 (m, 5H), 2,42-1,97 (m, 8H), 1,86 (s, 2H), 1,73 (s, 1H), 1,61-1,57 (m, 2H), 1,45-1,37 (m, 1H), 1,23 (m, 2H), 1,07-0,93 (m, 2H), 0,71-0,59 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 817,2.

Пример С3а и пример С3б: (R или S)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид и (S или R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

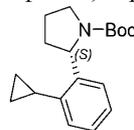


Стадия 1: трет-бутил-(S)-2-(2-бромфенил)пирролидин-1-карбоксилат



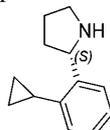
К раствору (S)-2-(2-бромфенил)пирролидина (5,0 г, 22,12 ммоль) в ДХМ (50 мл) медленно добавляли Boc_2O (5,3 г, 24,34 ммоль), полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Затем реакционную смесь концентрировали с получением продукта (7,8 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 270,0, 271,9.

Стадия 2: трет-бутил-(S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-карбоксилат



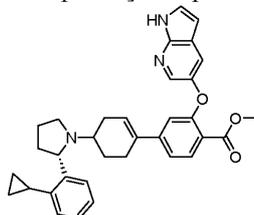
К раствору трет-бутил-(S)-2-(2-бромфенил)пирролидин-1-карбоксилата (7,8 г, 22,12 ммоль) в 1,4-диоксане (150 мл) добавляли циклопропилбороновую кислоту (5,78 г, 66,36 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (810 мг, 1,11 ммоль), K_2CO_3 (9,16 г, 66,36 ммоль) и воду (2,5 мл), смесь перемешивали при 90°C в атмосфере N_2 в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали посредством преп-СДЖХ (элюент: 0-5%, ЭА/ПЭ) с получением продукта (5,0 г, 78,4%) в виде бесцветного масла. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 232,1.

Стадия 3: (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин



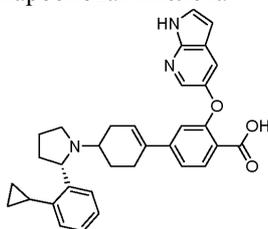
К раствору трет-бутил-(S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-карбоксилата (5,0 г, 17,54 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли HCl (раствор 1,4-диоксана, 4 М, 50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали в вакууме. Осадок разделяли между ЭА (20 мл) и H_2O (100 мл). Затем водный слой экстрагировали ЭА (20 мл). Водный слой отделяли, подщелачивали насыщенным NaHCO_3 , затем экстрагировали ДХМ (50 мл \times 3). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением продукта (2,5 г, 77,0%) в виде коричневого масла без дополнительной очистки для последующего синтеза. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 188,2.

Стадия 4: метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат



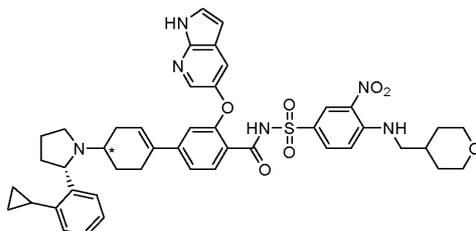
К раствору (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина (555 мг, 3,00 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (1,09 г, 3,00 ммоль), AcOH (2 капли) и NaBH(OAc)₃ (1,27 г, 6,00 ммоль), раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор промывали H₂O (20 мл), концентрировали и очищали посредством преп-СДЖХ (элюент: MeOH/ДХМ = от 0/10 до 1/10) с получением продукта (1,3 г, 81,3%) в виде желтого твердого вещества. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 534.

Стадия 5: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота



К раствору метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (700 мг, 1,31 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли ТГФ (15 мл) и NaOH (6 М, 10 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Значение pH реакционной смеси довели до приблизительно 3 при помощи концентрированной HCl кислоты. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Осадок промывали ДХМ/MeOH = 10/1 (об./об., 50 мл), фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением продукта в виде желтого твердого вещества (650 мг, неочищенный). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 520,2.

Стадия 6: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



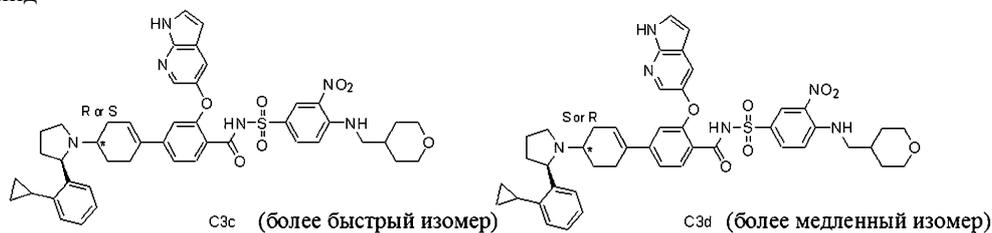
К смеси 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (650 мг, 1,25 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли EDCI (480 мг, 2,50 ммоль), триэтиламин (630 мг, 6,26 ммоль), 3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)аминобензолсульфонамид (395 мг, 1,25 ммоль) и ДМАП (306 мг, 2,50 ммоль), раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 40 ч. Реакционный раствор промывали H₂O (30 мл×3), концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: MeOH/ДХМ = от 0/25 до 1/25) с получением продукта (700 мг, 68,5%). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 817,2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 11,64 (s, 1H), 8,48 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,80-7,40 (m, 5H), 7,30-6,84 (m, 5H), 6,73 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,04-5,79 (m, 1H), 3,88-3,81 (m, 2H), 3,32-3,16 (m, 6H), 2,38-1,21 (m, 18H), 0,97-0,84 (m, 2H), 0,72-0,50 (m, 2H), Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 763,2. Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 805,2.

Два энантиомера С3а (более быстрый изомер) и С3б (более медленный изомер) разделяли посредством хиральной препаративной ВЭЖХ. Условия хирального разделения приведены ниже. Более быстрый энантиомер элюировали при времени удерживания 1,8 мин с получением С3а. Более медленный энантиомер элюировали при времени удерживания 2,6 мин с получением С3б.

Колонка	CHIRAL ART Cellulose-SB
Размер колонки	2 см × 25 см, 5 мкм
Инъекция	1,2 мл
Подвижная фаза	CO ₂ : [MeOH:ДХМ = 2:1 (0,1% МСК + NH ₄ HCO ₃)] = 60:40
Скорость потока	45 мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	25 °С
Раствор образца	18 мг/мл в MeOH:ДХМ = 3:1
Преп-СКХ	Prep-SFC-100-1

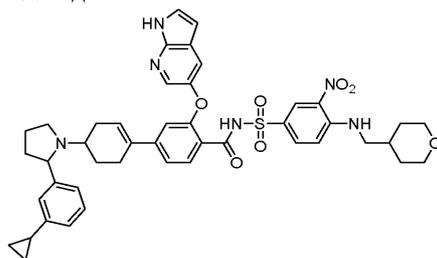
Пример С3с и пример С3д: (R или S)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид и (S или R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Применяя (R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин вместо (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина на стадии восстановительного аминирования и затем следуя в соответствии со способами, описанными в примере С3а и примере С3б, получали смесь примера С3с и примера С3д, затем подвергли разделению при помощи хиральной ВЭЖХ. Разделяли два энантиомера С3с (более быстрый изомер) и С3д (более медленный изомер). Условия хирального разделения приведены ниже. Более быстрый энантиомер элюировали при времени удерживания 8,4 мин с получением С3с. Более медленный энантиомер элюировали при времени удерживания 9,6 мин с получением С3д.

Колонка	CHIRALPAK IA
Размер колонки	2 см × 25 см, 5 мкм
Иньекция	1,0 мл
Подвижная фаза	МТБЭ:МеОН (0,2% MSA (метансульфоновая кислота)) = 60:40
Скорость потока	20 мл/мин
Длин волны	УФ 220 нм
Температура	25 °С
Раствор образца	13,7 мг/мл в МеОН:ДХМ = 3:1
Оборудование для преп-ВЭЖХ	Prep-Gilson-HPLC

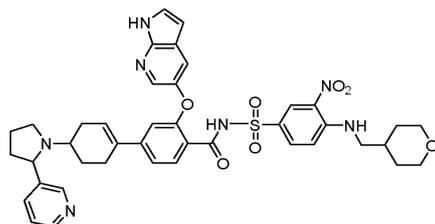
Пример С4: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2-(3-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-(3-циклопропилфенил)пирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-окси-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С3.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,61 (br, 1H), 11,61 (br, 1H), 8,44 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,72 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,48-7,40 (m, 3H), 7,20-6,93 (m, 6H), 6,73 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,98-5,88 (m, 1H), 3,85-3,82 (m, 2H), 3,28-3,00 (m, 6H), 2,33-1,86 (m, 11H), 1,61 (d, J=12,0 Гц, 2H), 1,45-1,25 (m, 4H), 0,92-0,84 (m, 2H), 0,65-0,59 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 817,2.

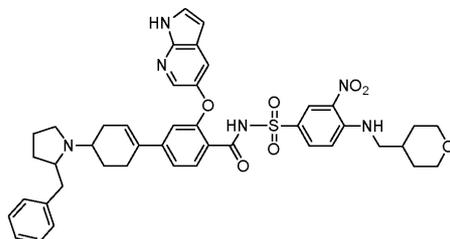
Пример С5: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-((2-(пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 3-(пирролидин-2-ил)пиридина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,27 (s, 1H), 11,73 (s, 1H), 9,90-9,69 (m, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,67-8,59 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,11-8,04 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,82 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,61-7,42 (m, 4H), 7,22-7,06 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,05-5,86 (m, 1H), 3,90-3,76 (m, 5H), 3,35-3,14 (m, 4H), 2,55-2,41 (m, 4H), 2,22-1,99 (m, 4H), 1,93-1,78 (m, 1H), 1,64-1,51 (m, 3H), 1,33-1,13 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 778,1.

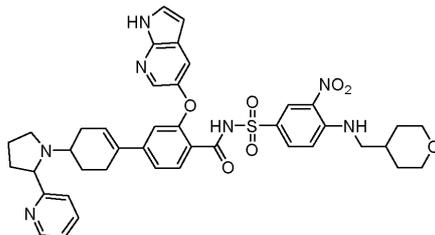
Пример С6: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-бензилпирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-бензилпирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,59 (s, 1H), 9,41 (Brs, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,96 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,72-7,64 (m, 1H), 7,52 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,35-7,25 (m, 4H), 7,25-7,18 (m, 1H), 7,17-7,09 (m, 1H), 6,92-6,83 (m, 1H), 6,78 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 3,92-3,76 (m, 3H), 3,45-3,335 (s, 1H), 3,30-3,19 (m, 6H), 2,46-2,32 (m, 4H), 2,26-2,10 (m, 1H), 1,95-1,73 (m, 5H), 1,68-1,53 (m, 3H), 1,30-1,19 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 791,2.

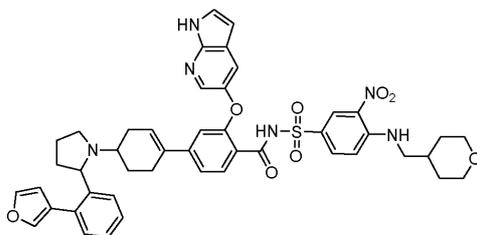
Пример С7: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-(пирролидин-2-ил)пиридина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,43 (br, 1H), 11,62 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,44 (s, 2H), 7,95 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,62-7,23 (m, 5H), 7,11 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,97-5,85 (m, 1H), 3,84 (d, $J=9,4$ Гц, 2H), 3,29-3,16 (m, 5H), 2,45-2,25 (m, 5H), 2,12-1,75 (m, 6H), 1,59 (d, $J=12,6$ Гц, 3H), 1,31-1,16 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 778,2.

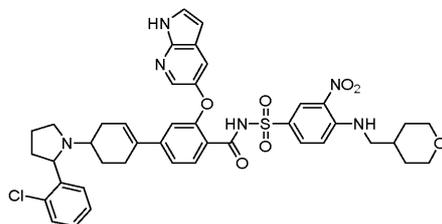
Пример С8: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(фуран-3-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-(2-(фуран-3-ил)фенил)пирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,22 (br, 1H), 11,63 (s, 1H), 8,46 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,82-7,62 (m, 4H), 7,52-7,35 (m, 4H), 7,27-7,03 (m, 3H), 6,99-6,86 (m, 1H), 6,76-6,49 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,92-5,74 (m, 1H), 3,84 (d, $J=10,9$ Гц, 3H), 3,29-3,20 (m, 5H), 3,16-2,93 (m, 2H), 2,20-1,64 (m, 9H), 1,60 (d, $J=12,7$ Гц, 3H), 1,24 (s, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 843,1.

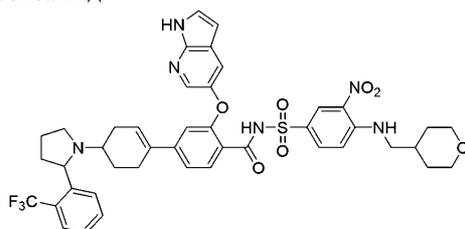
Пример С9: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-хлорфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-(2-хлорфенил)пирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,23 (br, 1H), 11,69 (br, 1H), 8,57-8,53 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,80 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,70-7,61 (m, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,48 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,36-7,21 (m, 2H), 7,14 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,09-7,01 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,01-5,79 (m, 1H), 4,15-4,09 (m, 1H), 3,85 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,26-3,22 (m, 4H), 3,17-2,90 (m, 2H), 2,67-2,55 (m, 1H), 2,32-2,08 (m, 6H), 1,86-1,67 (m, 5H), 1,61 (d, $J=12,0$ Гц, 2H), 1,47-1,23 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 811,1.

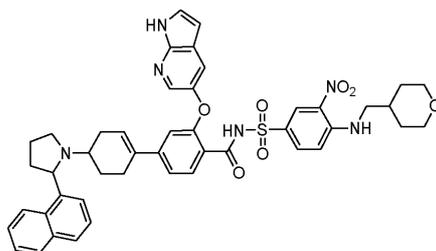
Пример С10: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-(2-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(2-(трифторметил)фенил)пирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,21 (s, 1H), 11,60 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 8,01-7,82 (m, 2H), 7,78-7,58 (m, 3H), 7,50-7,26 (m, 4H), 7,07 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,71 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,99-5,72 (m, 1H), 4,24-4,06 (m, 2H), 3,84 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 3,28-3,14 (m, 5H), 2,62-2,56 (m, 1H), 2,40-2,10 (m, 4H), 1,94-1,82 (m, 2H), 1,7 -1,68 (m, 2H), 1,62-1,56 (m, 2H), 1,45-1,35 (m, 2H), 1,30-1,18 (m, 2H), 0,95-0,83 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 845,1.

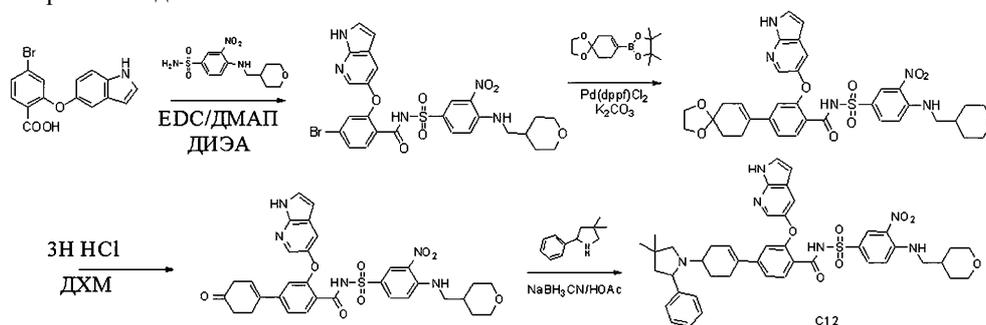
Пример С11: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(нафтаден-1-ил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



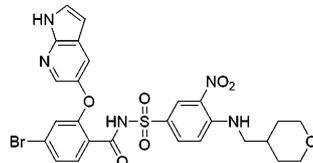
Целевое соединение получали с помощью 2-(нафтален-1-ил)пирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 9,61 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,25-7,35 (m, 11H), 7,10-6,85 (m, 2H), 6,65-6,40 (m, 2H), 6,02-5,60 (m, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,12-3,92 (m, 2H), 3,52-3,14 (m, 5H), 2,82-2,52 (m, 2H), 2,40-1,91 (m, 7H), 1,87-1,54 (m, 6H), 1,49-1,34 (m, 2H), Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 827,1.

Пример С12: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(4,4-диметил-2-фенилпирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

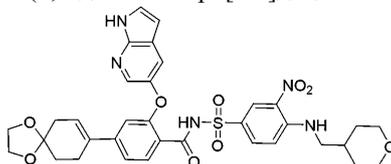


Стадия 1: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-бром-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



К смеси 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-бромбензойной кислоты (6,6 г, 19,88 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли 3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид (6,3 г, 19,88 ммоль), EDCI (8,0 г, 41,75 ммоль), ДМАП (3,6 г, 29,82 ммоль) и ТЭА (5,0 г, 49,70 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Добавляли 1 М HCl кислоту (100 мл). Осадок фильтровали и высушивали под вакуумом с получением продукта (9 г, 61,3%) в виде желтого твердого вещества без дополнительной очистки для следующей стадии. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 630,0, 632,0.

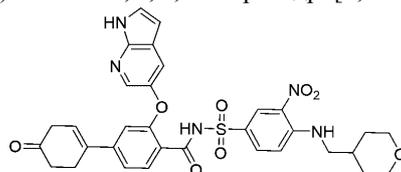
Стадия 2: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4-(1,4-диоксапирано[4,5]дец-7-ен-8-ил)бензамид



Смесь 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-бром-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамида (100 мг, 0,16 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(1,4-диоксапирано[4,5]дец-7-ен-8-ил)-1,3,2-диоксаборолана (64 мг, 0,24 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (12 мг, 0,016 ммоль) и K₂CO₃ (44 мг, 0,32 ммоль) в диоксане (5 мл) и H₂O (0,5 мл) перемешивали при 95°C в атмосфере N₂ в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и отфильтровывали неорганическую соль. Фильтрат концентрировали. Осадок очищали посредством препаративной ТСХ (MeOH/ДХМ = 1/10) с получением целевого продукта в виде желтого твердого вещества (76 мг, 68%).

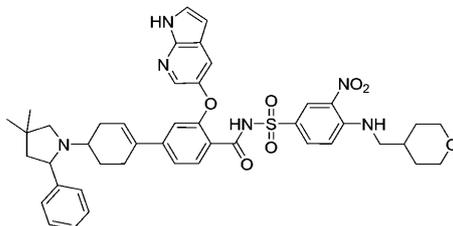
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,24 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,56-8,59 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,48-7,58 (m, 3H), 7,20 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 3,85 (s, 6H), 3,23-3,27 (m, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,37 (s, 2H), 2,28 (s, 2H), 2,03-1,96 (m, 2H), 1,87 (s, 1H), 1,71 (t, J=6,2 Гц, 2H), 1,60 (d, J=12,4 Гц, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 690,1.

Стадия 3: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Раствор 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)бензамида (76 мг, 0,11 ммоль) в ДХМ (5 мл) и 3 М HCl (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор добавляли ДХМ (20 мл) и нейтрализовали при помощи водн. NaHCO₃. Органический слой высушивали над безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением целевого продукта в виде желтого твердого вещества (42 мг, 59%) без дополнительной очистки для следующей стадии. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 646,1.

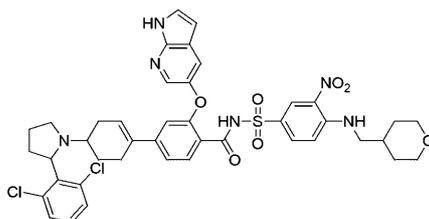
Стадия 4: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(4,4-диметил-2-фенилпирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Раствор 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид (32 мг, 0,05 ммоль) и 4,4-диметил-2-фенилпирролидина (13 мг, 0,075 ммоль) в ТГФ перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли NaBH(OAc)₃ и перемешивали в течение ночи. ТГФ удаляли и остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (5 мг, 12%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,28 (s, 1H), 11,72 (s, 1H), 9,79 (d, J=52,7 Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,61-7,63 (m, 2H), 7,54 (s, 2H), 7,36-7,44 (m, 3H), 7,22-7,10 (m, 2H), 6,72 (d, J=6,1 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,98-5,88 (m, 1H), 4,94-4,78 (m, 1H), 3,84 (d, J=8,9 Гц, 2H), 3,22-3,27 (m, 5H), 2,99 (s, 5H), 2,28 (s, 1H), 1,97-2,07 (m, 4H), 1,86 (s, 1H), 1,59 (d, J=12,5 Гц, 2H), 1,45 (s, 1H), 1,24 (s, 6H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 805,2.

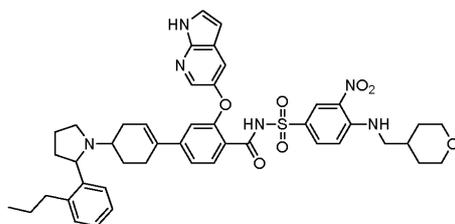
Пример С13: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2,6-дихлорфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(2,6-дихлорфенил)пирролидина и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид в соответствии со способом, описанным в примере С12.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,23 (br, 1H), 11,71 (br, 1H), 8,58-8,54 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,44 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,20-7,11 (m, 4H), 6,71 (d, J=16,0 Гц, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,01-5,67 (m, 1H), 4,52-4,49 (m, 1H), 3,85 (d, J=8,0 Гц, 2H), 3,27-3,22 (m, 4H), 3,17-3,09 (m, 2H), 2,67-2,63 (m, 1H), 2,33-1,76 (m, 11H), 1,61 (d, J=12,0 Гц, 2H), 1,47-1,23 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 845,1.

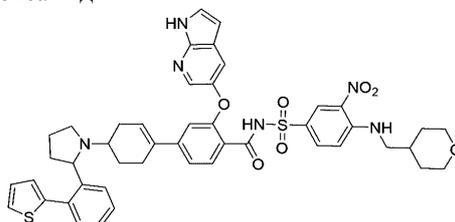
Пример С14: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-(2-пропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(2-пропилфенил)пирролидина и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида в соответствии со способом, описанным в примере С12.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,24 (br, 0,5H), 11,65 (s, 1H), 9,34 (br, 0,5H), 8,49 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,79-7,67 (m, 1H), 7,55-7,40 (m, 4H), 7,33-7,21 (m, 3H), 7,15-6,96 (m, 3H), 7,72-6,67 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,98-5,82 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,84 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 3,28-3,22 (m, 4H), 3,05-2,84 (m, 2H), 2,20-2,07 (m, 2H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,91-1,78 (m, 2H), 1,76-1,64 (m, 2H), 1,62-1,28 (m, 7H), 0,99-0,81 (m, 6H). Масс-спектр (ИЭР, м/е) $[M+1]^+$ 819,2.

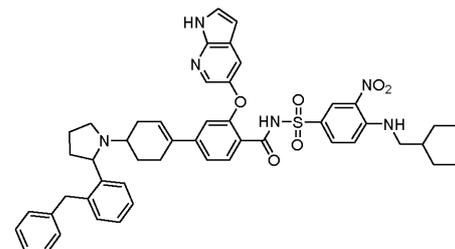
Пример С15: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-(2-(тиофен-2-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида



Целевое соединение получали из 2-(2-(тиофен-2-ил)фенил)пирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,26 (s, 1H), 11,68 (s, 1H), 8,49-8,30 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,75 (d, $J=7,9$ Гц, 3H), 7,54-7,22 (m, 6H), 7,22-6,88 (m, 4H), 6,70 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,95-5,70 (m, 1H), 3,90-3,84 (m, 2H), 3,50-3,30 (m, 1H), 3,30-3,10 (m, 4H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,25-2,17 (m, 6H), 1,92-1,80 (m, 3H), 1,65-1,59 (m, 3H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,35-1,20 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, м/е) $[M+1]^+$ 859,1.

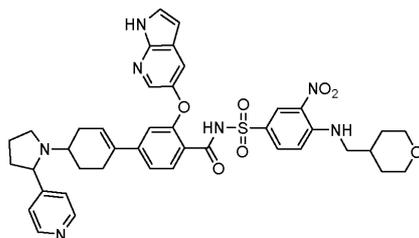
Пример С16: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-бензилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида



Целевое соединение получали с помощью 2-(2-бензилфенил)пирролидина и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида в соответствии со способом, описанным в примере С12.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,22 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,36-7,56 (m, 5H), 6,88-7,08 (m, 9H), 6,59 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 3,93-4,04 (m, 2H), 3,83-3,85 (m, 3H), 3,22-3,27 (m, 5H), 3,02 (s, 2H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,28-2,07 (m, 2H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,86 (s, 2H), 1,59 (d, $J=12,3$ Гц, 5H), 1,23-1,28 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, м/е) $[M+1]^+$ 867,2.

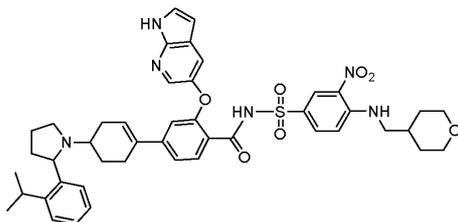
Пример С17: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-(пиридин-4-ил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида



Целевое соединение получали с помощью 4-(пирролидин-2-ил)пиридина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,14 (s, 1H), 11,67 (s, 1H), 8,53-8,46 (m, 4H), 7,97 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,76 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,58-7,29 (m, 5H), 7,12 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 3,84 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,25-3,22 (m, 5H), 2,33-2,08 (m, 4H), 1,91-1,76 (m, 4H), 1,61-1,53 (m, 3H), 1,50-1,43 (m, 1H), 1,31-1,18 (m, 6H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 778,2.

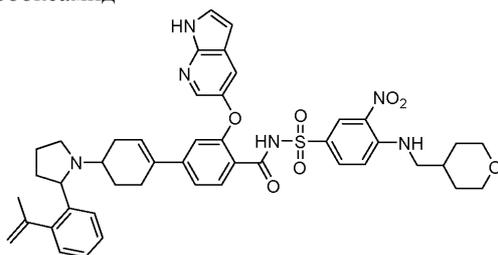
Пример С18: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(2-изопропилфенил)пирролидина и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид в соответствии со способом, описанным в примере С12.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,27 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 9,480 (s, 0,5H), 9,283 (s, 0,5H), 8,60 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,80 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,61 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,48 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,22-7,42 (m, 3H), 7,16 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,98-5,84 (m, 1H), 5,11-4,94 (m, 1H), 3,84 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 3,63-3,70 (m, 1H), 3,20-3,32 (m, 7H), 3,00-2,93 (m, 2H), 2,42-2,38 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 1H), 2,12-2,16 (m, 2H), 1,96-2,20 (m, 1H), 1,83-1,91 (m, 2H), 1,59 (d, $J=12,0$ Гц, 2H), 1,19-1,22 (m, 7H), 1,13 (d, $J=6,6$ Гц, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 819,2.

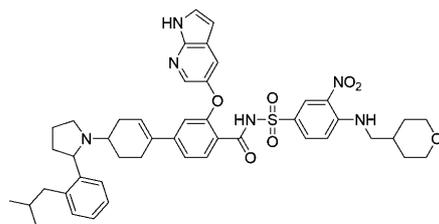
Пример С19: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-(2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)пирролидина и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид в соответствии со способом, описанным в примере С12.

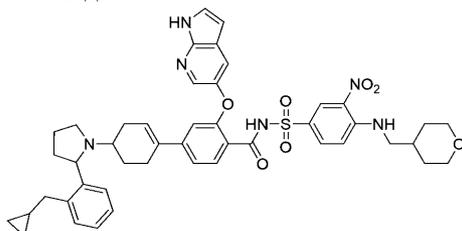
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,25 (s, 1H), 11,64 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,98-7,94 (m, 1H), 7,80-7,70 (m, 1H), 7,47-7,45 (m, 4H), 7,12-7,00 (m, 4H), 6,73 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,98-5,82 (m, 0,5H), 5,22 (s, 0,5H), 4,90-4,60 (m, 2H), 4,10-3,84 (m, 2H), 3,28-3,22 (m, 4H), 3,20-3,15 (m, 2H), 2,30-2,10 (m, 4H), 1,99-1,90 (m, 6H), 1,88 -1,80 (m, 2H), 1,75-1,70 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,30-1,20 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 817,2.

Пример С21: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-изобутилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



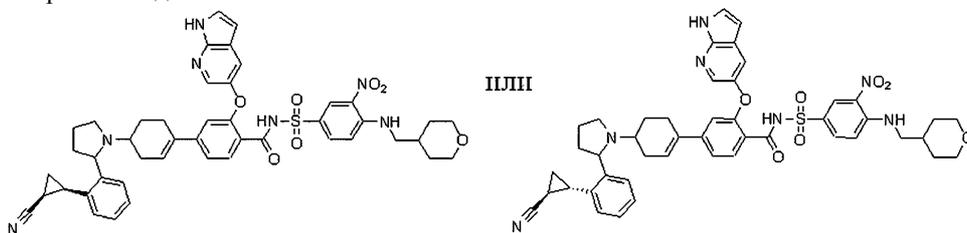
Целевое соединение получали с помощью 2-(2-изобутилфенил)пирролидина и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида в соответствии со способом, описанным в примере С12. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 832,8.

Пример С22: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(циклопропилметил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида



Целевое соединение получали с помощью 2-(2-(циклопропилметил)фенил)пирролидина и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида в соответствии со способом, описанным в примере С12. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 830,8.

Пример С26а и С26б: цис- или транс-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(2-цианоциклопропил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида/транс- или цис-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(2-цианоциклопропил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида

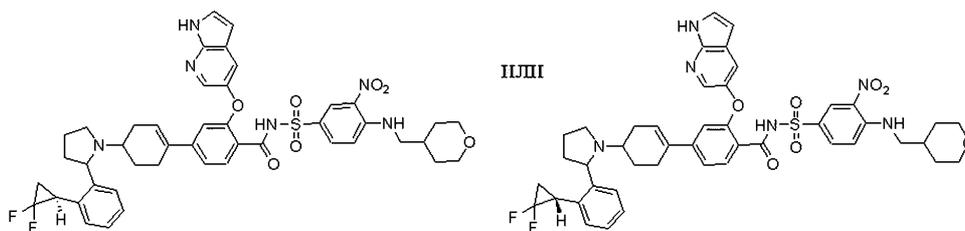


С24а получали с помощью цис- или транс-2-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)циклопропан-1-карбонитрила (более быстрый пик в ВЭЖХ) и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида в соответствии со способом, описанным в примере С12.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,22 (s, 1H), 11,67 (s, 1H), 8,51 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,55-7,38 (m, 4H), 7,20-7,12 (m, 4H), 6,70-6,66 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,99-5,82 (m, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,84 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,28-3,22 (m, 5H), 2,98 (s, 3H), 2,75-2,67 (m, 1H), 2,26-2,18 (s, 5H), 2,01-1,97 (m, 5H), 1,73 (s, 2H), 1,59 (d, $J=12,5$ Гц, 2H), 1,45 (s, 2H), 0,91-0,84 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 841,8.

С24б получали с помощью транс- или цис-2-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)циклопропан-1-карбонитрила (более медленный пик в ВЭЖХ). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 841,8.

Пример С26а и С26б: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-((S или R)-2,2-дифторциклопропил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида/3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-((R или S)-2,2-дифторциклопропил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида

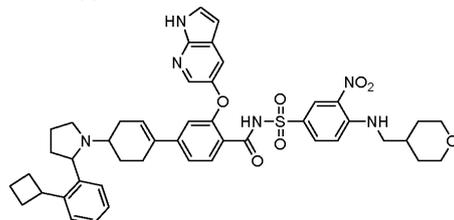


Целевое соединение 26a получали с помощью 2-(2-((S или R)-2,2-дифторциклопропил)фенил)пирролидина (более быстрый пик в ВЭЖХ) и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид в соответствии со способом, описанным в примере С12.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,23 (s, 1H), 11,68 (s, 1H), 8,65-8,42 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,63-7,39 (m, 4H), 7,27-7,00 (m, 5H), 6,76-6,54 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,07-5,70 (m, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,91-3,76 (m, 2H), 3,27-3,19 (m, 4H), 3,17-3,04 (m, 2H), 3,01-2,89 (m, 1H), 2,29-2,09 (m, 3H), 2,06-1,83 (m, 5H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,64-1,54 (m, 2H), 1,47-1,34 (m, 2H), 1,31-1,24 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[\text{M}+1]^+$ 852,7.

С помощью 2-(2-((R или S)-2,2-дифторциклопропил)фенил)пирролидина (более медленный пик в ВЭЖХ) получали 26b, Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 852,7.

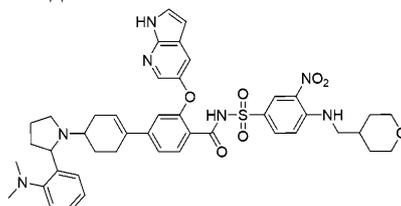
Пример С28: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклобутилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(2-циклобутилфенил)пирролидина и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид в соответствии со способом, описанным в примере С12.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,22 (s, 1H), 11,64 (s, 1H), 8,60-8,40 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,85-7,65 (m, 1H), 7,60-7,40 (m, 4H), 7,35-7,15 (m, 2H), 7,11 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,05-6,90 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,98 (s, 0,5H), 5,79 (s, 0,5H), 3,88-3,80 (m, 3H), 3,75-3,60 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 5H), 3,15-2,85 (m, 2H), 2,41-1,91 (m, 10H), 1,90-1,64 (m, 5H), 1,59 (d, J=12,4 Гц, 2H), 1,55-1,40 (m, 1H), 1,35-1,15 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 830,9.

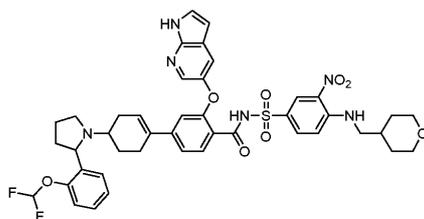
Пример С31: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(диметиламино)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью N,N-диметил-2-(пирролидин-2-ил)анилина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,60 (s, 1H), 8,42 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,73-7,63 (m, 1H), 7,62-7,51 (m, 1H), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,39-7,29 (m, 1H), 7,12-7,01 (m, 1H), 6,96-6,81 (m, 1H), 6,79-6,66 (m, 1H), 6,38-6,27 (m, 1H), 6,02-5,77 (m, 1H), 3,92-3,77 (m, 2H), 3,27-3,13 (m, 6H), 2,67-3,55 (m, 7H), 2,32-2,22 (m, 3H), 2,13-1,95 (m, 4H), 1,91-1,79 (m, 2H), 1,67-1,52 (m, 4H), 1,33-1,24 (m, 6H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[\text{M}+1]^+$ 802,8.

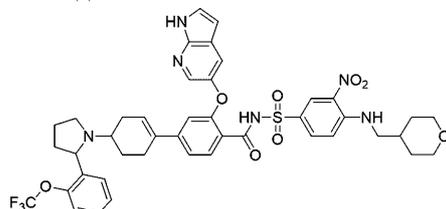
Пример С36: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(дифторметокси)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(2-(дифторметокси)фенил)пирролидина и 3-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид в соответствии со способом, описанным в примере С12.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,24 (s, 1H), 11,68 (s, 1H), 8,60-8,45 (m, 2H), 8,05-7,95 (m, 1H), 7,85-7,70 (m, 2H), 7,60-7,37 (m, 3H), 7,30-6,90 (m, 5H), 6,72 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,01 (s, 0,5H), 5,81 (s, 0,5H), 4,20-4,00 (m, 1H), 3,98-3,71 (m, 2H), 3,35-3,20 (m, 5H), 2,65-2,55 (m, 2H), 2,40-2,00 (m, 6H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,45-1,35 (m, 1H), 1,35-1,20 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, *m/e*) [M+1]⁺ 842,8.

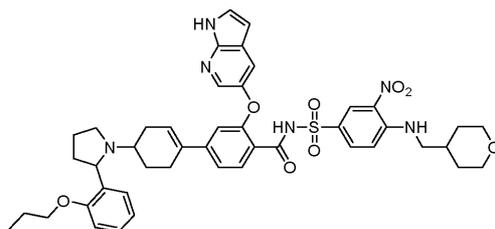
Пример С37: 3-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-(2-(трифторметокси)фенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(2-(трифторметокси)фенил)пирролидина и 3-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид в соответствии со способом, описанным в примере С12.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д.: 12,35 (s, 1H), 11,63 (s, 1H), 8,46 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,75-7,63 (m, 2H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,36-7,15 (m, 4H), 7,10 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,72 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,00-5,78 (m, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,84 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,29-3,22 (m, 4H), 3,17-3,08 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 2H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,25-2,10 (m, 3H), 1,93-1,80 (m, 2H), 1,78-1,65 (m, 3H), 1,62-1,58 (m, 2H), 1,50-1,37 (m, 2H), 1,33-1,27 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, *m/e*) [M+1]⁺ 861,1.

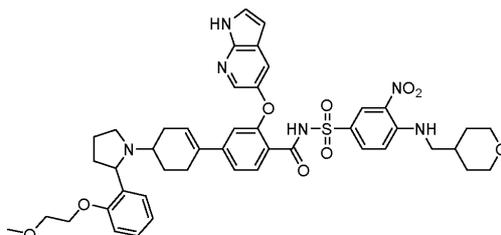
Пример С39: 3-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-(2-(пропокси)фенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-(2-(пропокси)фенил)пирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д.: 11,59 (s, 1H), 8,50-8,35 (m, 2H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,75-7,65 (m, 1H), 7,57-7,41 (m, 3H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,12-7,05 (m, 1H), 6,95-6,85 (m, 3H), 6,75-6,70 (m, 1H), 6,38-6,30 (m, 1H), 5,98-5,80 (m, 1H), 5,78-5,75 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,10 (q, J=5,2 Гц, 2H), 4,00-3,90 (m, 2H), 3,88-3,75 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 5H), 3,20-3,15 (m, 3H), 2,40-2,25 (m, 3H), 2,20-1,90 (m, 3H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,36-1,13 (m, 3H), 0,95 (t, J=7,3 Гц, 3H). Масс-спектр (ИЭР, *m/e*) [M+1]⁺ 835,2.

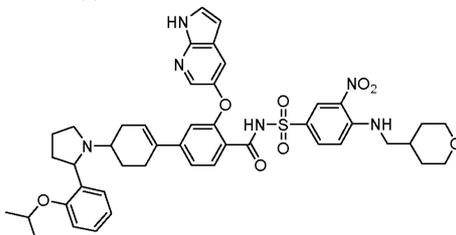
Пример С40: 3-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(2-метоксиэтокси)фенил)пирролидин-1-ил)-*N*-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(2-(2-метоксиэтокси)фенил)пирролидина и 3-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид в соответствии со способом, описанным в примере С12.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д.: 11,59 (s, 1H), 8,50-8,33 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,60-7,44 (m, 3H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,15-7,05 (m, 2H), 7,00-6,85 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,97-5,85 (m, 1H), 4,30-4,10 (m, 2H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,27-3,15 (m, 9H), 2,40-2,10 (m, 7H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 4H), 1,45-1,35 (m, 1H), 1,32-1,14 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, *m/e*) [M+1]⁺ 851,2.

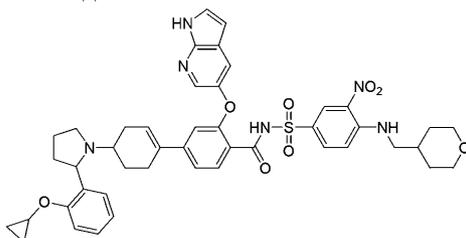
Пример С41: 3-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2-(2-изопропоксифенил)пирролидин-1-ил)-*N*-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(2-изопропоксифенил)пирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,28 (s, 1H), 11,74 (s, 1H), 8,66-8,52 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,82 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,71-7,46 (m, 4H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,25-7,06 (m, 3H), 7,05-6,95 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,01 (s, 0,5H), 5,93 (s, 0,5H), 5,05-4,90 (m, 1H), 4,76-4,57 (m, 1H), 3,85 (d, J=10,6 Гц, 2H), 3,31-3,15 (m, 5H), 2,40-2,20 (m, 4H), 2,18-2,05 (m, 4H), 2,00-1,85 (m, 2H), 1,70-1,55 (m, 3H), 1,35-1,15 (m, 10H). Масс-спектр (ИЭР) *m/e* [M+1]⁺ 834,8.

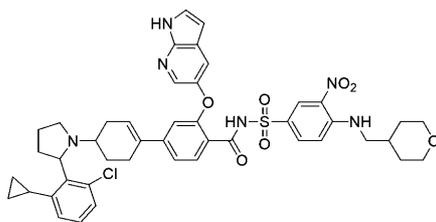
Пример С42: 3-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2-(2-циклопропоксифенил)пирролидин-1-ил)-*N*-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(2-циклопропоксифенил)пирролидина и 3-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид в соответствии со способом, описанным в примере С12.

¹H ЯМР (400 МГц, *d*₆-ДМСО) δ м.д.: 12,28 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 8,60-8,52 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,92-7,77 (m, 2H), 7,50-7,48 (m, 3H), 7,43-7,32 (m, 2H), 7,16 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,06 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,95-5,90 (m, 1H), 4,88-4,75 (m, 1H), 3,88-3,73 (m, 3H), 3,52 (s, 1H), 3,29-3,20 (m, 5H), 2,43-2,23 (m, 5H), 2,15-1,95 (m, 5H), 1,89-1,75 (m, 1H), 1,59 (d, J=11,9 Гц, 3H), 1,24-1,15 (m, 3H), 0,79-0,65 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, *m/e*) [M+1]⁺ 832,8.

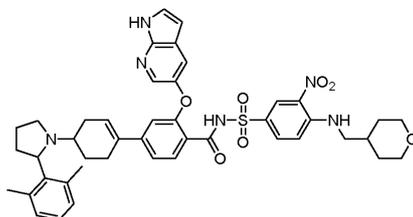
Пример С45: 3-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2-(2-хлор-6-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-*N*-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(2-хлор-6-циклопропилфенил)пирролидина и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)-сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид в соответствии со способом, описанным в примере С12.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,24 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,59-8,53 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,80 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,60-7,39 (m, 3H), 7,23-6,95 (m, 4H), 6,72-6,61 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,03-5,79 (m, 1H), 4,52-4,47 (m, 1H), 3,84 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,28-3,22 (m, 4H), 3,12-3,03 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H), 2,01-1,97 (m, 3H), 1,90-1,73 (m, 4H), 1,65-1,50 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,30-1,20 (m, 6H), 0,98-0,79 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 850,8.

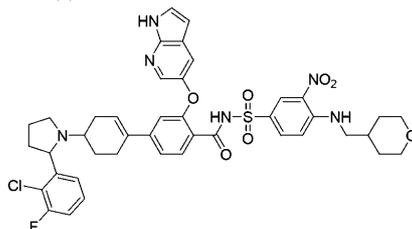
Пример С46: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2,6-диметилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(2,6-диметилфенил)пирролидина и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид в соответствии со способом, описанным в примере С12.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,27 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,65-8,48 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,78 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,44 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,20-7,05 (m, 2H), 7,03-6,79 (m, 3H), 6,72 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,00-5,72 (m, 1H), 4,15-3,75 (m, 4H), 3,30-3,17 (m, 4H), 3,15-2,98 (m, 1H), 2,45-2,25 (m, 8H), 2,18-2,05 (m, 3H), 1,99-1,53 (m, 8H), 1,51-1,35 (m, 1H), 1,28-1,18 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 805,2.

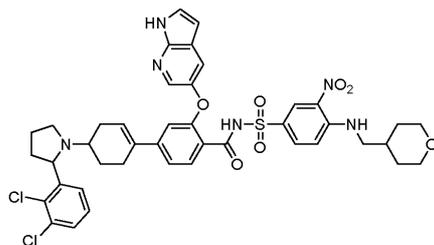
Пример С47: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-хлор-3-фторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(2-хлор-3-фторфенил)пирролидина и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)-сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид в соответствии со способом, описанным в примере С12.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,68 (s, 1H), 8,60-8,45 (m, 2H), 8,05-7,95 (m, 1H), 7,80-7,70 (m, 1H), 7,62-7,44 (m, 4H), 7,35-7,20 (m, 1H), 7,18-7,10 (m, 2H), 7,09-6,92 (m, 2H), 6,70 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,01 (s, 0,5H), 5,80 (s, 0,5H), 4,2-4,05 (m, 1H), 3,84 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 3,30-3,20 (m, 4H), 3,18-2,90 (m, 2H), 2,40-2,05 (m, 4H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,78-1,65 (m, 2H), 1,59 (d, $J=12,6$ Гц, 3H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,36-1,13 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 828,7.

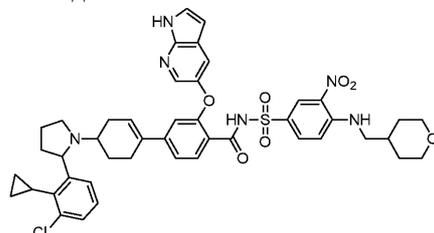
Пример С48: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2,3-дихлорфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-(2,3-дихлорфенил)пирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,21 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 8,7-8,5 (m, 2H), 8,05-7,95 (m, 1H), 7,85-7,75 (m, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,60-7,40 (m, 4H), 7,38-7,22 (m, 1H), 7,20-7,00 (m, 2H), 6,70 (d, $J=9,7$ Гц, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,01- 5,84 (m, 1H), 4,25-4,00 (m, 2H), 3,84 (d, $J=10,5$ Гц, 2H), 3,30-3,19 (m, 4H), 2,42-1,99 (m, 5H), 1,95-1,86 (m, 3H), 1,79-1,52 (m, 5H), 1,50-1,35 (m, 1H), 1,30-1,15 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 845,1.

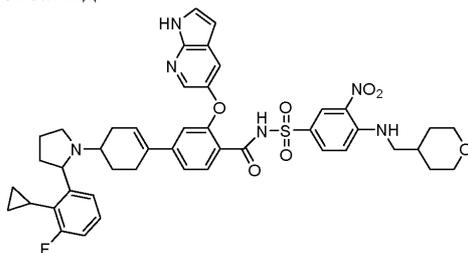
Пример С51: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(3-хлор-2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(3-хлор-2-циклопропилфенил)пирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,25 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,65-8,45 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,79 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,60-7,40 (m, 4H), 7,38-7,25 (m, 1H), 7,20-7,00 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,98 (s, 0,5H), 5,90-5,75 (m, 0,5H), 4,60-4,45 (m, 1H), 3,84 (dd, $J=11,1, 2,8$ Гц, 2H), 3,76-3,56 (m, 2H), 3,30-3,20 (m, 5H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,44-1,98 (m, 6H), 1,95-1,65 (m, 4H), 1,59 (d, $J=12,4$ Гц, 2H), 1,31-1,15 (m, 3H), 1,12-1,05 (m, 2H), 0,70-0,60 (m, 1H), 0,55-0,45 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 850,8.

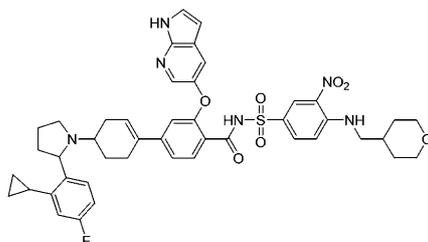
Пример С52: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропил-3-фторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(2-циклопропил-3-фторфенил)пирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 12,22 (s, 1H), 11,59 (s, 1H), 8,52-8,32 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,53-7,28 (m, 4H), 7,18-7,02 (m, 2H), 6,92-6,67 (m, 3H), 6,33 (s, 1H), 6,00-5,71 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,93-3,73 (m, 2H), 3,30-2,85 (m, 7H), 2,30-2,13 (m, 3H), 2,05-1,79 (m, 4H), 1,77-1,53 (m, 5H), 1,49-1,37 (m, 2H), 1,02-0,91 (m, 2H), 0,89-0,81 (m, 2H), 0,77-0,67 (m, 1H), 0,62-0,48 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[\text{M}+1]^+$ 834,8.

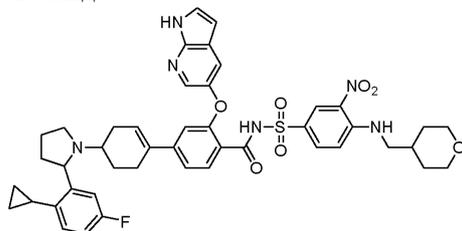
Пример С53: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропил-4-фторфенил)-пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(2-циклопропил-4-фторфенил)пирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,22 (s, 1H), 11,65 (s, 1H), 8,60-8,40 (m, 2H), 7,97 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,65-7,55 (m, 1H), 7,50-7,40 (m, 3H), 7,12 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,05-6,95 (m, 1H), 6,96-6,80 (m, 1H), 6,80-6,65 (m, 2H), 6,38-6,32 (m, 1H), 6,00 (s, 0,5H), 5,87 (s, 0,5H), 4,40-4,05 (m, 1H), 3,84 (dd, J=11,4, 3,0 Гц, 2H), 3,30-3,15 (m, 5H), 2,40-3,15 (m, 5H), 2,05-1,95 (m, 3H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,78-1,65 (m, 2H), 1,59 (d, J=11,3 Гц, 2H), 1,53-1,33 (m, 2H), 1,30-1,15 (m, 2H), 0,95-0,85 (m, 2H), 0,75-0,65 (m, 1H), 0,63-0,52 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 834,8.

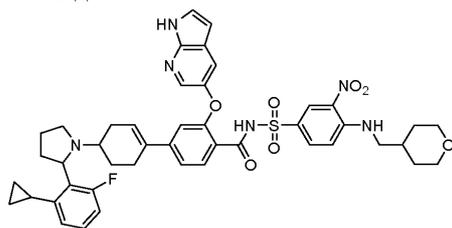
Пример С54: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2-(2-циклопропил-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(2-циклопропил-5-фторфенил)пирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,23 (s, 1H), 11,67 (s, 1H), 8,60-8,45 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,77 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,59-7,41 (m, 3H), 7,39-7,21 (m, 1H), 7,18-6,77 (m, 4H), 6,73 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,01 (s, 0,5H), 5,85 (s, 0,5H), 4,40-4,20 (m, 1H), 3,84 (d, J=8,3 Гц, 2H), 3,30-3,15 (m, 5H), 2,40-2,15 (m, 3H), 2,06-1,82 (m, 4H), 1,80-1,65 (m, 2H), 1,59 (d, J=12,1 Гц, 3H), 1,50-1,35 (m, 1H), 1,33-1,14 (m, 5H), 0,95-0,79 (m, 2H), 0,70-0,60 (m, 1H), 0,55-0,45 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 834,8.

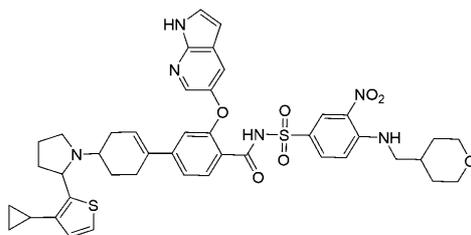
Пример С55: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2-(2-циклопропил-6-фторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(2-циклопропил-6-фторфенил)пирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,25 (s, 1H), 11,68 (s, 1H), 8,60-8,45 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,85-7,70 (m, 1H), 7,55-7,30 (m, 3H), 7,20-6,50 (m, 6H), 6,37 (s, 1H), 6,10-5,79 (m, 1H), 4,50-4,20 (m, 1H), 3,84 (dd, J=11,1, 2,7 Гц, 2H), 3,74-3,42 (m, 2H), 3,30-3,20 (m, 5H), 2,40-1,65 (m, 10H), 1,59 (d, J=12,3 Гц, 2H), 1,35-1,10 (m, 3H), 1,05-0,65 (m, 4H), 0,60-0,45 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 834,8.

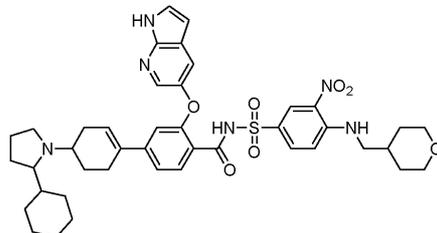
Пример С57: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2-(3-циклопропилтиофен-2-ил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(3-циклопропилтиофен-2-ил)пирролидина и метил-3-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д.: 12,23 (s, 0,5H), 11,67 (s, 1H), 9,55 (s, 0,5H), 8,51 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,50-7,46 (m, 3H), 7,21-6,96 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,03 (s, 0,5H), 5,94 (s, 0,5H), 4,41-4,28 (m, 1H), 3,91-3,72 (m, 2H), 3,49-3,41 (m, 1H), 3,29-3,18 (m, 6H), 3,08-2,91 (m, 2H), 2,31-2,19 (m, 4H), 1,89-1,71 (m, 3H), 1,69-1,59 (m, 3H), 1,32-1,15 (m, 3H), 0,95-0,78 (m, 3H), 0,54 (s, 2H). Масс-спектр (ИЭР, *m/e*) [M+1]⁺ 822,7.

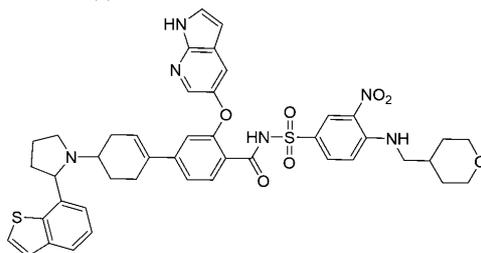
Пример С60: 3-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2-циклогексилпирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксаимид



Целевое соединение получали из 2-циклогексилпирролидина и метил-3-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д.: 11,60 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,69 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,47 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,13 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,88 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 3,84 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,48-3,39 (m, 2H), 3,30-3,16 (m, 6H), 2,44-2,28 (m, 2H), 2,22-2,09 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 3H), 1,76-1,66 (m, 3H), 1,66-1,53 (m, 4H), 1,31-1,13 (m, 6H), 1,13-0,91 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, *m/e*) [M+1]⁺ 783,2.

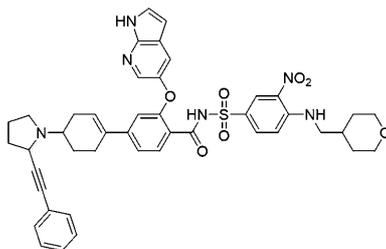
Пример С62: 3-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2-(бензо[*b*]тиофен-7-ил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксаимид



Целевое соединение получали с помощью 2-(бензо[*b*]тиофен-7-ил)пирролидина и метил-3-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,20 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,64-8,33 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72-7,58 (m, 2H), 7,59-7,45 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,30-7,14 (m, 2H), 7,18-7,03 (m, 2H), 6,68 (d, J=10,1 Гц, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,03-5,78 (m, 1H), 4,20-4,07 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 2H), 3,30-3,17 (m, 4H), 3,09-2,88 (m, 4H), 2,28-2,09 (m, 3H), 2,05-1,94 (m, 3H), 1,90-1,73 (m, 3H), 1,69-1,54 (m, 3H), 1,49-1,39 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР) *m/e* [M+1]⁺ 832,7.

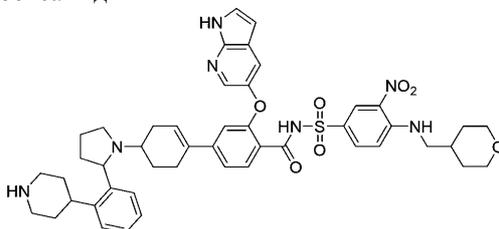
Пример С63: 3-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-((2-(фенилэтинил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксаимид



Целевое соединение получали с помощью 2-(фенилэтинил)пирролидина и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид в соответствии со способом, описанным в примере С12.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,06 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,56-8,53 (m, 2H), 8,01 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,78 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,56-7,32 (m, 8H), 7,22 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,07 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,80 (d, J=3,8 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,35-3,23 (m, 5H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,41-2,23 (m, 2H), 2,24-1,95 (m, 5H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,35-1,25 (m, 6H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 800,8.

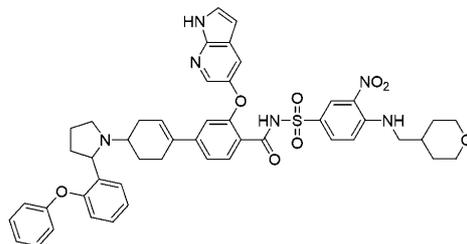
Пример С66: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-(2-(пиперидин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-(2-(N-вос-пиперидин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид получали с помощью трет-бутил-4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид в соответствии со способом, описанным в примере С12. Затем после снятия защиты при помощи ТФУ получали целевое соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,54 (s, 1H), 8,38-8,36 (m, 1H), 8,35-8,30 (m, 1H), 7,92-7,88 (m, 1H), 7,68-7,60 (m, 1H), 7,59-7,49 (m, 1H), 7,49-7,38 (m, 2H), 7,35-7,25 (m, 1H), 7,21-6,96 (m, 4H), 6,85-6,75 (m, 1H), 6,72-6,68 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,98 (s, 0,5H), 5,80 (s, 0,5H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,85-3,72 (m, 2H), 3,29-3,17 (m, 5H), 3,15-2,90 (m, 6H), 2,80-2,65 (m, 2H), 2,30-2,10 (m, 4H), 2,05-1,80 (m, 2H), 1,79-1,46 (m, 9H), 1,40-1,30 (m, 2H), 1,25-1,10 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 859,8.

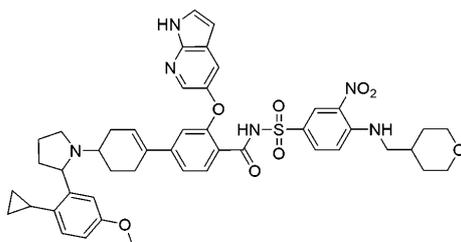
Пример С67: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-(2-феноксифенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(2-феноксифенил)пирролидина и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид в соответствии со способом, описанным в примере С12.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,20 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 8,60-8,40 (m, 2H), 8,30-8,10 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,78 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,60-7,45 (m, 2H), 7,47-7,35 (m, 2H), 7,35-7,18 (m, 4H), 7,10-6,85 (m, 6H), 6,57 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,95-4,75 (m, 1H), 3,84 (d, J=8,6 Гц, 2H), 3,30-3,20 (m, 5H), 2,40-2,25 (m, 2H), 2,20-2,00 (m, 3H), 1,95-1,77 (m, 2H), 1,76-1,52 (m, 4H), 1,50-1,30 (m, 2H), 1,28-1,05 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 868,8.

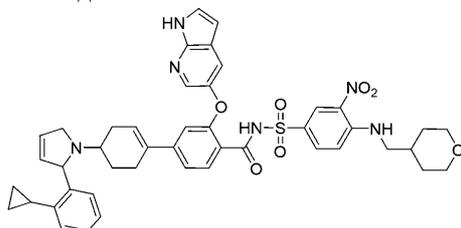
Пример С69: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропил-5-метоксифенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(2-циклопропил-5-метоксифенил)пирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,25 (s, 1H), 11,62 (s, 1H), 8,57-8,35 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79-7,67 (m, 1H), 7,53-7,34 (m, 3H), 7,18-7,05 (m, 2H), 7,03-6,81 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,66-6,53 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,05-5,76 (m, 1H), 4,36-4,20 (m, 1H), 3,87-3,80 (m, 2H), 3,77-3,57 (m, 4H), 3,31-3,18 (m, 6H), 2,25-2,15 (m, 2H), 1,95-1,81 (m, 3H), 1,76-1,65 (m, 2H), 1,65-1,54 (m, 3H), 1,30-1,22 (m, 5H), 0,89-0,74 (m, 4H), 0,67-0,41 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 857,8.

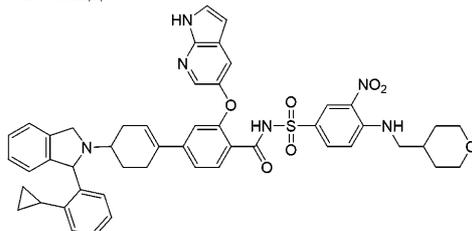
Пример С81: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(2-циклопропилфенил)-2,5-дигидро-1H-пиррола и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

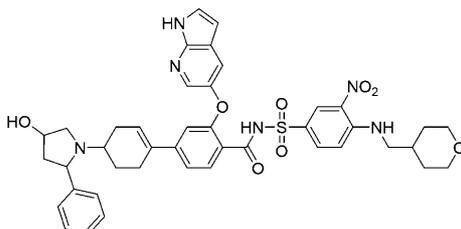
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,22 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,57-8,48 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,59-7,40 (m, 3H), 7,13-7,05 (m, 4H), 6,99-6,90 (m, 1H), 6,73-6,65 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,85-5,63 (m, 2H), 5,29 (s, 1H), 3,84 (d, J=8,3 Гц, 2H), 3,61-3,51 (m, 1H), 3,31-3,11 (m, 5H), 2,99-2,91 (m, 2H), 2,21-2,08 (m, 3H), 1,96-1,76 (m, 2H), 1,59 (d, J=12,1 Гц, 3H), 1,29-1,17 (m, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,75-0,60 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 814,8.

Пример С86: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(1-(2-циклопропилфенил)изоиндолин-2-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 1-(2-циклопропилфенил)изоиндолина и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид в соответствии со способом, описанным в примере С12. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 865,3.

Пример С87: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(4-гидрокси-2-фенилпирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

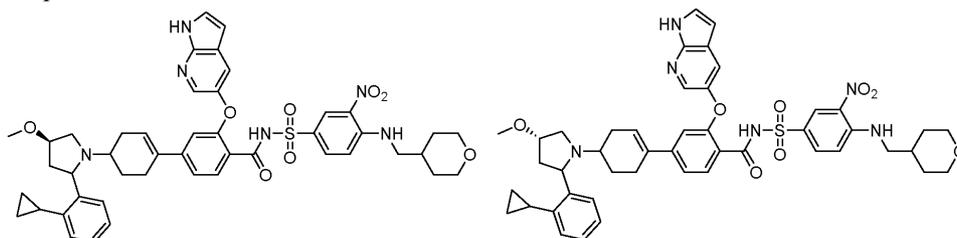


Целевое соединение получали с помощью 5-фенилпирролидин-3-ола и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-

оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида в соответствии со способом, описанным в примере С12.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,22 (s, 1H), 11,64 (s, 1H), 8,47-8,42 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,73-7,72 (m, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,47-7,20 (m, 7H), 7,11-7,10 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,76 (s, 0,5H), 5,31 (s, 0,5H), 4,75-4,73 (m, 1H), 4,23-4,21 (m, 1H), 3,85 (d, J=8,0 Гц, 2H), 3,22-3,09 (m, 4H), 3,00-2,95 (m, 2H), 2,33-1,85 (m, 8H), 1,61 (d, J=12,0 Гц, 2H), 1,47-1,23 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 792,8.

Пример С88а и пример С88б: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((4S или 4R)-2-(2-циклопропилфенил)-4-метоксипирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида/3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((4R или 4S)-2-(2-циклопропилфенил)-4-метоксипирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида



Целевые соединения получали с помощью 2-(2-циклопропилфенил)-4-метоксипирролидина и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида в соответствии со способом, описанным в примере С12. После очистки посредством преп-ВЭЖХ, получали

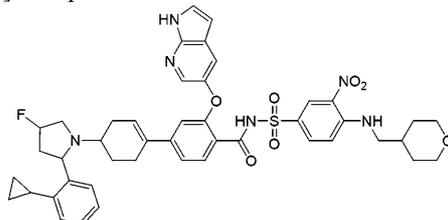
более быстрый пик С88а,

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,24 (br, 1H), 11,67 (s, 1H), 8,59-8,48 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,81-7,73 (m, 1H), 7,59-7,41 (m, 4H), 7,23-6,86 (m, 5H), 6,72 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,99 (s, 0,5H), 5,84 (s, 0,5H), 4,34 - 4,19 (m, 1H), 3,85 (d, J=8,8 Гц, 2H), 3,25-3,11 (m, 10H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,29-2,11 (m, 3H), 2,09-1,95 (m, 4H), 1,92-1,69 (m, 3H), 1,61 (d, J= 12,4 Гц, 2H), 1,55-1,33 (m, 2H), 0,95-0,84 (m, 2H), 0,68-0,45 (m, 2H), Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 846,8;

более медленный пик С88б,

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,22 (br, 1H), 11,65 (s, 1H), 8,59-8,41 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,80-7,69 (m, 1H), 7,57-7,40 (m, 4H), 7,20-6,92 (m, 5H), 6,72 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,00 (s, 0,5H), 5,84 (s, 0,5H), 4,55-4,41 (m, 1H), 3,95-3,87 (m, 1H), 3,84 (d, J=8,8 Гц, 2H), 3,47-3,35 (m, 1H), 3,25-3,16 (m, 8H), 2,67-2,51 (m, 2H), 2,29-2,11 (m, 4H), 2,09-1,95 (m, 3H), 1,92-1,69 (m, 2H), 1,61 (d, J= 12,4 Гц, 2H), 1,55-1,33 (m, 2H), 0,95-0,84 (m, 2H), 0,68-0,45 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 846,8.

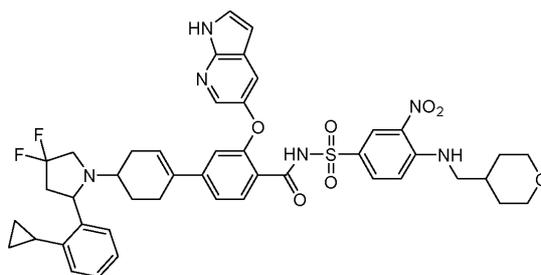
Пример С89: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2-(2-циклопропилфенил)-4-фторпирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида



Целевое соединение получали с помощью 2-(2-циклопропилфенил)-4-фторпирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,23 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,65-8,50 (m, 2H), 8,05-7,95 (m, 1H), 7,80 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,67-7,38 (m, 4H), 7,19-7,02 (m, 3H), 7,02-6,95 (m, 1H), 6,95-6,85 (m, 1H), 6,71 (d, J=4,4 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,01 (s, 0,5H), 5,81 (s, 0,5H), 5,26 (s, 0,5H), 5,12 (s, 0,5H), 4,39-4,22 (m, 1H), 3,84 (dd, J=11,1, 2,7 Гц, 2H), 3,30-3,15 (m, 5H), 2,80-2,60 (m, 2H), 2,37-1,79 (m, 8H), 1,70-1,50 (m, 4H), 1,50-1,35 (m, 1H), 1,30-1,15 (m, 3H), 0,95-0,80 (m, 2H), 0,70-0,60 (m, 1H), 0,55-0,45 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 834,8.

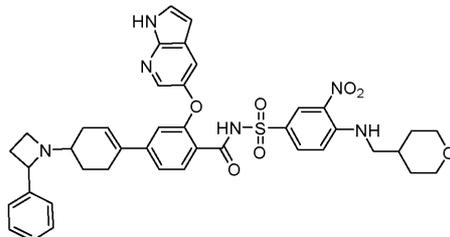
Пример С90: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2-(2-циклопропилфенил)-4,4-дифторпирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида



Целевое соединение получали с помощью 2-(2-циклопропилфенил)-4,4-дифторпирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,28 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,94-8,88 (m, 1H), 8,56-8,50 (m, 1H), 8,20-8,15 (m, 2H), 8,02 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,65-7,53 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,98 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,92 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,92 (s, 0,5H), 5,83 (s, 0,5H), 4,75-4,55 (m, 1H), 4,02 (d, J=11,4 Гц, 2H), 3,55-3,35 (m, 3H), 3,30-3,20 (m, 2H), 2,80-2,55 (m, 2H), 2,22-1,80 (m, 8H), 1,75-1,55 (m, 4H), 1,50-1,35 (m, 2H), 1,00-0,80 (m, 2H), 0,70-0,62 (m, 1H), 0,60-0,50 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 852,8.

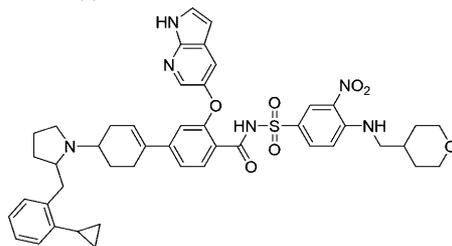
Пример С99: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-фенилазетидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида



Целевое соединение получали с помощью 2-фенилазетидина и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида в соответствии со способом, описанным в примере С12.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 9,82 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,61-8,45 (m, 1H), 8,19-8,13 (m, 1H), 8,10-7,94 (m, 2H), 7,77-7,30 (m, 7H), 7,15-6,82 (m, 3H), 6,62-6,47 (m, 2H), 5,86-5,54 (m, 1H), 4,08-3,96 (m, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,45-3,38 (m, 2H), 3,29-3,23 (m, 2H), 2,54-2,42 (m, 1H), 2,33-2,22 (m, 1H), 2,14-1,82 (m, 5H), 1,78-1,60 (m, 4H), 1,51-1,36 (m, 3H), 1,33-1,16 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 763,2.

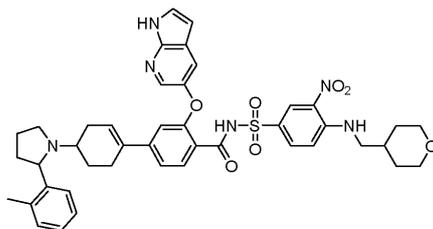
Пример С118: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилбензил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида



Целевое соединение получали с помощью 2-(2-циклопропилбензил)пирролидина и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида в соответствии со способом, описанным в примере С12.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 12,28 (s, 1H), 11,73 (s, 1H), 8,59-8,55 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,58-7,52 (m, 3H), 7,22-7,13 (m, 5H), 6,96 (d, J=6,2 Гц, 1H), 6,76 (t, J=11,4 Гц, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 3,85 (d, J=8,7 Гц, 2H), 3,64 (s, 1H), 3,30-3,21 (m, 5H), 3,06-2,95 (m, 3H), 2,43 (s, 2H), 2,24 (s, 1H), 2,00 (dd, J=14,2, 6,8 Гц, 3H), 1,92-1,82 (m, 3H), 1,70 (s, 1H), 1,60 (d, J=12,3 Гц, 2H), 1,45 (s, 1H), 0,92-0,84 (m, 4H), 0,63 (s, 2H). Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 830,8.

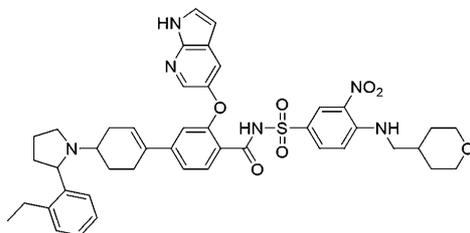
Пример С125: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-(орто-толил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида



Целевое соединение получали с помощью 2-(орто-толил)пирролидина и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида в соответствии со способом, описанным в примере С12.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,28 (s, 1H), 11,72 (s, 1H), 8,65-8,51 (m, 2H), 8,00 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,81 (dd, $J=8,0$ Гц, 2,2 Гц, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,48 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,28-7,25 (m, 3H), 7,20-7,07 (m, 2H), 6,73 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,43-6,34 (m, 1H), 5,97-5,86 (m, 1H), 4,88-4,73 (m, 1H), 3,84 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,30-3,21 (m, 6H), 2,54 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (s, 2H), 2,33-2,23 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 2H), 1,30-1,21 (m, 5H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 791,2,

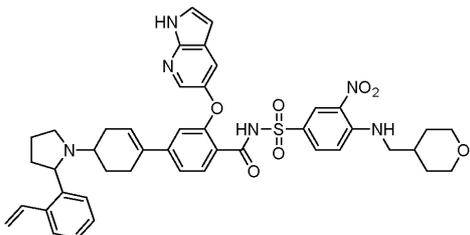
Пример С126: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-этилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали из 2-(2-этилфенил)пирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,25 (br, 1H), 11,67 (s, 1H), 8,51 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,87-7,60 (m, 2H), 7,55-7,42 (m, 3H), 7,31-6,94 (m, 5H), 6,74 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,97-5,81 (m, 1H), 3,36 (s, 1H), 6,03-5,77 (m, 1H), 3,94-3,78 (m, 2H), 3,30-3,15 (m, 6H), 2,72-2,60 (m, 2H), 2,45-1,78 (m, 8H), 1,70-1,47 (m, 4H), 1,32-1,04 (m, 6H), Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 763,2. Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 805,2.

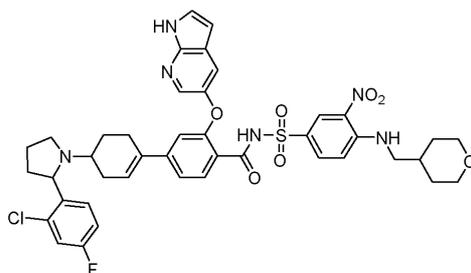
Пример С127: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-(2-винилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(2-винилфенил)пирролидина и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида в соответствии со способом, описанным в примере С12.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,21 (s, 1H), 11,66 (s, 1H), 8,49 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,61-7,34 (m, 5H), 7,27-6,86 (m, 5H), 6,71 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,97-5,81 (m, 1H), 5,64 (br, 1H), 5,29 (s, 1H), 3,84 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,28-3,22 (m, 3H), 3,08-2,82 (m, 1H), 2,29-2,07 (m, 6H), 1,88-1,79 (m, 2H), 1,70 (s, 1H), 1,60-1,45 (m, 3H), 1,39 (s, 1H), 1,30-1,01 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 803,2,

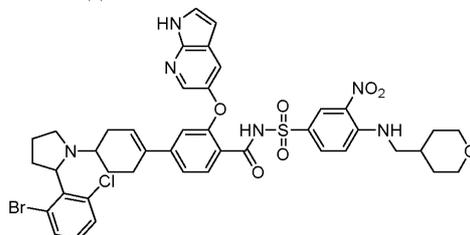
Пример С128: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-хлор-4-фторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(2-хлор-4-фторфенил)пирролидина и 3-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид в соответствии со способом, описанным в примере С12.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д.: 12,21 (s, 1H), 11,68 (s, 1H), 8,52 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,68-7,61 (m, 1H), 7,59-7,41 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,23-6,99 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,00-5,85 (m, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,84 (d, *J*=11,3 Гц, 2H), 3,30-3,22 (m, 5H), 2,99-2,90 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,88-1,82 (m, 2H), 1,70 (s, 2H), 1,59 (d, *J*=12,6 Гц, 3H), 1,25-1,18 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, *m/e*) [*M*+1]⁺ 829,1.

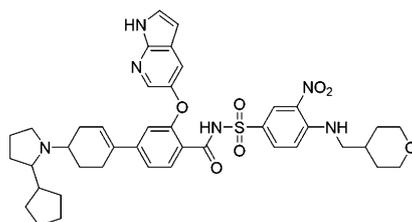
Пример С129: 3-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-бром-6-хлорфенил)пирролидин-1-ил)-*N*-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(2-бром-6-хлорфенил)пирролидина и 3-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид в соответствии со способом, описанным в примере С12.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д.: 12,24 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,68-7,23 (m, 5H), 7,25-6,98 (m, 3H), 6,75-6,63 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,01-5,67 (m, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,84 (d, *J*=7,8 Гц, 2H), 3,28-3,05 (m, 5H), 2,68-2,55 (s, 2H), 2,38-2,27 (m, 1H), 2,23-2,02 (m, 3H), 2,01-1,73 (m, 5H), 1,65-1,58 (m, 2H), 1,59-1,33 (m, 1H), 1,31-1,12 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, *m/e*) [*M*+1]⁺ 889,0, 891,0.

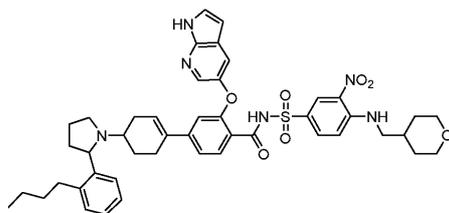
Пример С131: 3-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-циклопентилпирролидин-1-ил)-*N*-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-циклопентилпирролидина и 3-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид в соответствии со способом, описанным в примере С12.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д.: 11,59 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,43- 8,29 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,69 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 7,51 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,13 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,87 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 3,84 (d, *J*=8,8 Гц, 2H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,30-3,15 (m, 6H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,41-2,32 (m, 1H), 2,08-1,95 (m, 3H), 1,95-1,78 (m, 4H), 1,78-1,70 (m, 3H), 1,69-1,65 (m, 4H), 1,55-1,40 (m, 3H), 1,30-1,15 (m, 6H). Масс-спектр (ИЭР, *m/e*) [*M*+1]⁺ 768,8.

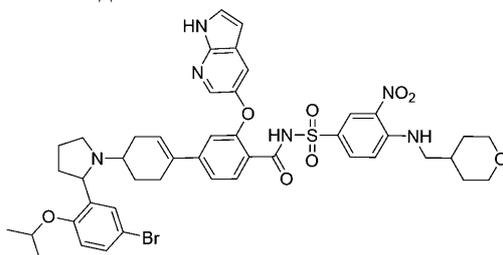
Пример С132: 3-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-бутилфенил)пирролидин-1-ил)-*N*-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(2-бутилфенил)пирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,24 (s, 1H), 11,65 (s, 1H), 8,48 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,62-7,39 (m, 4H), 7,27 (s, 1H), 7,17-6,94 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,06-5,77 (m, 1H), 3,90-3,78 (m, 2H), 3,27-2,94 (m, 6H), 2,72-2,58 (m, 3H), 2,29-2,09 (m, 3H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,93-1,80 (m, 2H), 1,77-1,66 (m, 2H), 1,64-1,52 (m, 2H), 1,52-1,39 (m, 2H), 1,35-1,18 (m, 8H), 0,92-0,75 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[\text{M}+1]^+$ 832,9.

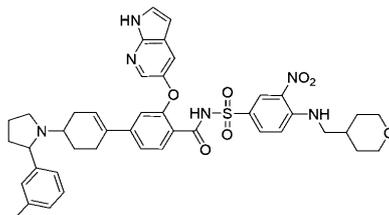
Пример С133: 3-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(5-бром-2-изопропоксифенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(5-бром-2-изопропоксифенил)пирролидина и 3-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид в соответствии со способом, описанным в примере С12.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,95-8,80 (m, 1H), 8,55-8,45 (m, 1H), 8,20-8,10 (m, 2H), 8,05-7,95 (m, 1H), 7,75-7,60 (m, 2H), 7,50-7,40 (m, 1H), 7,23-7,05 (m, 2H), 6,95-6,80 (m, 1H), 6,71-6,59 (m, 2H), 6,55-6,45 (m, 1H), 5,97 (s, 0,5H), 5,83 (s, 0,5H), 4,55-4,41 (m, 1H), 4,16-3,94 (m, 3H), 3,42 (m, 2H), 3,30-3,15 (m, 3H), 2,67-2,46 (m, 3H), 2,32-2,13 (m, 4H), 2,10-1,94 (m, 3H), 1,55-1,40 (m, 4H), 1,31-1,24 (m, 9H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 912,7 и 914,7.

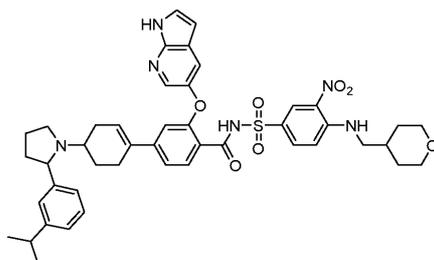
Пример С134: 3-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-(*m*-толил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(*m*-толил)пирролидина и 3-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид в соответствии со способом, описанным в примере С12.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,25 (s, 1H), 11,66 (s, 1H), 8,65-8,40 (m, 2H), 8,05-7,95 (m, 1H), 7,80-7,65 (m, 1H), 7,57-7,25 (m, 5H), 7,25-6,90 (m, 5H), 6,73 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,98 (s, 0,5H), 5,90 (s, 0,5H), 4,67-4,45 (m, 1H), 3,84 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 3,65-3,65 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 4H), 3,20-1,85 (m, 3H), 2,35-2,20 (m, 5H), 2,11-1,94 (m, 4H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,30-1,15 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 790,8.

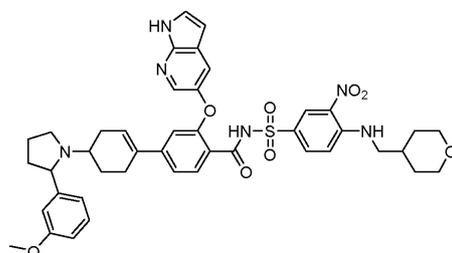
Пример С135: 3-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(3-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(3-изопропилфенил)пирролидина и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида в соответствии со способом, описанным в примере С12.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,92 (s, 1H), 11,57 (s, 1H), 8,45-8,30 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,70-7,60 (m, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,38-7,25 (m, 2H), 7,24-6,97 (m, 4H), 6,90-6,80 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,98 (s, 0,5H), 5,86 (s, 0,5H), 3,83 (d, J=8,0 Гц, 3H), 3,30-3,20 (m, 5H), 2,40-2,00 (m, 6H), 1,95-1,82 (s, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,60 (d, J=12,5 Гц, 3H), 1,50-1,40 (m, 2H), 1,31-1,08 (m, 9H). Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 818,8.

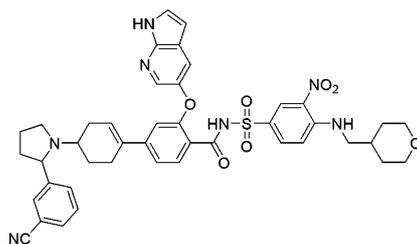
Пример С136: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(3-метоксифенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(3-метоксифенил)пирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

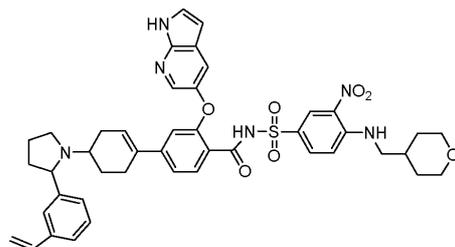
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,27 (s, 1H), 11,68 (s, 1H), 8,61-8,46 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,84-7,70 (m, 1H), 7,58-7,43 (m, 3H), 7,39-7,30 (m, 1H), 7,26-6,93 (m, 5H), 6,73 (s, 1H), 6,37 (m, 1H), 4,67-4,54 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,31-3,19 (m, 4H), 3,10-2,87 (m, 3H), 2,43-2,36 (m, 2H), 2,13-1,99 (m, 4H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,67-1,54 (m, 4H), 1,32-1,20 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 806,8.

Пример С137: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(3-цианофенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 3-(пирролидин-2-ил)бензонитрила и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида в соответствии со способом, описанным в примере С12. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 801,8.

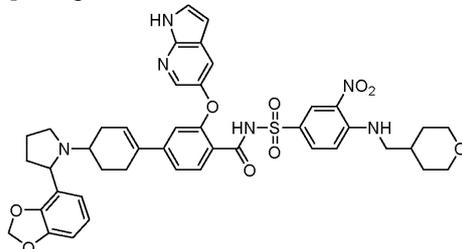
Пример С138: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-(3-винилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(3-винилфенил)пирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,23 (s, 1H), 11,63 (s, 1H), 8,46 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,76-7,61 (m, 2H), 7,56-7,32 (m, 6H), 7,16-7,04 (m, 1H), 7,02-6,88 (m, 1H), 6,69-6,63 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 6,00-5,78 (m, 2H), 5,35-5,20 (m, 2H), 3,90-3,78 (m, 2H), 3,30-3,18 (m, 5H), 2,32-2,15 (m, 4H), 2,05-1,93 (m, 3H), 1,91-1,78 (m, 2H), 1,66-1,54 (m, 4H), 1,52-1,38 (m, 1H), 1,35-1,24 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 802,8.

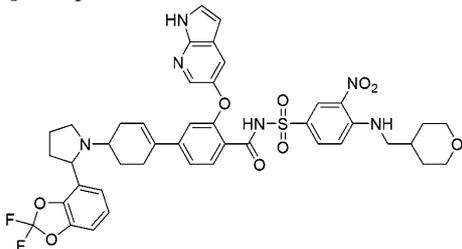
Пример С139: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)пирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,27 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,65-8,45 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,78 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,55-7,42 (m, 3H), 7,30-7,20 (m, 1H), 7,17 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,06 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,00-6,90 (m, 1H), 6,80-6,70 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 6,01 (s, 0,5H), 5,93 (s, 0,5H), 4,80-4,50 (m, 1H), 3,87-3,80 (m, 2H), 3,70-3,40 (m, 2H), 3,30-3,15 (m, 5H), 2,40-2,00 (m, 10H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,59 (d, $J=12,1$ Гц, 2H), 1,31-1,10 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 820,8.

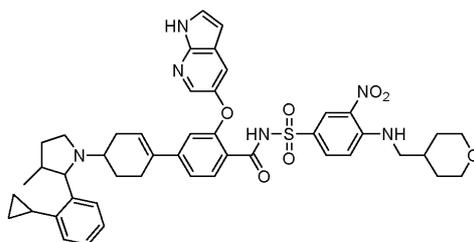
Пример С140: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)пирролидина и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид в соответствии со способом, описанным в примере С12.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,11 (s, 1H), 11,66 (s, 1H), 8,58-8,42 (m, 2H), 8,05-7,95 (m, 1H), 7,80-7,70 (m, 1H), 7,55-7,41 (m, 3H), 7,30-7,16 (m, 2H), 7,15-7,06 (m, 2H), 7,05-6,95 (m, 1H), 6,75-6,65 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,01 (s, 0,5H), 5,83 (s, 0,5H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,90-3,75 (m, 2H), 3,27-3,18 (m, 4H), 3,15-2,94 (m, 1H), 2,25-2,05 (m, 4H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,60-1,55 (m, 3H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,35-1,15 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 818,9.

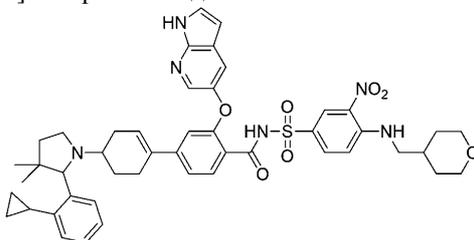
Пример С141: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)-3-метилпирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(2-циклопропилфенил)-3-метилпирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,22 (s, 1H), 11,66 (s, 1H), 8,65-8,35 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,76 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,65-7,35 (m, 4H), 7,37-6,85 (m, 5H), 6,73 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,98 (s, 0,5H), 5,85 (s, 0,5H), 4,60-4,20 (m, 1H), 3,84 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,30-3,10 (m, 5H), 2,40-2,05 (m, 5H), 2,04-1,75 (m, 4H), 1,70-1,35 (m, 5H), 1,33-1,12 (m, 3H), 0,95-0,80 (m, 2H), 0,78-0,66 (m, 1H), 0,60-0,25 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 830,8.

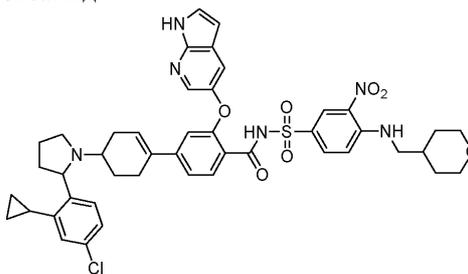
Пример С142: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)-3,3-диметилпирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(2-циклопропилфенил)-3,3-диметил пирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,24 (s, 1H), 11,67 (s, 1H), 8,65-8,40 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,69-7,20 (m, 5H), 7,15-6,80 (m, 4H), 6,72 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,04-5,71 (m, 1H), 4,30-4,10 (m, 1H), 3,84 (d, $J=9,3$ Гц, 2H), 3,75-3,50 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 4H), 3,10-2,90 (m, 1H), 2,80-2,60 (m, 1H), 2,41-1,79 (m, 8H), 1,35-1,20 (m, 5H), 1,15-1,05 (m, 3H), 1,10-0,65 (m, 5H), 0,60-0,35 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 844,8.

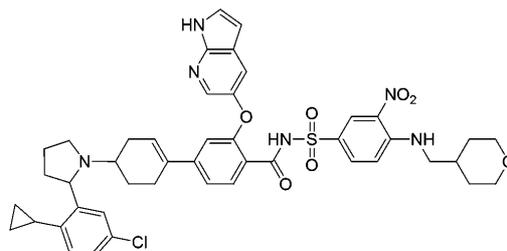
Пример С143: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(4-хлор-2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(4-хлор-2-циклопропилфенил)пирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,24 (s, 1H), 11,68 (s, 1H), 8,64-8,47 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,50 (s, 4H), 7,25-7,01 (m, 4H), 6,73 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,05-5,95 (m, 0,5H), 5,90-5,85 (m, 0,5H), 4,45-4,25 (m, 1H), 3,89-3,79 (m, 2H), 3,25-3,10 (m, 5H), 3,04-2,16 (m, 5H), 2,06-1,70 (m, 5H), 1,64-1,57 (m, 2H), 1,49-1,38 (m, 2H), 1,34-1,26 (m, 3H), 0,99-0,85 (m, 4H), 0,79-0,54 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 850,8.

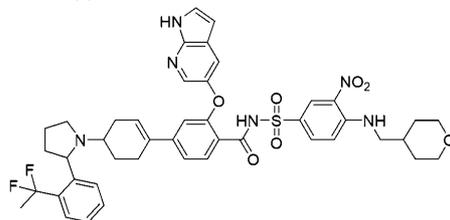
Пример С144: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(5-хлор-2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(5-хлор-2-циклопропилфенил)пирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

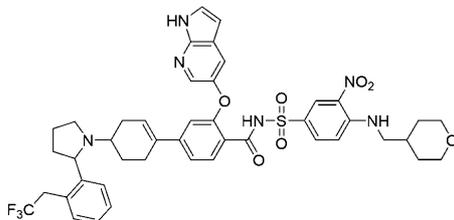
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,31 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,95-8,85 (m, 1H), 8,54 (t, J=4,9 Гц, 1H), 8,25-8,10 (m, 2H), 8,03 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,60 (d, J=23,7 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,15-7,06 (m, 1H), 7,05-6,95 (m, 1H), 6,92 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,90-6,80 (m, 1H), 6,70-6,60 (m, 1H), 6,58-6,50 (m, 1H), 5,97 (s, 0,5H), 5,80 (s, 0,5H), 4,35-4,20 (m, 1H), 4,08-3,94 (m, 2H), 3,42 (t, J=11,8 Гц, 2H), 3,25 (t, J=5,9 Гц, 2H), 3,20-3,15 (m, 1H), 2,70-2,45 (m, 2H), 2,40-2,10 (m, 4H), 2,01-1,91 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,77-1,35 (m, 8H), 1,10-0,80 (m, 2H), 0,70-0,60 (m, 1H), 0,55-0,45 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 850,7.

Пример С145: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(1,1-дифторэтил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



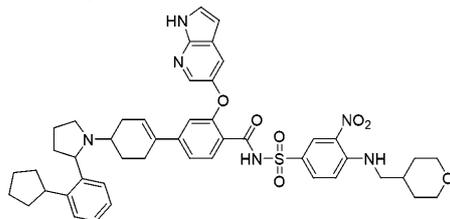
Целевое соединение получали с помощью 2-(2-(1,1-дифторэтил)фенил)пирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1. Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 840,8.

Пример С146: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



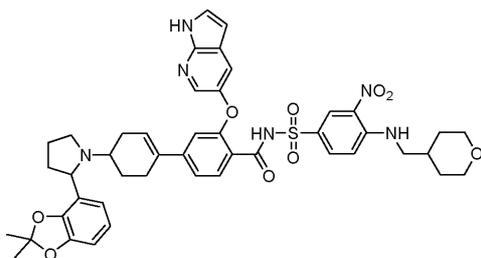
Целевое соединение получали с помощью 2-(2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)пирролидина и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид в соответствии со способом, описанным в примере С12. Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 858,8.

Пример С152: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопентилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(2-циклопентилфенил)пирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 844,8.

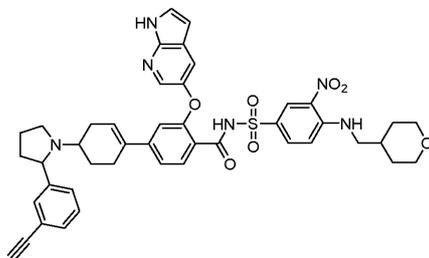
Пример С161: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2,2-диметилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(2,2-диметилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)пирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,39 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,59-8,49 (m, 1H), 8,23- 8,10 (m, 2H), 8,03 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,08-7,03 (m, 2H), 6,92 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 6,82-6,70 (m, 1H), 6,67-6,51 (m, 3H), 5,96-5,75 (m, 1H), 4,07-4,00 (m, 2H), 3,49-3,33 (m, 2H), 3,31-3,21 (m, 2H), 2,93-2,81 (m, 2H), 2,43-2,24 (m, 4H), 2,17-1,88 (m, 8H), 1,82-1,68 (m, 3H), 1,68-1,61 (m, 3H), 1,61-1,48 (m, 3H), 1,47-1,39 (m, 3H), Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 848,8.

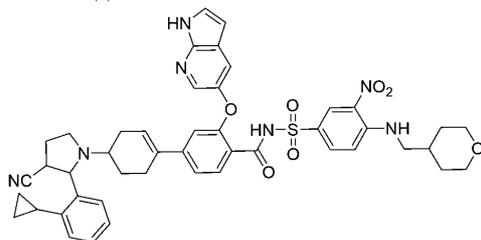
Пример С162: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(3-этинилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(3-этинилфенил)пирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,25 (s, 1H), 11,68 (s, 1H), 8,60-8,40 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,80-7,60 (m, 2H), 7,55-7,35 (m, 5H), 7,30-7,20 (m, 1H), 7,18-6,96 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,05-5,85 (m, 1H), 4,80-4,50 (m, 1H), 4,35-4,15 (m, 1H), 3,89-3,73 (m, 2H), 3,30-3,18 (m, 5H), 2,40-2,25 (m, 3H), 2,20-1,95 (m, 5H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,59 (d, $J=11,7$ Гц, 2H), 1,50-1,35 (m, 1H), 1,31-1,16 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 800,8.

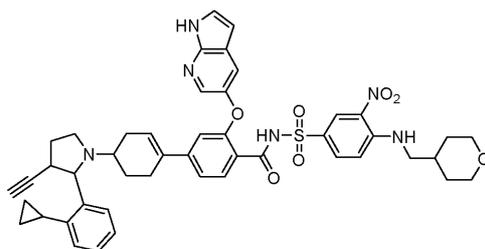
Пример С163: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(3-циано-2-(2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-3-карбонитрила и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,22 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,65-8,45 (m, 2H), 8,05-7,95 (m, 1H), 7,79 (d, $J=8,9$, 1H), 7,55-7,40 (m, 4H), 7,20-6,94 (m, 5H), 6,74-6,68 (m, 1H), 6,02 (s, 0,5H), 5,81 (s, 0,5H), 4,64-4,47 (m, 1H), 3,91-3,78 (m, 2H), 3,29-3,15 (m, 5H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,8-2,74 (m, 1H), 2,26-1,81 (m, 10H), 1,64-1,52 (m, 3H), 1,30-1,15 (m, 3H), 0,99-0,88 (m, 2H), 0,79-0,68 (m, 1H), 0,63-0,50 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 841,8.

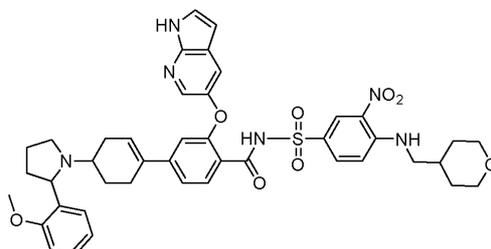
Пример С164: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)-3-этинилпирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(2-циклопропилфенил)-3-этинилпирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,21 (s, 1H), 11,68 (s, 1H), 8,67-8,40 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,84-7,72 (m, 1H), 7,56-7,36 (m, 4H), 7,17-7,08 (m, 4H), 6,94 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,06-5,75 (m, 1H), 4,35-4,05 (m, 1H), 3,91-3,76 (m, 2H), 3,30-3,20 (m, 4H), 3,15-3,05 (m, 2H), 2,40-1,95 (m, 8H), 1,90-1,65 (m, 4H), 1,64-1,55 (m, 2H), 1,50-1,35 (m, 2H), 1,30-1,10 (m, 2H), 1,05-0,95 (m, 1H), 0,85-0,80 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 840,8.

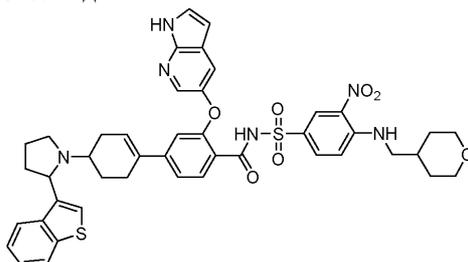
Пример С165: 3-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-метоксифенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(2-метоксифенил)пирролидина и 3-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида в соответствии со способом, описанным в примере С12.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,54 (s, 1H), 8,38-8,33 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,69-7,60 (m, 1H), 7,58-7,38 (m, 3H), 7,30 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 7,24-7,02 (m, 2H), 6,95-6,78 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,98-5,79 (m, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,83 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,30-3,21 (m, 4H), 3,15-2,95 (m, 2H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,06 (d, $J=18,4$, 6,0 Гц, 2H), 2,03-1,97 (m, 3H), 1,95-1,82 (m, 1H), 1,72-1,56 (m, 5H), 1,48-1,45 (m, 1H), 1,30-1,20 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 806,8.

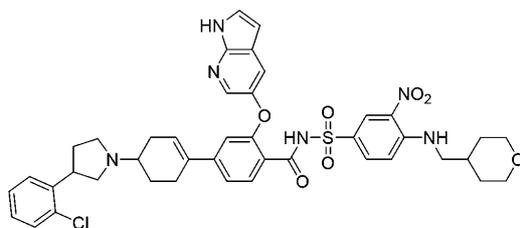
Пример С166: 3-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)пирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,23 (s, 1H), 11,66 (s, 1H), 8,60-8,40 (m, 2H), 8,10-7,85 (m, 3H), 7,80-7,65 (m, 1H), 7,60-7,25 (m, 6H), 7,18-6,88 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,98 (s, 0,5H), 5,86 (s, 0,5H), 4,22 (s, 1H), 3,83 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,30-3,10 (m, 5H), 2,40-2,20 (m, 7H), 2,10-1,85 (m, 3H), 1,65-1,40 (m, 4H), 1,30-1,15 (m, 3H).

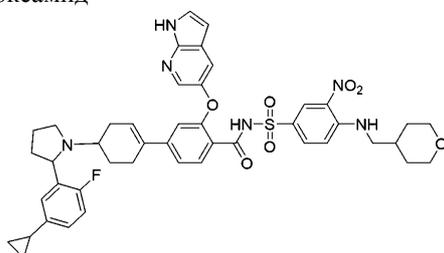
Пример С167: 3-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-(3-(2-хлорфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 3-(2-хлорфенил)пирролидина и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида в соответствии со способом, описанным в примере С12.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,32 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,65-8,45 (m, 2H), 8,02 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,80 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,65-7,45 (m, 5H), 7,38 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,32 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 3,90-3,65 (m, 4H), 3,30-3,20 (m, 5H), 2,70-2,55 (m, 1H), 2,45-2,30 (m, 4H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,10-1,91 (m, 2H), 1,90-1,70 (m, 3H), 1,60 (d, $J=11,9$ Гц, 2H), 1,34-1,15 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 810,8.

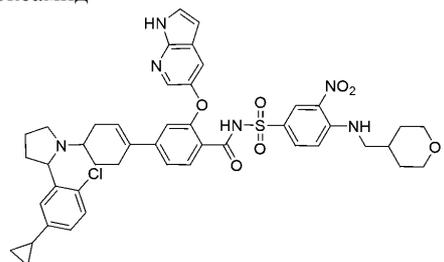
Пример С168: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(5-циклопропил-2-фторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида



Целевое соединение получали с помощью 2-(5-циклопропил-2-фторфенил)пирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

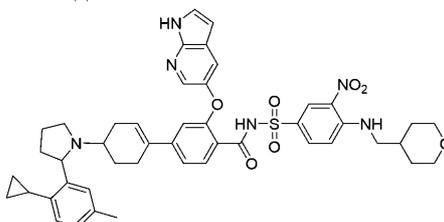
^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,23 (s, 0,5H), 11,66 (s, 1H), 8,50 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,82-7,73 (m, 1H), 7,55-7,39 (m, 3H), 7,34-6,83 (m, 5H), 6,75 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,07-5,84 (m, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,94-3,75 (m, 2H), 3,30-3,15 (m, 5H), 2,34-2,00 (m, 6H), 1,86 (s, 3H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,65-1,53 (m, 3H), 1,51-1,40 (m, 1H), 1,35-1,15 (m, 5H), 0,99-0,76 (m, 2H), 0,72-0,44 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 834,8.

Пример С169: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-хлор-5-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида



Целевое соединение получали с помощью 2-(5-циклопропил-2-хлорфенил)пирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1. Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 850,7.

Пример С170: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропил-5-метилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида

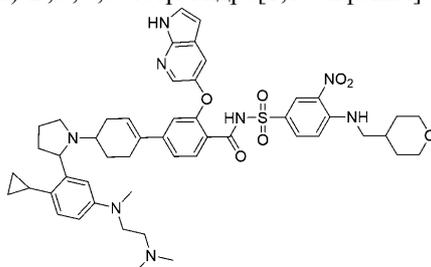


Целевое соединение получали с помощью 2-(5-циклопропил-2-хлорфенил)пирролидина и метил-3-

((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,24 (s, 0,3H), 11,61 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,76-7,63 (m, 1H), 7,52-7,32 (m, 4H), 7,11 (d, J=7,9, 1H), 7,06-6,72 (m, 4H), 6,33 (s, 1H), 6,04-5,80 (m, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,91-3,78 (m, 2H), 3,25-3,17 (m, 5H), 2,38-2,07 (m, 8H), 2,05-1,81 (m, 4H), 1,72 (s, 1H), 1,65-1,52 (m, 3H), 1,30-1,17 (m, 3H), 0,98-0,79 (m, 2H), 0,70-0,40 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 830,8.

Пример С171: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропил-5-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

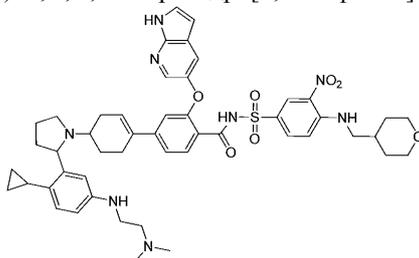


Целевое соединение получали с помощью N1-(4-циклопропил-3-(пирролидин-2-ил)фенил)-N1,N2,N2-триметилметан-1,2-диамина и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид в соответствии со способом, описанным в примере С12.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,53 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,35-8,31 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,48 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,06-7,00 (m, 2H), 6,82-6,71 (m, 3H), 6,35-6,29 (m, 2H), 5,99 (s, 0,5H), 5,85 (s, 0,5H), 4,26-4,20 (m, 1H), 3,84 (d, J=8,8 Гц, 2H), 3,27-2,98 (m, 8H), 2,85-2,65 (m, 5H),

2,34 - 2,15 (m, 5H), 2,13-1,92 (m, 8H), 1,83-1,66 (m, 4H), 1,61 (d, J=12,8 Гц, 2H), 1,45-1,35 (m, 4H), 0,85-0,74 (m, 2H), 0,58-0,34 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 916,8.

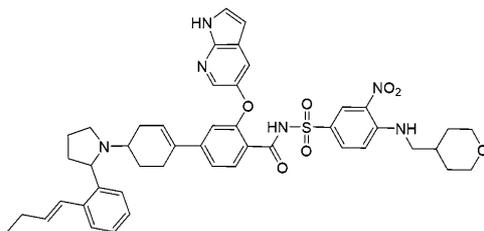
Пример С172: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропил-5-((2-(диметиламино)этил)амино)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью N1-(4-циклопропил-3-(пирролидин-2-ил)фенил)-N2,N2-диметилаэтан-1,2-диамина и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид в соответствии со способом, описанным в примере С12.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,30 (s, 1H), 11,73 (s, 1H), 10,06-9,35 (m, 2H), 8,67-8,48 (m, 2H), 8,05-7,95 (m, 1H), 7,87-7,76 (m, 1H), 7,60-7,39 (m, 3H), 7,22-7,06 (m, 2H), 6,96-6,71 (m, 3H), 6,57 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,45-6,32 (m, 1H), 5,97 (d, J=26,4 Гц, 1H), 5,18-4,98 (m, 1H), 3,87-3,80 (m, 2H), 3,75-3,63 (m, 1H), 3,49-3,17 (m, 10H), 2,89-2,72 (m, 6H), 2,47-2,27 (m, 4H), 2,17-1,81 (m, 6H), 1,73-1,55 (m, 3H), 1,28-1,18 (m, 2H), 0,90-0,79 (m, 2H), 0,61-0,38 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 902,8.

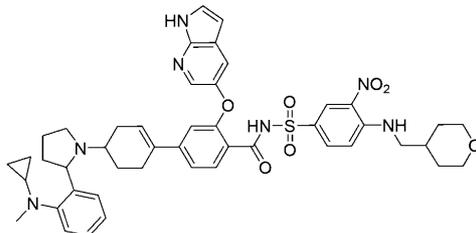
Пример С173: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(бут-1-ен-1-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(2-(бут-1-ен-1-ил)фенил)пирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответ-

ствии со способом, описанным в примере С1. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 830,8.

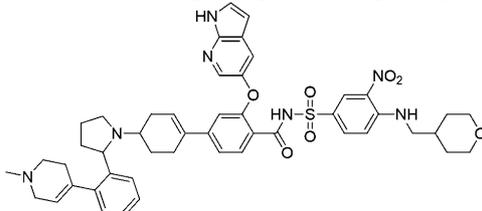
Пример С174: 3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(циклопропил(метил)амино)-фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью N-циклопропил-N-метил-2-пирролидин-2-ил)анилина и метил-3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,48-12,08 (m, 0,5H), 11,68 (s, 1H), 9,84-9,42 (m, 0,5H), 7,99 (s, 1H), 8,81-8,26 (m, 2H), 7,87-6,85 (m, 10H), 6,74-6,53 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,93-5,75 (m, 1H), 5,41-5,23 (m, 1H), 5,00-4,61 (m, 1H), 3,90-3,75 (m, 2H), 3,28-2,86 (m, 9H), 2,71-2,60 (m, 3H), 2,38-1,78 (m, 11H), 1,65-1,38 (m, 4H), 0,61-0,26 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 845,8.

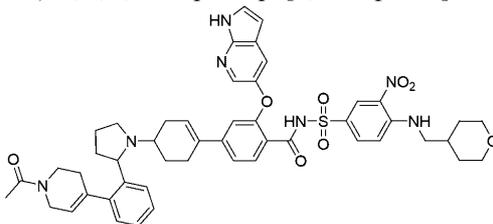
Пример С175: 3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 1-метил-4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина и метил-3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,56 (s, 1H), 8,52-8,18 (m, 2H), 7,98-7,81 (m, 1H), 7,74-6,78 (m, 11H), 6,72 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,02-5,73 (m, 1H), 5,55-5,26 (m, 1H), 3,88-3,77 (m, 2H), 3,62-3,39 (m, 7H), 3,28-3,02 (m, 7H), 3,02-2,65 (m, 3H), 2,30-1,30 (m, 12H), 1,07-0,98 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 871,8.

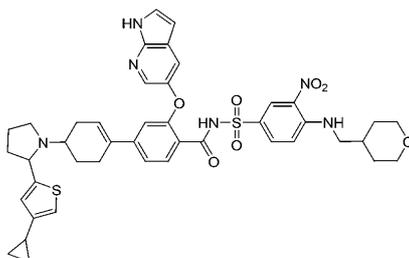
Пример С176: 3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 1-(4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)этан-1-она и метил-3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,43-12,02 (m, 0,3H), 11,63 (s, 1H), 9,98-9,26 (m, 0,7H), 8,71-8,22 (m, 2H), 8,22-6,53 (m, 13H), 6,34 (s, 1H), 6,07-5,73 (m, 1H), 5,60-5,41 (m, 1H), 4,12-3,97 (m, 2H), 3,87-3,78 (m, 2H), 3,70-3,42 (m, 7H), 3,28-3,18 (m, 3H), 3,16-2,92 (m, 1H), 2,25-1,24 (m, 16H), 1,08-0,98 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 899,8.

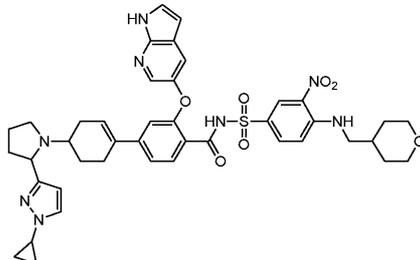
Пример С177: 3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(4-циклопропилтиофен-2-ил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(4-циклопропилтиофен-2-ил)пирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

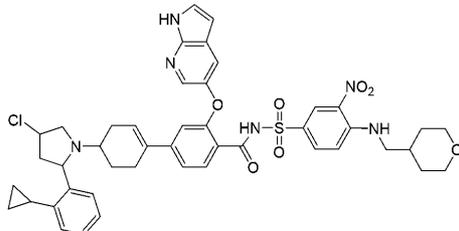
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,19 (s, 0,5H), 11,67 (s, 1H), 9,65 (s, 0,5H), 8,50 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,76 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,49 (s, 3H), 7,20-6,88 (m, 3H), 6,75 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,01-5,88 (m, 1H), 3,84 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 3,30-3,15 (m, 5H), 3,10-2,91 (m, 2H), 2,33-2,10 (m, 6H), 1,95-1,75 (m, 4H), 1,70-1,55 (m, 4H), 1,35-1,21 (m, 3H), 0,91-0,75 (m, 2H), 0,75-0,55 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, м/е) $[\text{M}+1]^+$ 822,7.

Пример С178: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 1-циклопропил-3-(пирролидин-2-ил)-1H-пиразола и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид в соответствии со способом, описанным в примере С12. Масс-спектр (ИЭР, м/е) $[\text{M}+1]^+$ 806,8.

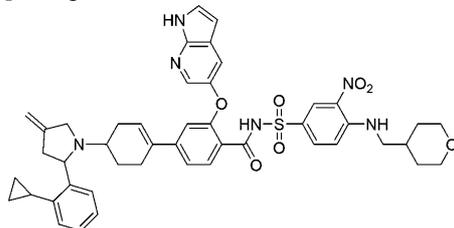
Пример С179: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(4-хлор-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 4-хлор-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид в соответствии со способом, описанным в примере С12.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,28 (s, 1H), 11,76 (s, 1H), 8,71-8,57 (m, 2H), 8,10-8,01 (m, 1H), 7,91-7,83 (m, 1H), 7,80-7,49 (m, 5H), 7,25-6,92 (m, 6H), 6,81-6,74 (m, 1H), 6,48-6,41 (m, 1H), 6,11-6,02 (m, 0,5H), 5,90-5,83 (m, 0,5H), 4,71-4,62 (m, 1H), 4,49-4,36 (m, 1H), 3,93-3,86 (m, 2H), 3,35-3,29 (m, 4H), 3,18-3,09 (m, 1H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,29-2,21 (m, 2H), 2,14-1,73 (m, 6H), 1,68-1,61 (m, 2H), 1,34-1,26 (m, 4H), 0,95-0,87 (m, 2H), 0,73-0,54 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, м/е) $[\text{M}+1]^+$ 850,7.

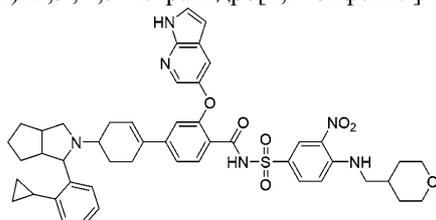
Пример С180: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)-4-метиленипирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(2-циклопропилфенил)-4-метиленипирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

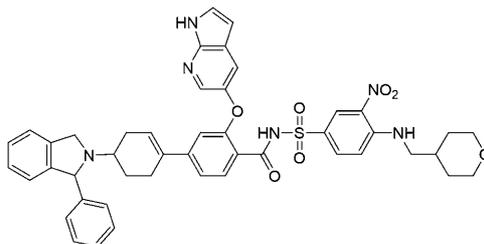
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,21 (s, 0,5H), 11,65 (s, 1H), 9,71-9,48 (m, 0,5H), 8,49 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,56-7,34 (m, 4H), 7,12-6,94 (m, 5H), 6,72 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,99 (s, 0,5 H), 5,86 (s, 0,5H), 4,92 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,48-4,39 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,69 (d, J=13,8 Гц, 1H), 3,30-3,15 (m, 5H), 2,99-2,78 (m, 2H), 2,18-2,11 (m, 6H), 1,96-1,65 (m, 3H), 1,63-1,55 (m, 2H), 1,26-1,21 (m, 3H), 0,96-0,81 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 828,8.

Пример С181: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(1-(2-циклопропилфенил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



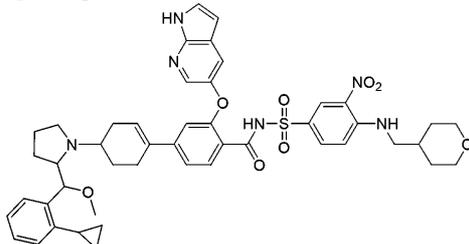
Целевое соединение получали с помощью 1-(2-циклопропилфенил)октагидроциклопента[с]пиррола и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 856,8.

Пример С182: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(1-фенилизоиндолин-2-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 1-фенилизоиндолина и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид в соответствии со способом, описанным в примере С12. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 824,8.

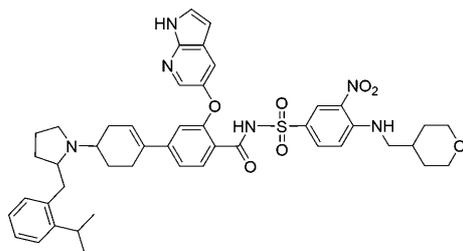
Пример С183: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-((2-циклопропилфенил)(метокси)метил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-((2-циклопропилфенил)(метокси)метил)пирролидина и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид в соответствии со способом, описанным в примере С12.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,28 (s, 1H), 11,72 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,54-7,52 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,26-7,21 (m, 4H), 7,06 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,84 (d, J=9,1 Гц, 3H), 3,67 (s, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,25-3,23 (m, 4H), 3,06-2,97 (m, 7H), 2,03-1,97 (m, 3H), 1,88 (s, 2H), 1,60 (d, J=12,8 Гц, 2H), 1,47-1,43 (m, 2H), 0,97 (s, 2H), 0,86-0,84 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 860,8.

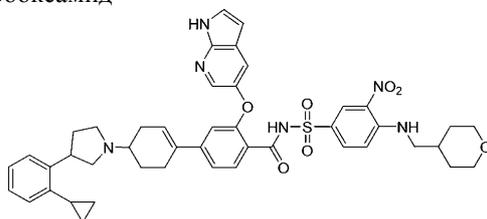
Пример С184: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-изопропилбензил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(2-изопропилбензил)пирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере C1.

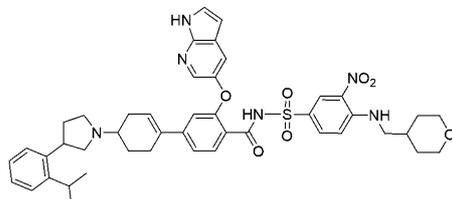
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,63 (s, 1H), 9,70-9,28 (m, 1H), 8,50-8,40 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,72 (d, $J=8,4$, 1H), 7,56-7,45 (m, 3H), 7,30-7,10 (m, 6H), 6,92 (s, 1H), 6,82-6,73 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 3,90-3,80 (m, 3H), 3,30-3,20 (m, 7H), 3,08 (s, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,41-2,32 (m, 1H), 2,14 (s, 1H), 1,90-1,80 (m, 6H), 1,65-1,56 (m, 3H), 1,32-1,10 (m, 10H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[\text{M}+1]^+$ 832,8.

Пример C185: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(3-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



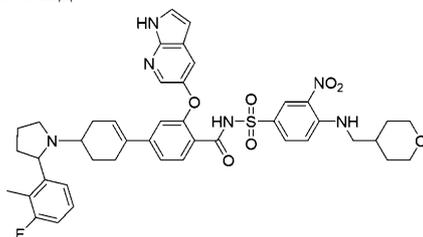
Целевое соединение получали с помощью 3-(2-циклопропилфенил)пирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере C1. Масс-спектр (ИЭР) m/e $[\text{M}+1]^+$ 816,8.

Пример C186: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(3-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 3-(2-изопропилфенил)пирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере C1. Масс-спектр (ИЭР) m/e $[\text{M}+1]^+$ 818,8.

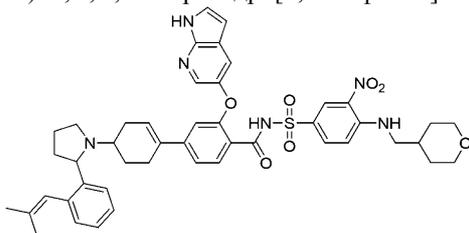
Пример C189: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(3-фтор-2-метилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(3-фтор-2-метилфенил)пирролидина и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид в соответствии со способом, описанным в примере C12.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,22 (s, 1H), 11,68 (s, 1H), 8,70-8,40 (m, 2H), 8,02-7,95 (m, 1H), 7,85-7,75 (m, 1H), 7,60-7,31 (m, 4H), 7,20-6,90 (m, 3H), 6,85-6,75 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,99 (s, 0,5H), 5,80 (s, 0,5H), 4,05-3,90 (m, 1H), 3,85-3,80 (m, 3H), 3,35-3,20 (m, 5H), 2,55-2,40 (m, 2H), 2,25-2,10 (m, 6H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 3H), 1,60-1,55 (m, 3H), 1,31-1,17 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 809,2.

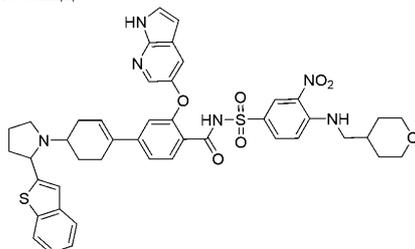
Пример С190: 3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(2-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)фенил)пирролидина и 3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид в соответствии со способом, описанным в примере С12.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,62 (s, 1H), 8,46 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,78-7,66 (m, 2H), 7,53-7,36 (m, 4H), 7,15-6,92 (m, 4H), 6,69 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,40-6,28 (m, 2H), 5,94 (s, 0,5H), 5,82 (s, 0,5H), 3,92-3,77 (m, 3H), 3,28-3,22 (m, 5H), 3,18-2,95 (m, 2H), 2,23-1,95 (m, 5H), 1,82 (s, 6H), 1,64-1,45 (m, 7H), 1,31-1,16 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 831,2.

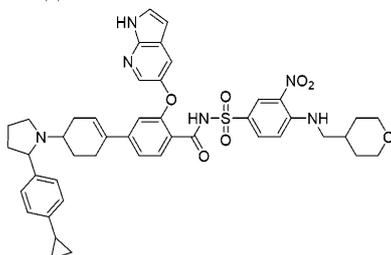
Пример С191: 3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(бензо[б]тиофен-2-ил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(бензо[б]тиофен-2-ил)пирролидина и 3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид в соответствии со способом, описанным в примере С12.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,19 (s, 1H), 11,67 (s, 1H), 8,58-8,52 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,94-7,60 (m, 3H), 7,54-7,40 (m, 3H), 7,28 (s, 3H), 7,18-7,00 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,01-5,95 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,84 (d, J=8,5 Гц, 2H), 3,28-3,22 (m, 4H), 3,05 (s, 1H), 2,70 (s, 1H), 2,33-2,14 (m, 5H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,86 (s, 2H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,59 (d, J=13,0 Гц, 2H), 1,47 (s, 1H), 1,27-1,23 (s, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 833,1.

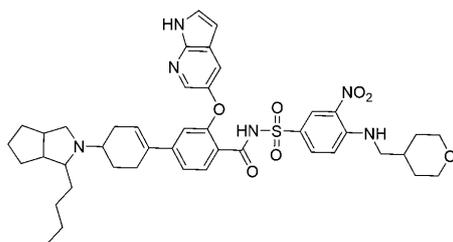
Пример С192: 3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(4-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(4-циклопропилфенил)пирролидина и метил-3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,60 (s, 1H), 8,43 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,37-7,12 (m, 3H), 7,10-7,04 (m, 3H), 6,92 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,97 (s, 0,5H), 5,89 (s, 0,5H), 3,85 (d, J=8,0 Гц, 2H), 3,27-3,23 (m, 6H), 2,27-2,01 (m, 5H), 1,87-1,64 (m, 6H), 1,61 (d, J=12,8 Гц, 2H), 1,45-1,43 (m, 2H), 1,20-1,16 (m, 3H), 0,93-0,86 (m, 2H), 0,68-0,64 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 817,2.

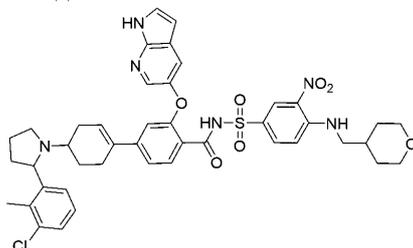
Пример С193: 3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-(1-бутилгексагидроциклопента[с]-пиррол-2(1Н)-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 1-бутилоктагидроциклопента[с]пиррола и метил-3-((1H-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,27 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 10,25-9,75 (m, 1H), 8,66-8,49 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,61-7,46 (m, 3H), 7,21 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 6,79-6,70 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,09-5,93 (m, 1H), 3,91-3,78 (m, 2H), 3,65-3,51 (m, 2H), 3,30-3,17 (m, 5H), 3,15-3,08 (m, 1H), 2,98-2,95 (m, 1H), 2,77-2,64 (m, 2H), 2,49-2,32 (m, 4H), 1,95-1,87 (m, 2H), 1,70-1,45 (m, 11H), 1,39-1,17 (m, 5H), 0,92-0,80 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 796,8.

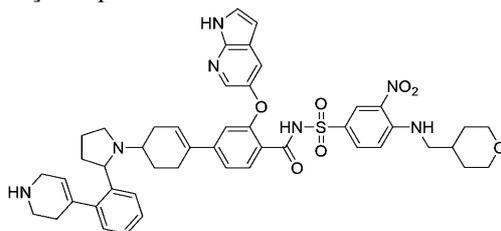
Пример С194: 3-((1H-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(3-хлор-2-метилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 2-(3-хлор-2-метилфенил)пирролидина и метил-3-((1H-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере С1.

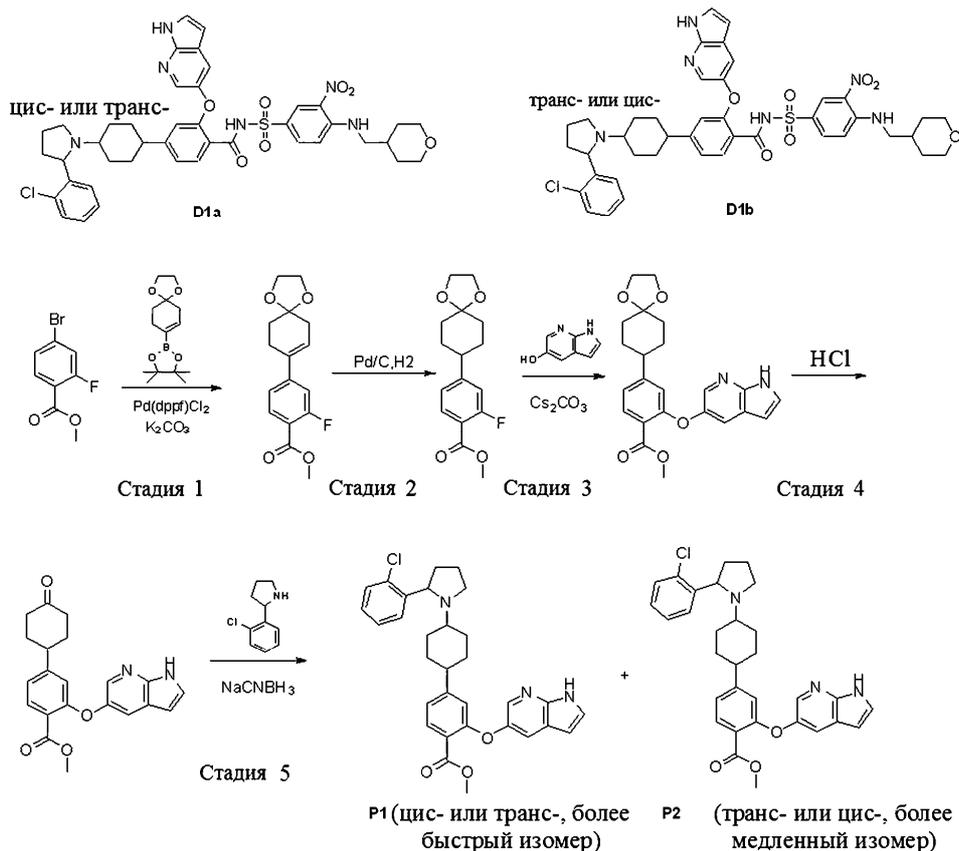
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,23 (s, 1H), 11,68 (s, 1H), 8,65-8,45 (m, 2H), 7,99 (d, J=4,7 Гц, 1H), 7,85-7,70 (m, 1H), 7,60-7,30 (m, 4H), 7,25-6,85 (m, 4H), 6,75-6,65 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,00 (s, 0,5H), 5,76 (s, 0,5H), 4,25-4,05 (m, 1H), 3,84 (d, J=8,3 Гц, 2H), 3,30-3,10 (m, 5H), 2,40-2,01 (m, 8H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,78-1,50 (m, 5H), 1,46-1,11 (m, 5H). Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 824,8.

Пример С195: 3-((1H-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-(2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

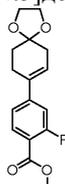


Целевое соединение получали с помощью трет-бутил 4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата и 3-((1H-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид в соответствии со способом, описанным в примере С66. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,54 (s, 1H), 8,42-8,28 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,67-7,58 (m, 1H), 7,57-7,37 (m, 4H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,15-7,00 (m, 3H), 6,98-6,89 (m, 2H), 6,85-6,73 (m, 1H), 6,77-6,66 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,84-5,74 (m, 1H), 5,52-5,38 (m, 1H), 3,92-3,78 (m, 4H), 3,32-3,19 (m, 6H), 3,16-3,05 (m, 3H), 2,91-2,79 (m, 2H), 2,04-1,91 (m, 3H), 1,88-1,75 (m, 3H), 1,63-1,54 (m, 3H), 1,51-1,38 (m, 3H), 1,20-1,08 (m, 2H), 0,80-0,70 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 806,8.

Пример D1a и пример D1b: (цис- или транс-) 2-((1H-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-хлорфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид; (транс- или цис-) 2-((1H-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-хлорфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



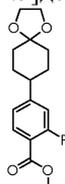
Стадия 1: метил-2-фтор-4-(1,4-диокспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)бензоат



Смесь метил 4-бром-2-фторбензоата (2,33 г, 10 ммоль), 4,4,5,5-тетрамethyl-2-(1,4-диокспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)-1,3,2-диоксаборолана (2,93 г, 11 ммоль), комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладий(II)дихлорид дихлорметана (731 мг, 1 ммоль), K_2CO_3 (3,45 г, 25 ммоль) в растворе 1,4-диоксана (100 мл) и воды (5 мл) нагревали до $90^\circ C$ и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ЭА/ПЭ = 1/5) с получением продукта (2,7 г, 92,46%) в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 7,87 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,16 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,16-6,11 (m, 1H), 4,03 (s, 4H), 3,92 (s, 3H), 2,64-2,62 (m, 2H), 2,50-2,48 (m, 2H), 1,93-1,82 (m, 2H).

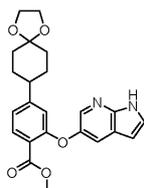
Стадия 2: метил 2-фтор-4-(1,4-диокспиро[4.5]декан-8-ил)бензоат



Смесь метил 2-фтор-4-(1,4-диокспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)бензоата (2,7 г, 9,24 ммоль) и Pd/C (0,5 г) в MeOH (100 мл) перемешивали в течение ночи в атмосфере H_2 (1 атм.) при комнатной температуре. Смесь фильтровали, затем фильтрат концентрировали в вакууме с получением продукта, указанного в заголовке (2,6 г, 95,61%) в виде белого твердого вещества.

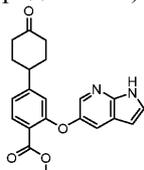
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 7,85 (t, $J=8,0$, 1H), 7,09 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 4,03 (s, 4H), 3,93 (s, 3H), 2,60-2,57 (m, 1H), 1,88-1,86 (m, 4H), 1,79-1,65 (m, 4H).

Стадия 3: метил-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(1,4-диокспиро[4.5]декан-8-ил)бензоат



Смесь метил-2-фтор-4-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)бензоата (2,6 г, 8,83 ммоль) и 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ола (1,42 г, 10,60 ммоль) и Cs₂CO₃ в ДМФ (100 мл) нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ЭА/ПЭ = 1/5) с получением продукта (1,16 г, 32,20%) в виде желтого твердого вещества. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 409,1.

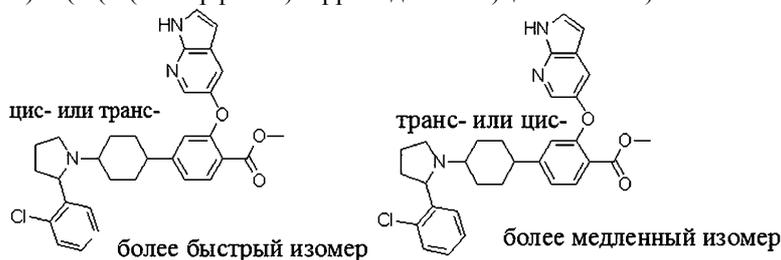
Стадия 4: метил-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-оксоциклогексил)бензоат



Смесь метил-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)бензоата (1,16 г, 2,85 ммоль) и HCl кислоты (6 M, 4 мл) в ЭА (50 мл) перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакцию гасили при помощи раствора NaOH (1M), и доводили pH до значения приблизительно 8, промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением продукта, указанного в заголовке (1,03 г) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 10,37 (br, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,91 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,03 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,96-2,90 (m, 1H), 2,45-2,61 (m, 4H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,86-1,80 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 365,1.

Стадия 5: (цис- или транс-) метил-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-хлорфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)бензоат; (транс- или цис-) метил 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-хлорфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)бензоат



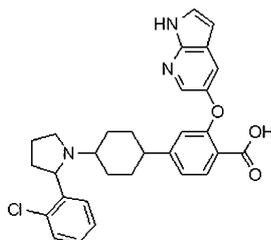
Смесь метил-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-оксоциклогексил)бензоата (437 мг, 1,20 ммоль), 2-(2-хлорфенил)пирролидина (262 мг, 1,44 ммоль), AcOH (0,2 мл) в MeOH перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли NaCNBH₃ (276 мг, 4,40 ммоль) и перемешивали в течение еще одного часа. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле: с применением элюента ЭА/ПЭ = 1/5 с получением более быстрого изомера P1 (130 мг, 20,43%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 9,29 (br, 1H), 8,19-8,15 (m, 1H), 7,86 (d, J=8,0, 1H), 7,68-7,65 (m, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,36-7,27 (m, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 3H), 6,71 (s, 1H), 6,47-6,42 (m, 1H), 4,22 (d, J=8,0, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,24-3,18 (m, 1H), 2,60-2,53 (m, 2H), 2,43-2,38 (m, 2H), 2,19-2,15 (m, 1H), 1,83-1,71 (m, 5H), 1,49-1,43 (m, 4H), 1,36-1,24 (m, 2H), Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 530,1;

затем с применением элюента ЭА/ПЭ = 1/1 с получением более медленного изомера P2 (70 мг, 11,00%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 8,86 (br, 1H), 8,15-8,11 (m, 1H), 7,84 (d, J=8,0, 1H), 7,70 (d, J=8,0, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 7,21 (t, J=8,0, 1H), 7,11 (t, J=8,0, 1H), 6,95 (d, J=8,0, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,46-6,42 (m, 1H), 4,22-4,17 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,24-3,15-3,10 (m, 1H), 2,60-2,53 (m, 2H), 2,37-2,29 (m, 2H), 2,21-2,08 (m, 1H), 1,81-1,72 (m, 5H), 1,56-1,50 (m, 2H), 1,32-1,2 l(m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 530,1.

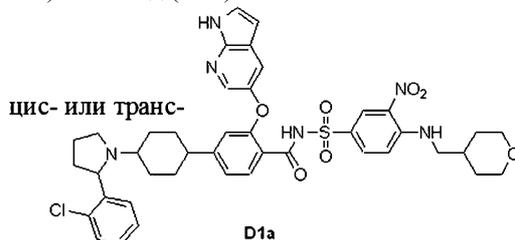
Стадия 6: (цис- или транс-) 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-хлорфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)бензойная кислота



цис- или транс- (из более быстрого изомера P1)

К смеси (цис- или транс-) метил-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-хлорфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)бензоата (P1) (130 мг, 0,25 ммоль) в растворе MeOH (10 мл)/ТГФ (2 мл)/H₂O (1 мл) добавляли NaOH (100 мг, 2,5 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Затем реакцию гасили HCl кислотой (6 н.) и доводили pH до значения приблизительно 4, экстрагировали ДХМ (20 мл), промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта (142 мг, неочищенный). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 516,1.

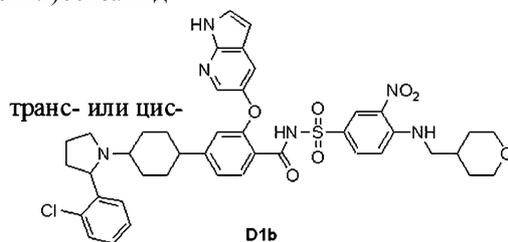
Стадия 7: (цис- или транс-) 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-хлорфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид (D1a)



Смесь (цис- или транс-) 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-хлорфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)бензойной кислоты (142 мг, 0,28 ммоль, продукта стадии 6), триэтиламина (85 мг, 0,84 ммоль), 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионий гексафторфосфата (125 мг, 0,33 ммоль) в ДХМ (20 мл) перемешивали в течение 2 ч. К полученной реакционной смеси добавляли 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид (104 мг, 0,33 ммоль) и ДМАП (3 мг, 0,03 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ЭА/ПЭ = 1/1 к ДХМ/MeOH = 10/1) с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи преп-ТСХ (ДХМ/MeOH, 25/1) с получением продукта примера D1a (17,5 мг, 7,71%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 12,16 (br, 1H), 11,78 (br, 1H), 8,61 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,51 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,45 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,16 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,00 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,94 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,86 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,10 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,85 (d, J=8,0 Гц, 2H), 3,30-3,23 (m, 5H), 3,16-3,10-3,04 (m, 2H), 2,67-2,55 (m, 1H), 2,42-2,33 (m, 3H), 2,13-1,99 (m, 2H), 1,87-1,82 (m, 2H), 1,67-1,58 (m, 4H), 1,41-1,26 (m, 6H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 813,2.

Пример D1b: (транс- или цис-) 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-хлорфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид

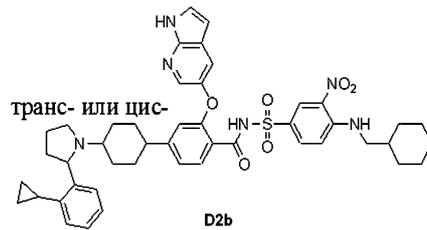
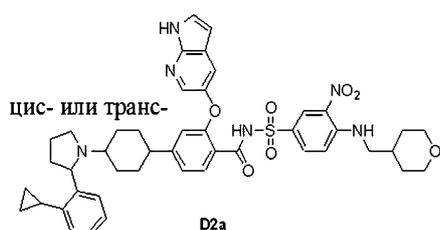


Применение более медленного изомера P2 в реакции гидролиза стадии 6 и последующей реакции конденсации в соответствии со способом, описанным в примере D1 давало пример D1b (11 мг, 8,46%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 12,14 (br, 1H), 11,68 (br, 1H), 8,51-8,42 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,68-7,65 (m, 1H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,42 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,98 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,85 (d, J=12,0 Гц, 2H), 3,26-3,22 (m, 5H), 3,13-2,98 (m, 2H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,33-2,18 (m, 4H), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,68-1,57 (m, 8H), 1,45-1,26 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 813,2.

Пример D2a и пример D2b: (цис- или транс-) 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-

ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид и (транс- или цис-) 2-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид

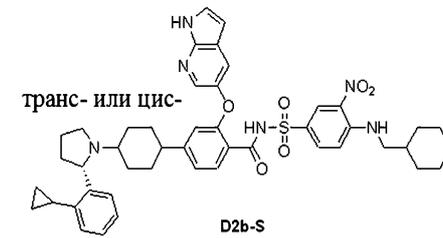
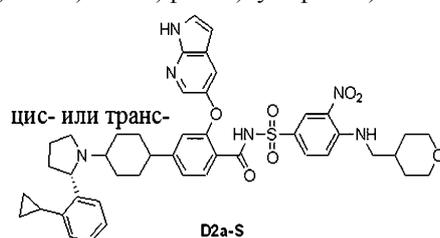


Соединения D2a и D2b получали путем применения 2-(2-циклопропилфенил)пирролидина на стадии восстановительного аминирования, и последующих процедур аналогичных процедурам способов, описанных в примере D1a и D1b, соответственно.

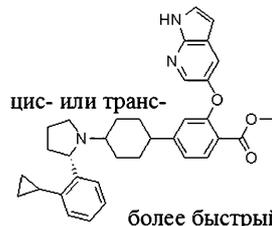
Пример D2a: 12,16 (br, 1H), 11,73-11,67 (m, 1H), 8,55 (m, 2H), 8,03-7,97 (m, 1H), 7,81-7,5 (m, 2H), 7,49-7,43 (m, 3H), 7,24-6,92 (m, 3H), 6,87-6,81 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,42-6,36 (m, 1H), 5,13 (m, 0,5H), 4,23 (m, 0,5H), 3,85 (d, J=8,0 Гц, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,28-3,16 (m, 5H), 2,67 (m, 1H), 2,42-1,87 (m, 8H), 1,67 (m, 2H), 1,61 (d, J=12,0 Гц, 2H), 1,45-1,23 (m, 6H), 0,91-0,85 (m, 2H), 0,69-0,45 (m, 2H). Масс-спектр (ПЭР, m/e) $[M+1]^+$ 819,2.

Пример D2b: 12,26 (br, 1H), 11,88 (br, 1H), 8,48 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,51-7,43 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 7,09-6,94 (m, 4H), 6,59 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,14 (m, 0,5H), 4,27 (m, 0,5H), 3,84 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,25-3,13 (m, 4H), 3,10-2,98 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 6H), 1,86 (m, 2H), 1,67-1,61 (m, 4H), 1,60 (d, J=8,0 Гц, 2H), 1,41-1,26 (m, 4H), 0,93 (m, 2H), 0,72-0,59 (m, 2H), Масс-спектр (ПЭР, m/e) $[M+1]^+$ 819,2.

Пример D2a-S и D2b-S: (цис- или транс-) (S)-2-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид и (транс- или цис-) (S)-2-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид

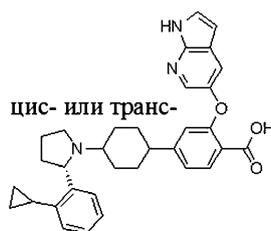


Стадия 1: (цис- или транс-) метил-(S)-2-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)бензоат; (транс- или цис-) метил-(S)-2-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)бензоат



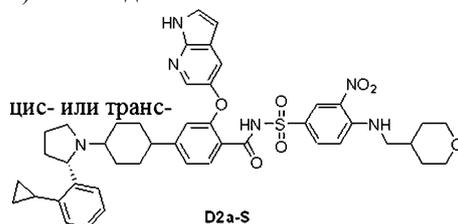
К раствору метил-2-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)бензоата (364 мг, 1,00 ммоль), (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина (185 мг, 1,00 ммоль), АсОН (1 капля) в ДХМ (20 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (424 мг, 2,00 ммоль), раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор промывали H_2O (20 мл), высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали посредством преп-СДЖХ с получением двух продуктов в виде цис-/транс- изомера циклогексила. Более быстрый изомер Р1 (элюент: 40%(об.), ЭА/ПЭ) в виде белого твердого вещества (250 мг, 41,4%), Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 536,2; более медленный изомер Р2 (элюент: 80%(об.), ЭА/ПЭ) в виде белого твердого вещества (230 мг, 46,7%). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 536,2.

Стадия 2: (цис- или транс-) (S)-2-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)бензойная кислота



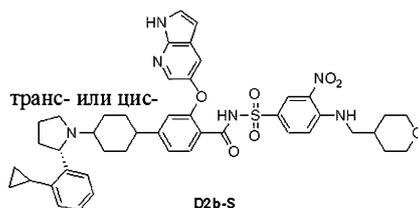
К раствору метил (цис- или транс-) (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)бензоата (P1) (250 мг, 0.0467 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли NaOH (6 М, 6 мл), смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем значение pH реакционного раствора доводили до приблизительно 3 при помощи концентрированной HCl кислоты и концентрировали в вакууме. Остаток промывали ДХМ/MeOH = 10/1 (50 мл), фильтровали, фильтрат концентрировали с получением продукта (200 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 522,2.

Стадия 3: (цис- или транс-) (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



К смеси (цис- или транс-) (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)бензойной кислоты (200 мг, 0,384 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли 3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид (145 мг, 0,460 ммоль), НАТУ (175 мг, 0.0460 ммоль), ДМАП (47 мг, 0,84 ммоль) и триэтиламин (194 мг, 1,919 ммоль), раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем реакционную смесь промывали H₂O (10 мл) и разделяли. Органический слой затем концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ДХМ/MeOH, от 20/0 до 20/1) с получением неочищенного продукта, который в дальнейшем очищали посредством преп-ТСХ (элюент: MeOH/ДХМ=1/20) с получением соединения D2a-S (200 мг, 63,7%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 11,70 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,10-7,42 (m, 6H), 7,20-6,22 (m, 8H), 3,87-3,81 (m, 2H), 3,30-3,12 (m, 6H), 2,00-1,13 (m, 20H), 0,94-0,77 (m, 3H), 0,67-0,64 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 819,2.

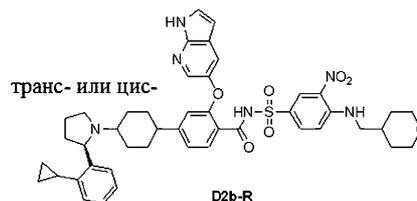
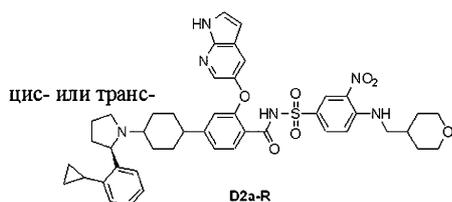


К смеси (транс- или цис-) (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)бензойной кислоты (200 мг, 0,384 ммоль, полученной из промежуточного соединения P2 с применением процедур аналогичных процедурам способа, описанного в примере D2a-S) в ДХМ (20 мл) добавляли 3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид (121 мг, 0,384 ммоль), EDCI (148 мг, 0,768 ммоль), ДМАП (94 мг, 0,768 ммоль) и триэтиламин (195 мг, 1,92 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 ч. Затем реакционную смесь промывали H₂O (10 мл×3), органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ДХМ/MeOH, от 20/0 до 20/1) с получением соединения D2b-S (80 мг, 25,5%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d₆) δ м.д.: 9,53 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,24-8,07 (m, 2H), 8,00 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,83-7,38 (m, 3H), 7,21-7,05 (m, 2H), 7,01-6,95 (m, 3H), 6,59-6,39 (m, 2H), 4,51-4,18 (m, 1H), 4,10-3,95 (m, 2H), 3,46-3,36 (t, J=12,0 Гц, 2H), 3,29-3,22 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,32-2,19 (m, 2H), 2,00-1,85 (m, 4H), 1,78-1,63 (m, 6H), 1,48-1,39 (m, 2H), 1,36-1,11 (m, 6H), 0,96-0,77 (m, 3H), 0,73-0,50 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 819,2.

Пример D2a-R и D2b-R: (цис- или транс-) (R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

(транс- или цис-) (R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид

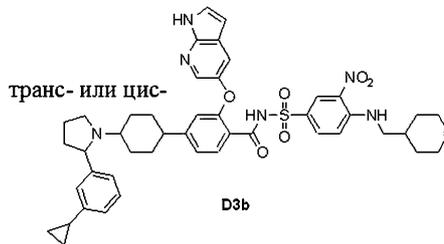
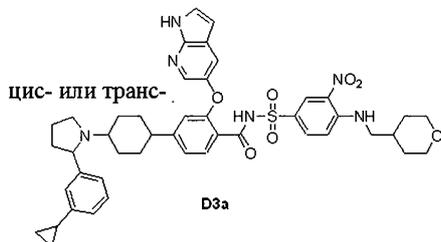


Соединения D2a-R и D2b-R, соответственно, получали путем применения (R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина вместо (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина на стадии восстановительного аминирования, и последующих процедур аналогичных процедурам способа, описанного в примере D2a-S.

Пример D2a-R: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,59 (br, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,35 (t, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 7,49-7,46 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 6,87-6,82 (m, 4H), 6,73 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,34-6,31 (m, 1H), 4,26 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,85 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,29-3,17 (m, 6H), 2,54-2,48 (m, 1H), 2,38-2,34 (m, 2H), 2,19-2,14 (m, 1H), 1,96-1,68 (m, 6H), 1,62 (d, $J=12,0$ Гц, 2H), 1,42-1,21 (m, 8H), 0,89-0,82 (m, 2H), 0,65-0,62 (m, 1H), 0,49-0,45 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 819,2.

Пример D2b-R: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,53 (br, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,32 (t, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,89 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,30 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,11 (t, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,05 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,92 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,88 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,83 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,30-6,27 (m, 1H), 4,30 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,85 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,30-3,11 (m, 6H), 2,59-2,53 (m, 1H), 2,33-2,31 (m, 2H), 2,20-2,17 (m, 1H), 1,99-1,93 (m, 1H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,72-1,58 (m, 7H), 1,42-1,21 (m, 6H), 0,90-0,84 (m, 2H), 0,65-0,63 (m, 1H), 0,53-0,50 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 819,2.

Пример D3a и пример D3b: (цис- или транс-) 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(3-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид; (транс- или цис-) 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(3-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид

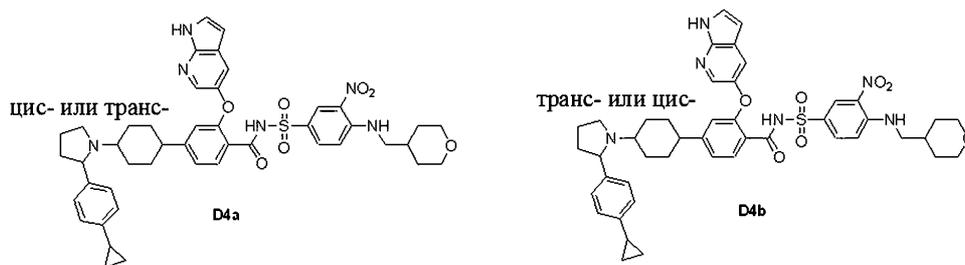


Соединения D3a и D3b получали путем применения 2-(3-циклопропилфенил)пирролидина на стадии восстановительного аминирования и последующих процедур аналогичных процедурам способов, описанных в примерах D1a и D1b соответственно.

Пример D3a: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,20 (br, 1H), 11,66 (br, 1H), 9,62 (br, 0,5H), 8,50-8,45 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,35-6,51 (m, 7H), 6,36 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,49-4,39 (m, 1H), 3,85 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,62-3,45 (m, 1H), 3,29-3,01 (m, 6H), 2,65-2,39 (m, 1H), 2,35-2,15 (m, 1H), 2,01-1,85 (m, 6H), 1,83-1,60 (m, 6H), 1,45-1,27 (m, 5H), 0,97-0,94 (m, 2H), 0,73-0,67 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 819,2.

Пример D3b: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,18 (br, 1H), 11,68 (br, 1H), 9,73 (br, 0,5H), 8,51 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,44 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,34-7,29 (m, 3H), 7,10-7,01 (m, 2H), 6,97 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,38 (m, 1H), 4,53-4,48 (m, 1H), 3,85 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,55-3,46 (m, 1H), 3,29-3,01 (m, 6H), 2,36-2,25 (m, 2H), 2,01-1,85 (m, 8H), 1,83-1,66 (m, 2H), 1,60 (d, $J=12,0$ Гц, 2H), 1,45-1,27 (m, 5H), 0,97-0,94 (m, 2H), 0,73-0,67 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 819,2.

Пример D4a и пример D4b: (цис- или транс-) 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(4-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид; (транс- или цис-) 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(4-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид

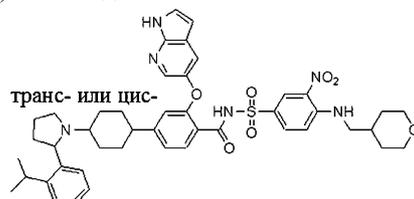


Соединения D4a и D4b получали путем применения 2-(4-циклопропилфенил)пирролидина на стадии восстановительного аминирования и последующих процедур аналогичных процедурам способов, описанных в примерах D1a и D1b, соответственно.

Пример D4a: Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 819,2.

Пример D4b: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,18 (br, 0,5H), 11,72 (m, 1H), 9,71 (br, 0,5H), 8,49 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,77 (d, $J=9,2$ Гц, 2H), 7,59-7,42 (m, 4H), 7,12-6,94 (m, 4H), 6,59 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,85 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,51 (s, 1H), 3,27-3,23 (m, 4H), 2,33-2,01 (m, 2H), 1,85-1,66 (m, 9H), 1,61 (d, $J=12,8$ Гц, 2H), 1,45-1,21 (m, 8H), 0,96-0,84 (m, 2H), 0,70-0,66 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 819,2.

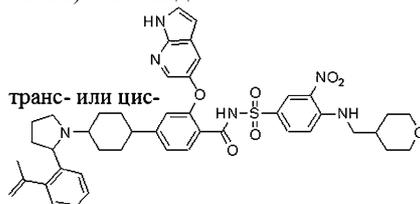
Пример D5: транс- или цис-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Соединение D5 получали путем применения 2-(2-изопропилфенил)пирролидина на стадии восстановительного аминирования с последующими процедурами аналогичными процедурам способа, описанного в примере D1b.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,15 (s, 1H), 11,63 (s, 1H), 8,47 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,52-6,88 (m, 8H), 6,59 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,83 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 3,24-3,16 (m, 5H), 3,09 (s, 1H), 2,33 (s, 2H), 2,15-2,13 (m, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,75-1,57 (m, 6H), 1,27-1,13 (m, 13H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 821,2.

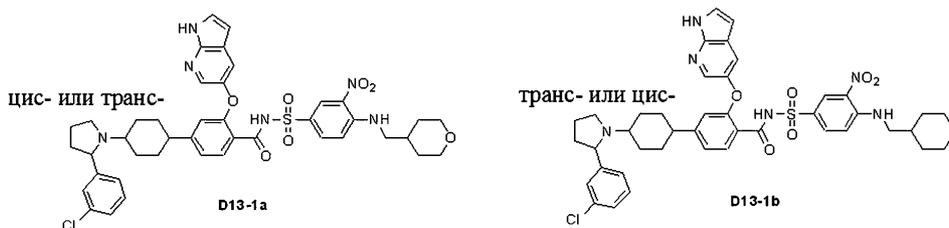
Пример D6: (транс- или цис-) 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4-(4-(2-(2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)бензамид



Соединение D6 получали путем применения 2-(2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)пирролидина на стадии восстановительного аминирования с последующими процедурами аналогичными процедурам способа, описанного в примере D1b.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,17 (s, 1H), 11,62 (s, 1H), 8,60-8,40 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,80-7,60 (m, 2H), 7,55-7,30 (m, 4H), 7,30-6,80 (m, 4H), 6,59 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,35-5,15 (m, 1H), 4,90-4,50 (m, 1H), 3,84 (d, $J=11,0$ Гц, 2H), 3,30-3,20 (m, 4H), 3,05-2,85 (m, 2H), 2,40-2,20 (m, 2H), 2,15-1,90 (m, 5H), 1,85-1,50 (m, 8H), 1,45-1,05 (m, 8H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 818,9.

Пример D13-1a и пример D13-1b: (цис- или транс-) 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(3-хлорфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид и (транс- или цис-) 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(3-хлорфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид

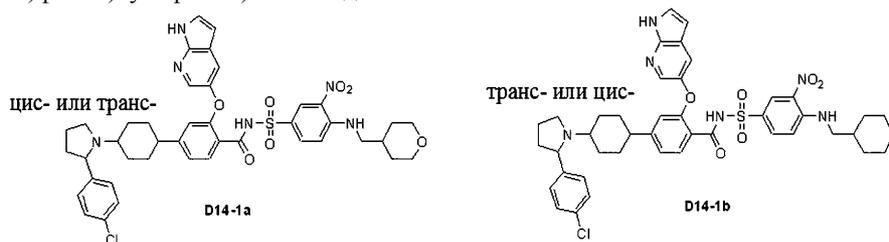


Соединения D13-1a и D13-1b получали путем применения 2-(3-хлорфенил)пирролидина на стадии восстановительного аминирования с последующими процедурами аналогичными процедурам способов, описанных в примере D1a и D1b, соответственно.

Пример D13-1a: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д.: 12,16 (s, 1H), 11,72 (s, 1H), 8,70-8,35 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,83-7,70 (m, 1H), 7,64-7,30 (m, 5H), 7,22-7,00 (m, 4H), 6,99-6,84 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,44-6,31 (m, 1H), 3,93-3,79 (m, 2H), 3,78-3,63 (m, 1H), 3,16-2,97 (m, 2H), 2,42-2,28 (m, 2H), 2,19-1,94 (m, 2H), 1,94-1,68 (m, 4H), 1,68-1,52 (m, 4H), 1,51-1,33 (m, 3H), 1,33-1,23 (s, 5H). Масс-спектр (ПЭР) m/e $[\text{M}+1]^+$ 813,1.

Пример D13-1b: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 10,27 (s, 0,5H), 8,99 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,21-8,11 (m, 2H), 8,02 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,21-7,08 (m, 5H), 6,99-6,87 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,11-3,96 (m, 2H), 3,48-3,35 (m, 2H), 3,30-3,19 (m, 2H), 2,31-2,20 (m, 3H), 2,08-1,94 (m, 3H), 1,82-1,72 (m, 4H), 1,48-1,39 (m, 3H), 1,38-1,26 (m, 7H). Масс-спектр (ПЭР) m/e $[\text{M}+1]^+$ 813,1.

Пример D14-1a и пример D14-1b (цис- или транс-) 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(4-хлорфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид; (транс- или цис-) 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(4-хлорфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид

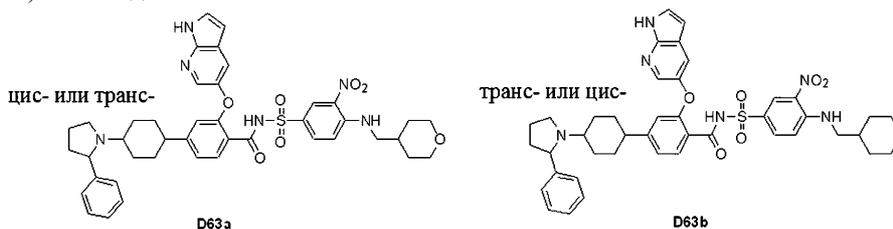


Соединения D14-1a и D14-1b получали путем применения 2-(4-хлорфенил)пирролидина на стадии восстановительного аминирования с последующими процедурами аналогичными процедурам способу, описанным в примере D1a и D1b, соответственно.

Пример D14-1a: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д.: 12,14 (s, 1H), 11,74 (s, 1H), 8,70-8,49 (m, 2H), 8,11-7,49 (m, 1H), 7,90-7,78 (m, 1H), 7,69-7,57 (m, 1H), 7,56-7,37 (m, 3H), 7,28-7,01 (m, 4H), 6,96-6,84 (m, 1H), 6,74-6,58 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,47-6,37 (s, 1H), 3,89-3,79 (m, 2H), 3,72-3,62 (m, 1H), 3,28-3,17 (m, 3H), 3,11-2,86 (m, 4H), 2,46-2,29 (m, 1H), 2,15-1,92 (m, 3H), 1,92-1,79 (m, 2H), 1,73-1,52 (m, 5H), 1,49-1,28 (m, 7H). Масс-спектр (ПЭР) m/e $[\text{M}+1]^+$ 813,1.

Пример D14-1b: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д.: 12,16 (br, 1H), 11,65 (s, 1H), 8,48 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,82-7,23 (m, 8H), 7,09-6,86 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,90-3,78 (m, 2H), 3,27-3,17 (m, 4H), 3,09-2,87 (m, 3H), 2,41-2,28 (m, 2H), 2,09-1,92 (m, 3H), 1,91-1,63 (m, 4H), 1,63-1,53 (m, 3H), 1,45-1,36 (m, 2H), 1,34-1,23 (m, 4H). Масс-спектр (ПЭР) m/e $[\text{M}+1]^+$ 813,1.

Пример D63a и пример D63b (цис- или транс-) 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4-(4-(2-фенилпирролидин-1-ил)циклогексил)бензамид; (транс- или цис-) 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4-(4-(2-фенилпирролидин-1-ил)циклогексил)бензамид

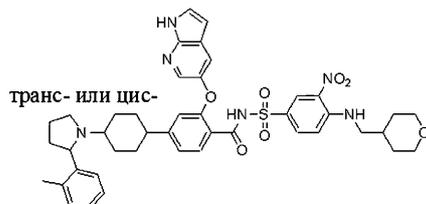


Соединения D63a и D63b получали путем применения 2-фенилпирролидина на стадии восстановительного аминирования с последующими процедурами аналогичными процедурам способу, описанным в примере D1a и D1b, соответственно.

Пример D63a: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,17 (s, 1H), 11,80-11,55 (m, 1H), 8,65-8,35 (m, 2H), 8,05-1,90 (m, 1H), 7,85-7,65 (m, 1H), 7,60-7,30 (m, 5H), 7,25-6,80 (m, 5H), 6,74-6,26 (m, 2H), 4,65-4,50 (m, 1H), 3,84 (dd, $J=11,1, 2,8$ Гц, 2H), 3,30-3,20 (m, 5H), 2,45-2,25 (m, 3H), 2,18-1,93 (m, 3H), 1,80-1,50 (m, 9H), 1,48-1,10 (m, 5H), Масс-спектр (ПЭР) m/e $[M+1]^+$ 778,8,

Пример D63b: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,17 (s, 1H), 11,64 (s, 1H), 8,60-8,30 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,80-7,70 (m, 1H), 7,65-7,10 (m, 8H), 6,98-6,85 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,70-4,50 (m, 1H), 3,83 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 3,30-3,20 (m, 5H), 2,45-2,20 (m, 3H), 2,15-1,92 (m, 5H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,78-1,65 (m, 3H), 1,59 (d, $J=12,3$ Гц, 2H), 1,48-1,35 (m, 3H), 1,33-1,13 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 778,8.

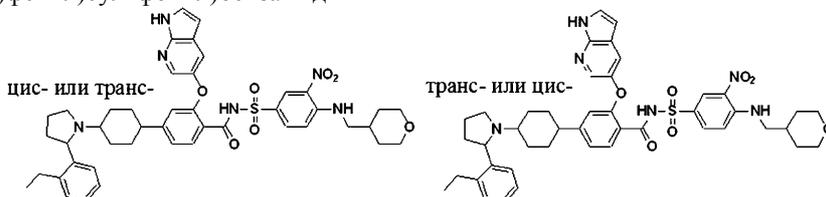
Пример D96: (транс- или цис-) 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4-(4-(2-(орто-толил)пирролидин-1-ил)циклогексил)бензамид



Соединение D96 получали путем применения 2-(орто-толил)пирролидина на стадии восстановительного аминирования с последующими процедурами аналогичными процедурам способа, описанного в примере D1b.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,21 (s, 1H), 11,66 (s, 1H), 8,60-8,35 (m, 2H), 8,20-8,05 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85-7,65 (m, 1H), 7,62-7,35 (m, 3H), 7,30-6,80 (m, 5H), 6,60 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,80-4,60 (m, 1H), 3,83 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 3,75-3,55 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 5H), 2,50-2,22 (m, 5H), 2,20-1,95 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 3H), 1,70-1,45 (m, 6H), 1,40-1,12 (m, 6H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 792,9.

Пример D97a и пример D97b: (цис- или транс-) 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-этилфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид; (транс- или цис-) 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-этилфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид

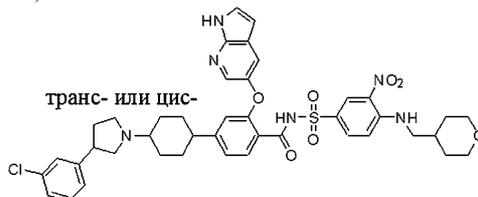


Соединения D97-а и D97-б получали путем применения 2-(2-этилфенил)пирролидина на стадии восстановительного аминирования с последующими процедурами аналогичными процедурам способов, описанных в примерах D1a и D1b, соответственно.

Пример D97-а: Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 806,9.

Пример D97-б: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,58 (s, 1H), 8,50-8,27 (m, 2H), 7,91 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,74-7,51 (m, 2H), 7,47-7,31 (m, 3H), 7,27-7,02 (m, 3H), 6,89 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,05-3,90 (m, 1H), 3,87-3,79 (m, 2H), 3,29-3,06 (m, 5H), 2,68-2,60 (m, 2H), 2,37-2,24 (m, 2H), 1,89-1,55 (m, 10H), 1,40-1,20 (m, 8H), 1,13 (t, $J=7,5$ Гц, 3H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 806,9.

Пример D99: (транс- или цис-) 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(3-(3-хлорфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид

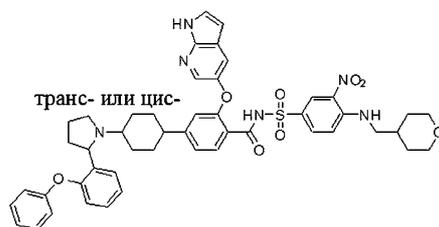


Соединение D99 получали путем применения 3-(3-хлорфенил)пирролидина на стадии восстановительного аминирования с последующими процедурами аналогичными процедурам способа, описанного в примере D1b.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,25 (s, 1H), 11,68 (s, 1H), 8,60-8,47 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,85-7,65 (m, 1H), 7,60-7,43 (m, 4H), 7,41-7,29 (m, 3H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,14-7,01 (m, 1H), 6,83-6,74 (m, 1H), 6,38 (m, 1H), 4,01-3,94 (m, 1H), 3,90-3,79 (m, 2H), 3,75-3,50 (m, 2H), 3,31-3,19 (m, 5H), 3,15-3,08 (m, 1H),

2,16-2,04 (m, 2H), 2,03-1,92 (m, 3H), 1,91-1,73 (m, 5H), 1,67-1,49 (m, 5H), 1,32-1,25 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 812,7.

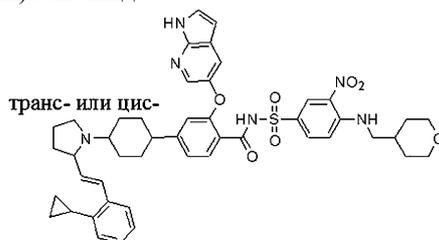
Пример D100: (транс- или цис-) 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4-(4-(2-(2-феноксифенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)бензамид



Соединение D100 получали путем применения 2-(2-феноксифенил)пирролидина на стадии восстановительного аминирования с последующими процедурами аналогичными процедурам способа, описанного в примере D1b.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,20 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 8,65-8,45 (m, 2H), 8,30-8,15 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,78 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,57-7,36 (m, 4H), 7,34-7,16 (m, 3H), 7,16-6,78 (m, 6H), 6,57 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,00-4,85 (m, 1H), 3,84 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 3,60-3,45 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 4H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,40-2,25 (m, 2H), 2,20-1,95 (m, 3H), 1,90-1,76 (m, 3H), 1,74-1,51 (m, 5H), 1,50-1,03 (m, 6H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 871,8.

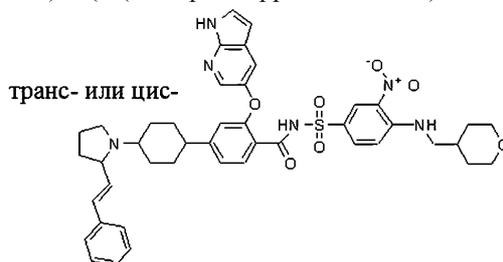
Пример D101: транс- или цис-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-циклопропилстирил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Соединение D101 получали путем применения 2-(2-циклопропилстирил)пирролидина на стадии восстановительного аминирования с последующими процедурами аналогичными процедурам способа, описанного в примере D1b.

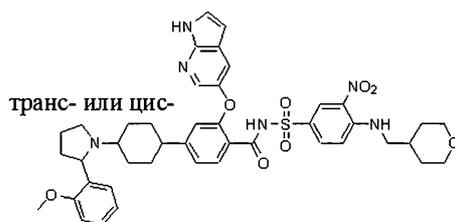
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,57 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,60-8,30 (m, 2H), 7,92 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,60-7,30 (m, 5H), 7,25-7,05 (m, 2H), 7,01 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,95-6,85 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,50-4,20 (m, 1H), 3,83 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,30-3,20 (m, 6H), 3,10-2,80 (m, 1H), 2,29-1,71 (m, 10H), 1,68-1,14 (m, 8H), 1,10-0,75 (m, 3H), 0,68-0,45 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 844,8.

Пример D102: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4-(4-(2-стирилпирролидин-1-ил)циклогексил)бензамид



Соединение D102 получали путем применения 2-стирилпирролидина на стадии восстановительного аминирования с последующими процедурами аналогичными процедурам способа, описанного в примере D1b. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 806,2.

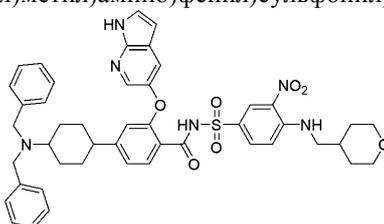
Пример D103: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-метоксифенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Соединение D103 получали путем применения 2-(2-метоксифенил)пирролидина на стадии восстановительного аминирования с последующими процедурами аналогичными процедурам способа, описанного в примере D1b.

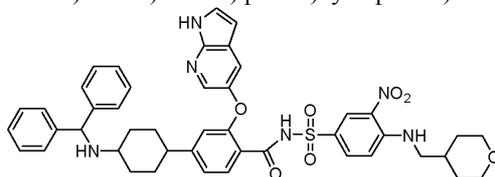
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,08 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,52-7,45 (m, 3H), 7,28-7,074 (m, 4H), 6,95-6,89 (m, 1H), 6,70 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,98-5,79 (m, 1H), 4,33-4,19 (m, 1H), 3,82 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,22 (t, $J=11,3$ Гц, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,02-1,97 (m, 4H), 1,80-1,71 (m, 4H), 1,56 (d, $J=12,6$ Гц, 2H), 1,4-7-1,33 (m, 2H), 1,23-1,15 (m, 5H). Масс-спектр (ИЭР, м/е) $[\text{M}+1]^+$ 809,2.

Пример D104: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(добензиламино)циклогексил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



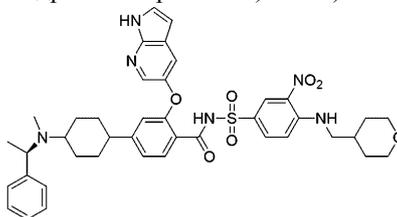
^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,16 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,64-8,48 (m, 2H), 8,07-7,93 (m, 1H), 7,87-7,74 (m, 1H), 7,63-7,40 (m, 2H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,37-7,07 (m, 11H), 7,03-6,94 (m, 1H), 6,71-6,53 (m, 1H), 6,43-6,30 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,66-3,42 (m, 4H), 3,25-3,17 (m, 5H), 2,44-2,30 (m, 1H), 1,99-1,73 (m, 4H), 1,65-1,55 (m, 3H), 1,55-1,40 (m, 3H), 1,33-1,24 (s, 2H). Масс-спектр (ИЭР) м/е $[\text{M}+1]^+$ 829,2.

Пример D105: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(бензидриламино)циклогексил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,17 (s, 1H), 11,59 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,62-8,27 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,81-7,57 (m, 3H), 7,52-7,01 (m, 12H), 6,78-6,63 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,75 (s, 0,5H), 4,83 (s, 0,5H), 3,92-3,7 (m, 2H), 3,25-3,17 (m, 4H), 3,15-2,90 (m, 2H), 2,07-1,94 (m, 2H), 1,94-1,67 (m, 5H), 1,64-1,53 (m, 3H), 1,41-1,35 (m, 1H), 1,30-1,24 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР) м/е $[\text{M}+1]^+$ 814,8.

Пример D106: (R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(метил(1-фенилэтил)амино)циклогексил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид

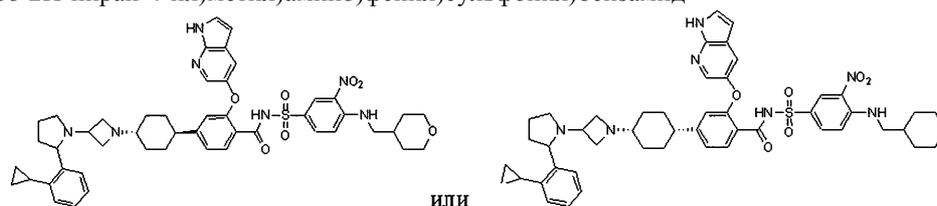


Соединение D106 получали путем применения (R)-N-метил-1-фенилэтан-1-амина на стадии восстановительного аминирования с последующими процедурами аналогичными процедурам способа, описанного в примере D1b.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,23 (s, 1H), 11,66 (s, 1H), 9,17-9,04 (m, 1H), 8,62-8,47 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,83-7,71 (m, 1H), 7,63-7,43 (m, 7H), 7,23-7,08 (m, 1H), 7,03-6,93 (m, 1H), 6,83-6,70 (m, 1H), 6,36 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 2H), 3,30-3,17 (m, 6H), 2,64-2,52 (m, 1H), 2,05-1,92 (m, 2H), 1,92-1,69 (m, 5H), 1,66-1,50 (m, 5H), 1,49-1,37 (m, 2H), 1,32-1,24 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, м/е) $[\text{M}+1]^+$ 766,8.

Пример D107a и пример D107b: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(цис-4-(3-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)азетидин-1-ил)циклогексил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид или 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(транс-4-(3-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)азетидин-1-ил)циклогексил)-N-((3-нитро-4-

((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Стадия 1: 2-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-оксоциклогексил)бензойная кислота.

К раствору метил-2-((1Н-пирроло[2,3-б]-пиридин-5-ил)окси)-4-(4-оксоциклогексил)бензоата (8,0 г, 22,0 ммоль) в ТГФ (100 мл) и H₂O (50 мл) добавляли NaOH (800 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. После удаления ТГФ рН смеси доводили до значения приблизительно 4 при помощи 1М HCl кислоты и затем экстрагировали ЭА (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в ДХМ/MeOH (20 мл/2 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 2-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-оксоциклогексил)бензойной кислоты (2,2 г). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 351,1.

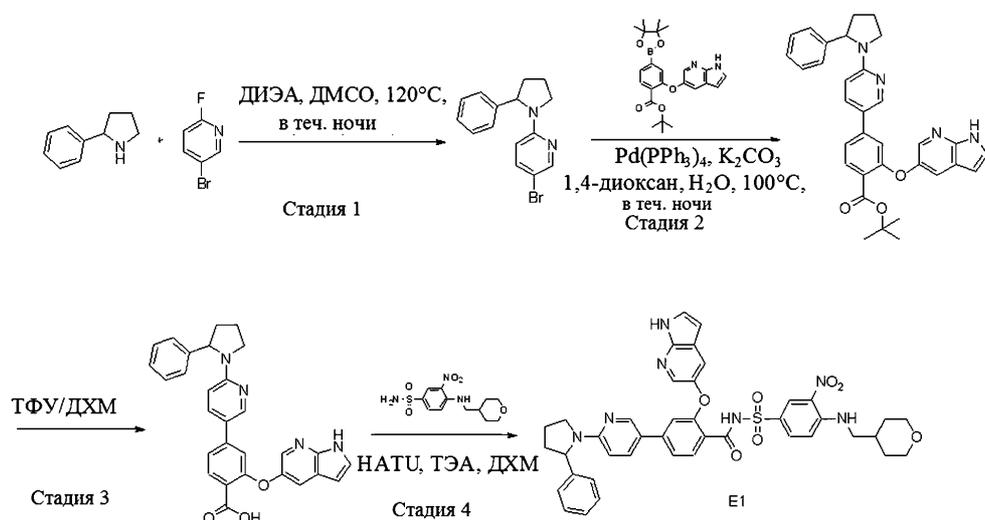
Стадия 2: 2-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4-(4-оксоциклогексил)бензамид.

Смесь 2-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-оксоциклогексил)бензойной кислоты (2,0 г, 5,71 ммоль), 3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфамида (1,8 г, 5,71 ммоль), EDCI (1,64 г, 8,57 ммоль), ДМАП (1,05 г, 8,57 ммоль) и ТЭА (1,15 г, 16,42 ммоль) в ДХМ (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ДХМ/MeOH = от 100/1 до 50/1) с получением 2-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4-(4-оксоциклогексил)бензамида (1,5 г). Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 648,1.

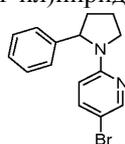
Стадия 3: к раствору 2-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4-(4-оксоциклогексил)бензамид (400 мг, 0,7 ммоль) и 1-(азетидин-3-ил)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин (200 мг, 0,9 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли NaBH(OAc)₃ (600 мг, 3 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем к реакционной смеси добавляли водный NH₄Cl (30 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным NaCl (10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали. Неочищенный продукт затем очищали посредством преп-ТСХ с получением 20 мг 2-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4-(цис-4-(3-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)азетидин-1-ил)циклогексил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамида (более быстрый изомер) в качестве Примера D107a. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 874,0; и 10 мг 2-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4-(цис-4-(3-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)азетидин-1-ил)циклогексил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамида (более медленный изомер) в качестве примера D107b.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ м.д.: 12,19 (s, 1H), 11,74 (s, 1H), 8,60-8,56 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,83 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 3H), 6,99-6,85 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,88-3,82 (m, 2H), 3,69-3,64 (m, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,30-3,25 (m, 4H), 3,16 (s, 1H), 2,99 (s, 2H), 2,41 (s, 1H), 2,24 (s, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,85-1,65 (m, 8H), 1,65-1,56 (m, 3H), 1,25-1,23 (m, 2H), 1,20-1,08 (m, 3H), 0,90-0,85 (m, 2H), 0,65 (s, 1H), 0,57 (s, 1H). Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 873,9.

Пример E1: 2-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4-(6-(2-фенилпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)бензамид



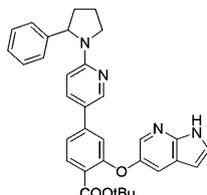
Стадия 1: 5-бром-2-(2-фенилпирролидин-1-ил)пиридин



Смесь 2-фенилпирролидина (441 мг, 3 ммоль), 5-бром-2-фторпиридина (633 мг, 3,6 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламина (2 г, 15 ммоль) в ДМСО (50 мл) нагревали до 120°C с перемешиванием в течение ночи. Затем реакцию охлаждали до комнатной температуры, смесь промывали водой, соевым раствором и высушивали над безводным Na₂SO₄. Органические слои концентрировали и очищали посредством хроматографии на колонке с 5~20% ЭА/ПЭ с получением 5-бром-2-(2-фенилпирролидин-1-ил)пиридина (400 мг, 44,4%) в виде бесцветного масла.

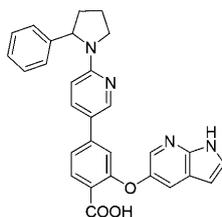
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 8,07 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,54 (dd, J=9,0, 2,4 Гц, 1H), 7,29 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,21 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,17 (t, J=6,2 Гц, 2H), 6,24 (d, J=7,3 Гц, 1H), 5,00 (d, J=7,3 Гц, 1H), 3,83-3,64 (m, 1H), 3,53 (dd, J=17,5, 8,6 Гц, 1H), 2,38 (dd, J=13,1, 5,4 Гц, 1H), 2,01-1,77 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 303,0, 305,0.

Стадия 2: трет-бутил-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(2-фенилпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)бензоат



В атмосфере азота смесь 5-бром-2-(2-фенилпирролидин-1-ил)пиридина (260 мг, 0,86 ммоль), трет-бутил-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (375 мг, 0,86 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (96 мг, 0,086 ммоль) и Cs₂CO₃ (555 мг, 1,72 ммоль) в 1,4-диоксан/Н₂О (50 мл/10 мл) нагревали до 90°C с перемешиванием в течение ночи. Затем реакцию охлаждали до комнатной температуры, смесь промывали водой, соевым раствором и высушивали над безводным Na₂SO₄. Органический слой концентрировали и очищали посредством хроматографии на колонке с 5-20% ЭА/ПЭ с получением продукта трет-бутил-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(2-фенилпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)бензоата (300 мг, 65,6%). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 533,1.

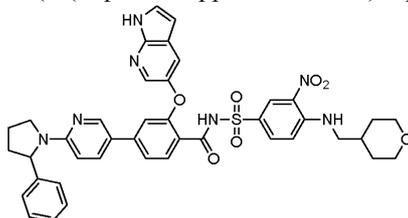
Стадия 3: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(2-фенилпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)бензойная кислота



К раствору трет-бутил-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(2-фенилпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)бензоата (266 мг, 0,5 ммоль) в дихлорметане (25 мл) добавляли трифторуксусную ки-

слоту (ТФУ) (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем избыточный растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(2-фенилпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)бензойной кислоты (200 мг, 84%) в виде белой пены. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 477,1.

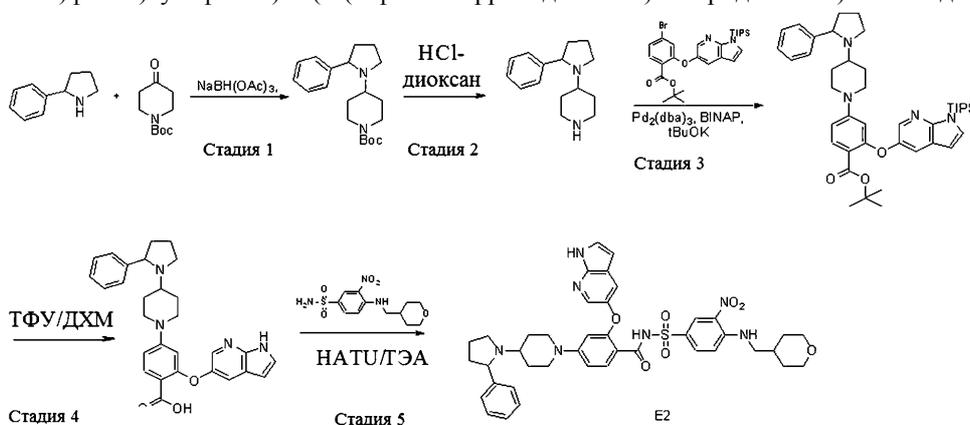
Стадия 4: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4-(6-(2-фенилпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)бензамид



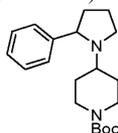
К раствору 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(2-фенилпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)бензойной кислоты (150 мг, 0,32 ммоль) в дихлорметане (25 мл) добавляли орто-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионий гексафторфосфат (182 мг, 0,48 ммоль), триэтиламин (1 мл) и 4-диметиламинопиридин (40 мг, 0,32 ммоль). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре. Затем добавляли 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид (199 мг, 0,64 ммоль). Реакционную смесь постоянно перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем смесь промывали водой (15 мл) и органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток в дальнейшем очищали посредством преп-ВЭЖХ с получением продукта (40 мг, 16,2%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 12,25 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,56 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,03 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,68-7,46 (m, 4H), 7,38 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,27 (t, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,22-7,07 (m, 4H), 6,97 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,30 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,05 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 3,83 (t, $J=10,0$ Гц, 3H), 3,57 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 3,31-3,18 (m, 4H), 2,42-2,27 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 4H), 1,60 (d, $J=12,2$ Гц, 2H), 1,31-1,14 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 774,1.

Пример E2 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4-(4-(2-фенилпирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)бензамид

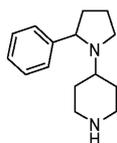


Стадия 1: трет-бутил-4-(2-фенилпирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору 2-фенилпирролидина (1,46 г, 10 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли трет-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилат (1,99 г, 10 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивали в течение 1 ч и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (3,8 г, 15 ммоль) по частям. Затем смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь промывали водой, соевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель удаляли в вакууме с получением трет-бутил 4-(2-фенилпирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (3,30 г, 100%) в виде белого твердого вещества, которое применяли непосредственно без дополнительной очистки. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 331,2.

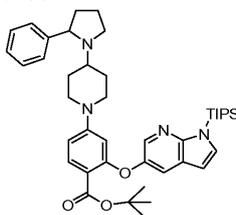
Стадия 2: 4-(2-фенилпирролидин-1-ил)пиперидин



Смесь трет-бутил-4-(2-фенилпирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (3,3 г, 10 ммоль) и HCl в 1,4-диоксане (4 н., 25 мл) перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток подщелачивали при помощи насыщенного водного NaHCO₃ (50 мл) до значения pH более 7. Затем смесь экстрагировали дихлорметаном (25 мл×3), Объединенные органические слои концентрировали с получением 4-(2-фенилпирролидин-1-ил)пиперидина (1 г, 43,4%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7,37-7,24 (m, 4H), 7,20 (t, J=7,0 Гц, 1H), 5,90 (s, 1H), 3,72 (dd, J=8,2, 6,4 Гц, 1H), 3,26 (d, J=12,4 Гц, 1H), 3,19-3,02 (m, 2H), 2,71-2,48 (m, 4H), 2,15 (dq, J=12,4, 8,1 Гц, 1H), 2,00-1,82 (m, 2H), 1,82-1,56 (m, 5H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 231,1.

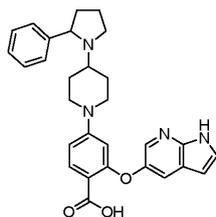
Стадия 3: трет-бутил 2-(1-(триизопропилсилил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-(2-фенилпирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)бензоат



К дегазированной смеси 4-(2-фенилпирролидин-1-ил)пиперидина (230 мг, 1 ммоль), трет-бутил 2-(1-(триизопропилсилил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-бромбензоата (643 мг, 1,1 ммоль), BINAP (125 мг, 0,2 ммоль) и трет-BuOK (224 мг, 2 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (92 мг, 0,1 ммоль). Азот пропускали через смесь в течение 5 мин, и затем смесь нагревали до 90°C с перемешиванием в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, смесь промывали водой, соевым раствором и высушивали над безводным Na₂SO₄. Органический слой концентрировали и очищали посредством хроматографии на колонке при помощи 5~20% ЭА/ПЭ с получением трет-бутил-2-(1-(триизопропилсилил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-(2-фенилпирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)бензоата (400 мг, 57,6%).

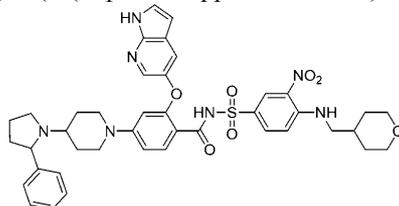
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 7,94 (s, 1H), 7,65 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,48-7,39 (m, 1H), 7,33 (d, J=7,3 Гц, 2H), 7,26 (t, J=7,3 Гц, 2H), 7,18 (s, 2H), 6,78 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,50 (s, 2H), 3,88-3,64 (m, 3H), 3,31 (d, J=9,5 Гц, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,64 (d, J=11,3 Гц, 2H), 2,17-2,03 (m, 1H), 1,90-1,63 (m, 6H), 1,61-1,26 (m, 4H), 1,17 (s, 9H), 1,06 (s, 9H), 1,03 (s, 9H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 695,3.

Стадия 4: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-фенилпирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)бензойная кислота



К раствору трет-бутил-2-(1-(триизопропилсилил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-(2-фенилпирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)бензоата (347 мг, 0,5 ммоль) в дихлорметане (25 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем избыточный растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-фенилпирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)бензойной кислоты (200 мг, 83%). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 483,1.

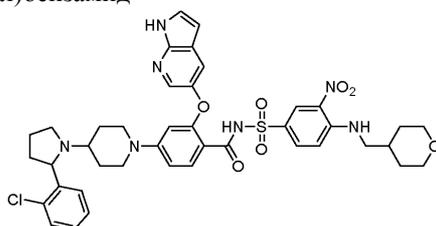
Стадия 5: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4-(4-(2-фенилпирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)бензамид



К раствору 2-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-фенилпирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)бензойной кислоты (145 мг, 0,3 ммоль) в дихлорметане (25 мл) добавляли орто-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфат (171 мг, 0,45 ммоль), триэтиламин (1 мл) и 4-диметиламинопиридин (36 мг, 0,3 ммоль). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре. Затем добавляли 3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид (189 мг, 0,6 ммоль). Реакционную смесь непрерывно перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем смесь промывали водой (10 мл), и органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток в дальнейшем очищали посредством преп-ВЭЖХ с получением целевого продукта (50 мг, 21,5%).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,68 (m, 2H), 8,58 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,54 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,02 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,77 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,60-7,40 (m, 5H), 7,33-7,25 (m, 3H), 7,07 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,68 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,37 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,20 (s, 1H), 3,93-3,77 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,31-3,20 (m, 6H), 2,59 (s, 3H), 2,28-2,22 (m, 1H), 1,88 (m, 5H), 1,61 (d, J=12,1 Гц, 3H), 1,38 (s, 2H), 1,32-1,16 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 780,2.

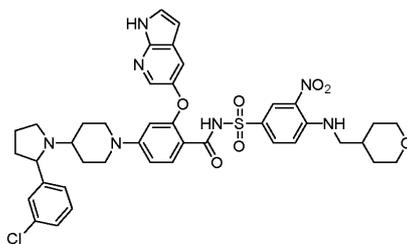
Пример Е3: 2-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-хлорфенил)пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали из 2-(2-хлорфенил)пирролидина и трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере Е2.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,69 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,03 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,79 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,51-7,48 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,11 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,67 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,15-4,11 (m, 1H), 3,84-3,75 (m, 2H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,55-3,50 (m, 1H), 3,30-3,25 (m, 2H), 3,25-3,20 (m, 2H), 3,14-3,10 (m, 2H), 2,74-2,57 (m, 3H), 2,20 (br, 1H), 1,89-1,87 (m, 1H), 1,69-1,65 (m, 3H), 1,47-1,41 (m, 3H), 1,29-1,12 (m, 5H). (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 814,1.

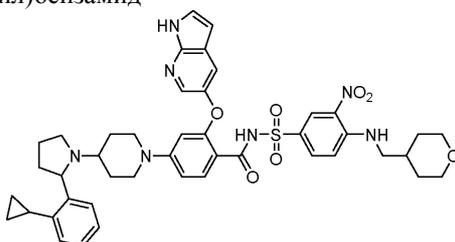
Пример Е4: 2-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(3-хлорфенил)пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали из 2-(3-хлорфенил)пирролидина и трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере Е2.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,66 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,76 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,49 (d, J=8,4 Гц, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,29-7,23 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 6,66 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,85 (d, J=8,4 Гц, 3H), 3,61-3,54 (m, 2H), 3,27-3,07 (m, 4H), 3,07 (s, 1H), 2,67-2,55 (m, 3H), 2,12 (br, 1H), 1,88 (br, 1H), 1,81-1,41 (m, 7H), 1,41-1,13 (m, 5H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 814,1.

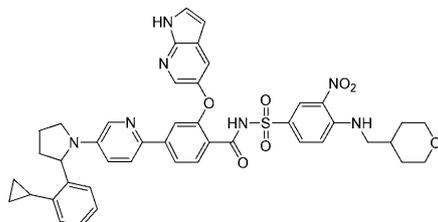
Пример Е12: 2-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали из 2-(2-циклопропилфенил)пирролидина и трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата в соответствии со способом, описанным в примере E2.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,67 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 8,65-8,45 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,5-7,70 (m, 1H), 7,60-7,40 (m, 4H), 7,20-6,98 (m, 3H), 6,95-7,85 (m, 1H), 6,66 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,40-4,20 (m, 1H), 3,85 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,76-3,50 (m, 2H), 3,31-3,19 (m, 4H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,30-2,15 (m, 1H), 2,05-1,80 (m, 3H), 1,81-1,57 (m, 5H), 1,50-1,35 (m, 3H), 1,32-1,11 (m, 4H), 0,95-0,80 (m, 3H), 0,70-0,60 (m, 1H), 0,55-0,45 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 819,9.

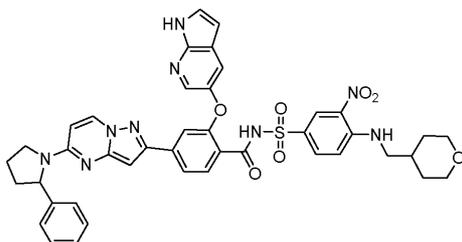
Пример E13: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(5-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-бензамид



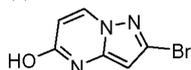
Целевое соединение получали из 2-бром-5-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)пиридина в соответствии со способом, описанным в примере A1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 12,20 (s, 1H), 11,75 (s, 1H), 8,63- 8,58 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,86 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65-7,59 (m, 3H), 7,55-7,52 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,17-6,98 (m, 4H), 6,83 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,65 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,26 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,85 (d, $J=11,2$ Гц, 2H), 3,81- 3,70 (m, 1H), 3,47-3,39 (m, 1H), 3,32-3,22 (m, 4H), 2,45-2,41 (m, 1H), 2,11-1,82 (m, 5H), 1,61 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 1,30-1,15 (m, 2H), 1,04-0,91 (m, 2H), 0,78-0,66 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 813,8.

Пример F1: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4-(5-(2-фенилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензамид

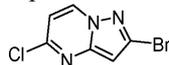


Стадия 1: 2-бромпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ол



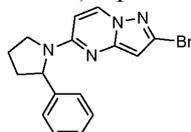
К раствору 3-бром-1H-пиразол-5-амина (3,2 г, 20,0 ммоль) в ДМФ (60 мл) добавляли Cs_2CO_3 (13,0 г, 40,0 ммоль) и этил-3-этоксикарилат (8,6 г, 60,0 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 125°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, выливали в H_2O (200 мл), подкисляли 1 н. раствором HCl кислоты, экстрагировали ЭА (100 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали H_2O (100 мл), концентрировали и очищали при помощи хроматографии на силикагеле (элюент: ДХМ/MeOH = 10/1) с получением целевого соединения в виде желтого твердого вещества (2,0 г). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 213,9, 214,9.

Стадия 2: 2-бром-5-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидин



К смеси 2-бромпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ола (2,0 г, 9,40 ммоль) в CH_3CN (20 мл) добавляли фосфорилтрихлорид (7 мл), смесь нагревали при 95°C в течение приблизительно 16 ч. Охлаждали до комнатной температуры, медленно выливали в H_2O (100 мл). Осадок собирали посредством фильтрации и сушили под вакуумом с получением продукта в виде желтого твердого вещества (1,8 г). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 231,9, 233,9.

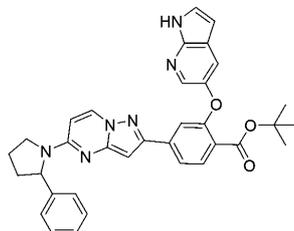
Стадия 3: 2-бром-5-(2-фенилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин



К раствору 2-бром-5-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидина (1,8 г, 7,80 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляли 2-фенилпирролидин (1,26 г, 8,57 ммоль) и DIPEA (3,0 г, 23,41 ммоль), реакционную смесь перемешивали

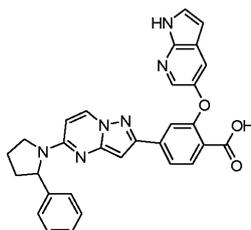
при 120°C в течение приблизительно 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, выливали в H₂O (100 мл), экстрагировали ЭА (50 мл×2). Объединенные органические слои концентрировали и очищали при помощи хроматографии на силикагеле (элюент: ДХМ/ЭА = 10/1) с получением целевого соединения в виде желтого твердого вещества (1,7 г). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 343,0, 345,0.

Стадия 4: трет-бутил-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(5-(2-фенилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензоат



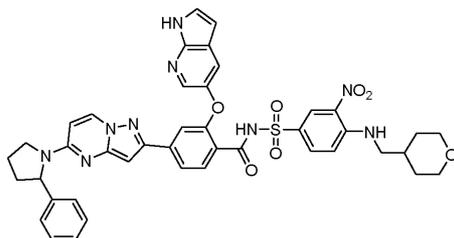
К раствору 2-бром-5-(2-фенилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидина (850 мг, 2,50 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли трет-бутил-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (1,3 г, 3,00 ммоль), водный раствор K₂CO₃ (1 M, 5 мл) и Pd(dppf)Cl₂ (180 мг, 0,25 ммоль), реакционную смесь нагревали при 95°C в атмосфере N₂ в течение приблизительно 16 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали. Остаток разделяли между ДХМ (30 мл) и H₂O (10 мл), органический слой концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ДХМ/MeOH = 50/1) с получением продукта в виде желтого твердого вещества (1,3 г). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 573,2.

Стадия 5: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(5-(2-фенилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензойная кислота



К раствору трет-бутил-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(5-(2-фенилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензоата (700 мг, 1,22 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (2,5 мл), раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение приблизительно 4 ч. Раствор разбавляли ДХМ (30 мл), промывали H₂O (20 мл×2), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде желтого твердого вещества (500 мг).

Стадия 5: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4-(5-(2-фенилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензамид

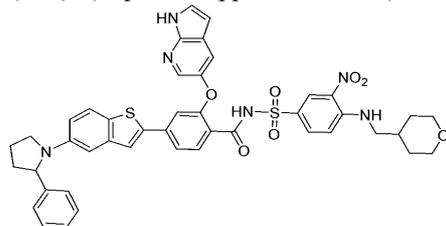


Смесь 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(5-(2-фенилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензойной кислоты (250 мг, 0,484 ммоль), 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида (150 мг, 0,484 ммоль), EDCI (196 мг, 0,969 ммоль), ДМАП (88 мг, 0,727 ммоль) и ТЭА (150 мг, 1,452 моль) в ДХМ (10 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 дней. Реакционный раствор промывали H₂O (10 мл), концентрировали, очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш, элюировали ДХМ:MeOH = 20:1) с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали посредством преп-ВЭЖХ с получением продукта (80 мг).

¹H ЯМР (ДМСO-d₆) δ м.д.: 12,35 (s, 1H), 11,79 (s, 1H), 8,69-8,31 (m, 3H), 8,09 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,87 (dd, J=9,2, 2,4 Гц, 1H), 7,77-7,50 (m, 4H), 7,31-7,15 (m, 7H), 6,50-6,43 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 3,89-3,82 (m, 3H), 3,64 (s, 1H), 3,30-3,21 (m, 5H), 2,39-2,33 (m, 1H), 1,93-1,82 (m, 4H), 1,59 (d, J=12,0 Гц, 2H), 1,29-1,18 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 814,1.

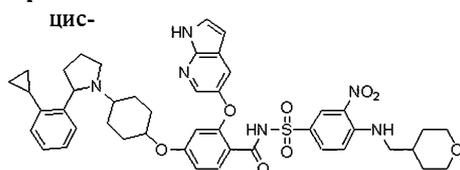
Пример F2: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-

ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4-(5-(2-фенилпирролидин-1-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)бензамид



^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,38 (s, 1H), 11,73 (s, 1H), 8,70-8,45 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,82 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,70-7,50 (m, 5H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 3H), 7,10-7,00 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,55-6,50 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,85-4,75 (m, 1H), 3,90-3,82 (m, 2H), 3,80-3,65 (m, 1H), 3,30-3,10 (m, 3H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,44-2,32 (m, 1H), 2,04-1,74 (m, 4H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,35-1,16 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 829,1.

Пример F9: (транс- или цис)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид
транс- или



Стадия 1: метил-4-бром-2-((1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)бензоат.

К раствору метил-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-бромбензоата (6,96 г, 20,04 ммоль) в тетрагидрофуране (80 мл) добавляли гидрид натрия (960 мг, 24,0 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Затем добавляли по каплям бензолсульфонилхлорид (4,30 г, 24,3 ммоль). После чего перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, смесь гасили водным хлоридом аммония. После чего экстрагировали ЭА, органический слой объединяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = от 10/1 до 3/1) с получением продукта (3,80 г) в виде белого твердого вещества. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 486,9.

Стадия 2: метил-2-((1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат.

К раствору метил-4-бром-2-((1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)бензоата (1,00 г, 2,05 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (608 мг, 2,39 ммоль) в диоксане (25 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (147 мг, 0,20 ммоль) и ацетат калия (600 мг, 6,12 ммоль) в атмосфере азота N_2 . После добавления реакцию смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь фильтровали и фильтрат выпаривали. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = от 2/1 до 1/1) с получением продукта (920 мг) в виде желтого геля. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 535,0.

Стадия 3: метил-4-гидрокси-2-((1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)бензоат.

К раствору метил-2-((1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (900 мг, 1,68 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл)/воде (10 мл) добавляли перекись водорода (30%) (3,0 мл). После добавления реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем добавляли водный раствор бикарбоната натрия и pH доводили до значения приблизительно 8. Затем экстрагировали ЭА, органический слой объединяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = от 5/1 до 1/1 затем ДХМ/MeOH = 40/1) с получением продукта (700 мг) в виде белого твердого вещества. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 424,8.

Стадия 4: метил-4-((4-оксоциклогексил)окси)-2-((1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)бензоат.

К раствору метил-4-гидрокси-2-((1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)бензоата (460 мг, 1,08 ммоль), 4-гидроксициклогексан-1-она (130 мг, 1,1 ммоль) и трифенилфосфина (390 мг, 1,49 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли диизопропилазодикарбоксилат (440 мг, 2,17 ммоль) при 0°C в атмосфере N_2 . После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч, реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали ЭА. Органический слой объединяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 2/1) с получением 550 мг неочищенного продукта непосредственно перед следующей стадией. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 520,8.

Стадия 5: метил-4-((4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)окси)-2-((1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)бензоат.

К раствору метил-4-((4-оксоциклогексил)окси)-2-((1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)бензоата (550 мг, 1,06 ммоль) и 2-(2-циклопропилфенил)пирролидина (195 мг, 1,06 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли уксусную кислоту (0,08 мл) в течение 30 мин. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (460 мг, 2,10 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой объединяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = от 5/1 до 1/1, затем ДХМ/МеОН = 40/1) с получением более быстрого Р1 (200 мг, цис или транс) и более медленного Р2 (240 мг, транс или цис). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 691,8.

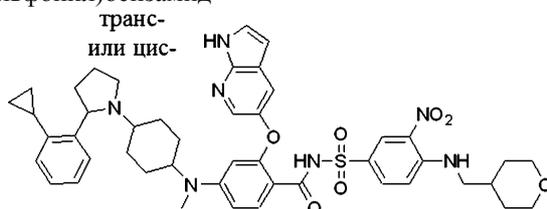
Стадия 6: (транс- или цис-) 2-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4-((4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)окси)бензойная кислота.

К раствору (транс- или цис-) метил-4-((4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)окси)-2-((1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)бензоата (240 мг, 0,35 ммоль) в МеОН/ТГФ (6 мл/6 мл) добавляли 3 н. раствор NaOH (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем pH реакционной смеси доводили до значения 3-4 при помощи 2 н. раствора HCl. После экстракции ДХМ, органический слой объединяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 100 мг белого твердого вещества без очистки перед следующей стадией. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 537,9.

Целевое соединение получали с помощью 3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида и (транс- или цис-) 2-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4-((4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)окси)бензойной кислоты в соответствии со способом, описанным в примере А1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,89 (s, 1H), 11,85-11,73 (m, 1H), 9,52-9,37 (m, 1H), 8,67-8,50 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,89-7,79 (m, 1H), 7,72-7,63 (m, 1H), 7,62-7,50 (m, 2H), 7,32-7,12 (m, 3H), 7,08-6,96 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,53-6,40 (m, 1H), 6,17-6,00 (m, 1H), 5,12-5,02 (m, 1H), 4,54-4,45 (m, 1H), 3,90-3,78 (m, 2H), 3,71-3,59 (m, 1H), 3,30-3,18 (m, 4H), 3,11-2,89 (m, 2H), 2,13-2,03 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,90-1,77 (m, 4H), 1,74-1,55 (m, 4H), 1,55-1,45 (m, 2H), 1,44-1,34 (m, 2H), 1,33-1,16 (m, 4H), 0,88-0,75 (m, 2H), 0,65-0,57 (m, 1H), 0,48-0,40 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 834,8.

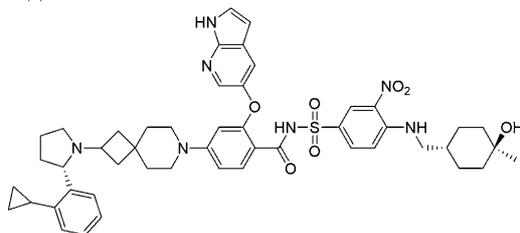
Пример F11: (транс- или цис-) 2-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4-((4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)(метил)амино)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали с помощью 3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида и (транс- или цис-) 2-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4-((4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)(метил)амино)бензойной кислоты в соответствии со способом, описанным в примере А1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,68 (s, 1H), 11,31-11,16 (m, 1H), 8,69-8,50 (m, 2H), 8,10-7,98 (m, 1H), 7,83-7,70 (m, 1H), 7,61-7,45 (m, 4H), 7,20-7,01 (m, 3H), 6,97-6,87 (m, 1H), 6,63-6,50 (m, 1H), 6,43-6,34 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,30-4,21 (m, 1H), 3,91-3,80 (m, 2H), 3,50-3,41 (m, 1H), 3,30-3,21 (m, 5H), 3,11-2,94 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,66-1,56 (m, 3H), 1,33-1,27 (m, 2H), 1,20-1,15 (m, 3H), 0,95-0,85 (m, 4H), 0,81-0,72 (m, 4H), 0,70-0,60 (m, 2H), 0,58-0,44 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 848,2.

Пример F21: 2-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-(((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид



Стадия 1: трет-бутил (S)-2-(2-бромфенил)пирролидин-1-карбоксилат.

К раствору (S)-2-(2-бромфенил)пирролидина (70 г, 311 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли Woc_2O (72,6 г, 333 ммоль) и ДМАП (кат) при 0°C. После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем раствор смеси промывали насыщенным водным NaHCO_3 (100 мл×3), соевым раствором. Органическую фазу высушивали над безводным NaSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением бледно-коричневого твердого вещества (95 г, неочищенное), которое дополнительно не очищали перед следующей стадией. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 326,1/328,2.

Стадия 2: трет-бутил-(S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-карбоксилат.

В атмосфере N_2 смесь трет-бутил-(S)-2-(2-бромфенил)пирролидин-1-карбоксилата (88 г, 270 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (68,9 г, 810 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (19,7 г, 27 ммоль) и K_2CO_3 (150 г, 1,08 моль) в 1,4-диоксане (270 мл) и H_2O (30 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ДХМ/ CH_3OH = 20/1) с получением трет-бутил-(S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-карбоксилата в виде бледножелтого масла 70 г (выход: 90%). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 288,1.

Стадия 3: (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин.

К раствору трет-бутил-(S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-карбоксилата (70 г, 244 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли раствор HCl (200 мл, 4M в диоксане). После добавления смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После удаления растворителя, осадок разбавляли водой (200 мл) и ЭА (100 мл) при перемешивании. Значение pH отделенной водной фазы доводили до приблизительно 11 и водную фазу экстрагировали ДХМ (100 мл×2). Объединенные органические фазы высушивали над безводным NaSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина (42 г, неочищенный) в виде коричневого масла. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 188,2.

Стадия 4: трет-бутил-(S)-2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

К смеси (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина (3,74 г, 20 ммоль) и трет-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (4,78 г, 20 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (8,48 г, 40 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили при помощи водного раствора NaHCO_3 (200 мл) и затем экстрагировали ДХМ (200 мл×2). Органический слой объединяли, промывали соевым раствором и высушивали над Na_2SO_4 . После выпаривания в вакууме неочищенный продукт (8,21 г) получали в виде бесцветного масла без дальнейшей очистки перед следующей стадией. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 411,0.

Стадия 5: (S)-2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

К раствору трет-бутил-(S)-2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (8,2 г, 20 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли ТФУ (40 мл) при 20°C и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и разбавляли ДХМ (200 мл) и водный раствор NaOH (1н., 200 мл) добавляли перед перемешиванием. Органический слой собирали и высушивали над Na_2SO_4 . После выпаривания в вакууме неочищенный продукт (6,2 г) получали в виде коричневого масла без дальнейшей очистки перед следующей стадией.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7,61 (dd, J=8,0 Гц, J=4,0 Гц, 1H), 7,22-7,11 (m, 2H), 7,00-6,96 (m, 1H), 3,94 (t, J=8,0 Гц, 1H), 3,23-3,03 (m, 2H), 2,71-2,60 (m, 4H), 2,42-2,20 (m, 2H), 2,07-1,55 (m, 10H), 1,41-1,37 (m, 3H), 0,95-0,87 (m, 2H), 0,64-0,53 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 311,0.

Стадия 6: метил-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-фторбензоат (F21-3).

Смесь метил-2,4-дифторбензоата (17,2 г, 0,1 моль), 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ол (28,1 г, 0,21 моль), K_3PO_4 (36 г, 0,17 моль) в 2-метоксиэтиловом эфире (560 мл) нагревали до 120°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем выливали в воду (3 л) с образованием осадка. После фильтрования полученное твердое вещество дополнительно очищали при помощи перекристаллизации (элюент: ПЭ/ЭА= 3/1, 500 мл) с получением продукта (13,2 г) в виде грязно-белого твердого вещества. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 287,1.

Стадия 7: метил-(S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензоат (F21-2)

Смесь (S)-2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (6,2 г, 20 ммоль), метил-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-фторбензоата (6,89 г, 24 ммоль), Na_2CO_3 (21,2 г, 200 ммоль) в ДМФ (100 мл) нагревали до 105°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли ЭА (300 мл), промывали соевым раствором (300 мл×2), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ЭА/ПЭ, от 1/5 до 1/1) с получением продукта (6,3 г) в виде грязно-белого твердого вещества. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 576,9.

Стадия 8: (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойная кислота (F21-1)

К раствору метил-(S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-

циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензоата (6,3 г, 11,21 ммоль) в MeOH (180 мл) и ТГФ (180 мл) добавляли водный раствор NaOH (3 н., 373 мл). После добавления реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 2 ч. Затем pH смеси доводили до значения приблизительно 5 при помощи HCl кислоты (6 Н) и смесь экстрагировали ДХМ (500 мл×2). Органический слой объединяли, высушивали над Na₂SO₄ и затем выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (6,0 г) в виде грязно-белого твердого вещества.

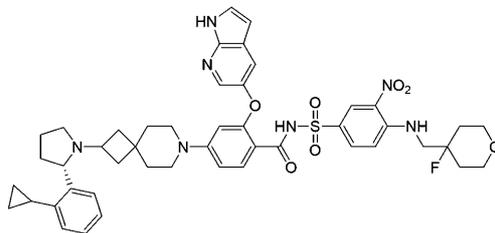
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 11,99 (s, 1H), 11,25-11,04 (m, 1H), 8,10-7,94 (m, 2H), 7,76 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,12-7,02 (s, 1H), 6,75 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,36 (s, 2H), 5,02-4,94 (m, 1H), 3,91-3,67 (m, 4H), 3,17-2,96 (m, 4H), 2,33-2,04 (m, 5H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,56-1,37 (m, 4H), 0,91-0,89 (m, 2H), 0,69-0,62 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 562,9.

Стадия 9: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(((4-(((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид.

Смесь (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойной кислоты (3 г, 5,33 ммоль), триэтиламина (3,2 г, 32 ммоль), НАТУ (2,43 г, 6,40 ммоль) в ДХМ (100 мл) перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Затем к полученной реакционной смеси добавляли 4-(((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид (2,20 г, 6,40 ммоль) и ДМАП (122 мг, 2 ммоль). После перемешивания в течение ночи, реакционную смесь промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА = 1/1 (2 л), затем ДХМ/MeOH = от 100/1 до 40/1), и затем получали целевое соединение (2,0 г, выход: 42,2%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 11,65 (s, 1H), 11,34 (br, 1H), 8,55-8,47 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,75 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,59-7,44 (m, 4H), 7,24-7,09 (m, 2H), 7,00-6,90 (m, 2H), 6,67 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,32-3,25 (m, 3H), 3,05-2,63 (m, 5H), 2,33-2,28 (m, 1H), 2,04-2,01 (m, 2H) 1,73-1,52 (m, 12H), 1,46-1,29 (m, 8H), 1,16-1,13 (m, 5H), 0,91-0,89 (m, 2H), 0,64-0,56 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 888,8.

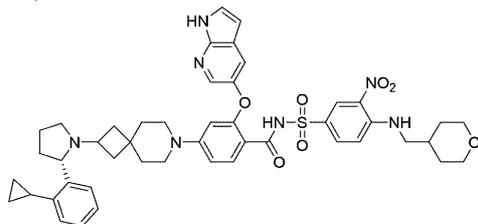
Пример F22: (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(((4-(((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали с помощью 4-(((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида и (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойной кислоты в соответствии со способом, описанным в примере F21.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ м.д.: 11,65 (s, 1H), 11,23 (br, 1H), 8,63-8,47 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,61-7,38 (m, 5H), 7,30-6,96 (m, 5H), 6,69-6,63 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 3,81-3,72 (m, 4H), 3,57-3,49 (m, 4H), 3,05-2,92 (m, 4H), 2,42-2,32 (m, 2H), 2,09-1,99 (m, 2H), 1,86-1,72 (m, 6H), 1,58-1,47 (m, 3H), 1,46-1,24 (m, 6H), 1,00-0,54 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 877,8.

Пример F23: (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид

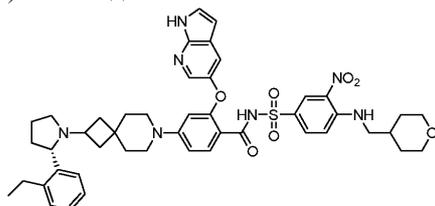


Смесь (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойной кислоты (2,0 г, 3,56 ммоль), триэтиламина (1,08 г, 10,68 ммоль), 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруний гексафторфосфата (1,62 г, 4,27 ммоль) в ДХМ (100 мл) перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Затем к полученной реакционной смеси добавляли 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид (1,35 г,

4,27 ммоль) и ДМАП (50 мг, 0,40 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь гасили и промывали NH_4Cl , высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА = 1/1, затем ДХМ/MeOH = от 60/1 до 40/1), и затем получали целевое соединение (1,3 г, выход: 42,5%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 11,63 (s, 1H), 11,30 (br, 1H), 8,58-8,47 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,74 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,55-7,42 (m, 4H), 7,19-7,08 (m, 2H), 7,04-6,90 (m, 2H), 6,66 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,18 (m, 1H), 4,34-4,08 (m, 1H), 3,85 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,31-3,18 (m, 6H), 3,05-2,93 (m, 4H), 2,67-2,51 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,07-2,01 (m, 1H), 1,95-1,68 (m, 6H), 1,62 (d, $J=12,8$ Гц, 2H), 1,55-1,21 (m, 9H), 0,92-0,85 (m, 2H), 0,65-0,53 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 859,8.

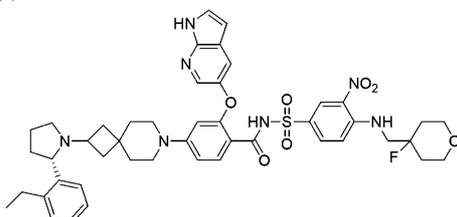
Пример F24: (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-этилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F21 путем замены (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина на (S)-2-(2-этилфенил)пирролидин и замены 4-(((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ м.д.: 11,69 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,62-8,56 (m, 2H), 8,03 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 7,51-7,47 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,11 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,68 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,87-3,84 (m, 3H), 3,66 (s, 1H), 3,29-3,21 (m, 3H), 3,04 (s, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,77-2,75 (m, 1H), 2,67-2,57 (m, 2H), 2,08 (s, 4H), 2,03-1,97 (m, 2H), 1,88 (s, 1H), 1,62-1,60 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,35-1,29 (m, 4H), 1,12 (t, $J=7,5$ Гц, 3H), 0,85 (t, $J=6,6$ Гц, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 847,9.

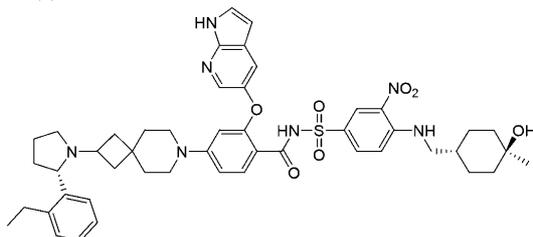
Пример F25: (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-этилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F21, путем замены (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина на (S)-2-(2-этилфенил)пирролидин и замены 4-(((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 4-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ м.д.: 11,70 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,64 (t, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,56 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,03 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,81 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,52-7,46 (m, 3H), 7,35-7,24 (m, 3H), 6,68 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,61 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 3,86 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 3,75-3,62 (m, 6H), 3,52-3,43 (m, 2H), 3,17-2,94 (m, 3H), 2,78-2,75 (m, 1H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,43-2,42 (m, 1H), 2,19-1,95 (m, 7H), 1,84-1,74 (m, 4H), 1,45-1,34 (m, 5H), 1,12 (t, $J=7,5$ Гц, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 866,8.

Пример F26: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((S)-2-(2-этилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-(((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид

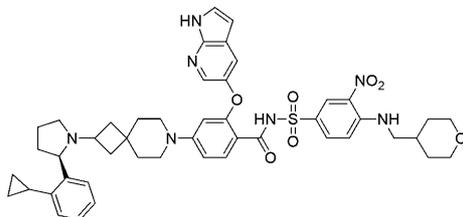


Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F21, путем заме-

ны (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина на (S)-2-(2-этилфенил)пирролидин.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,70 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 8,58-8,55 (m, 2H), 8,03 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,78 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,51-7,46 (m, 3H), 7,30-7,22 (m, 3H), 7,08 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,68 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,60 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,86 (d, J=8,3 Гц, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,30-3,26 (m, 2H), 3,08-2,94 (m, 3H), 2,78-2,58 (m, 2H), 2,44-2,42 (m, 1H), 2,20-1,96 (m, 7H), 1,69-1,66 (m, 3H), 1,52-1,45 (m, 2H), 1,33-1,24 (m, 8H), 1,14-1,12 (m, 6H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 876,9.

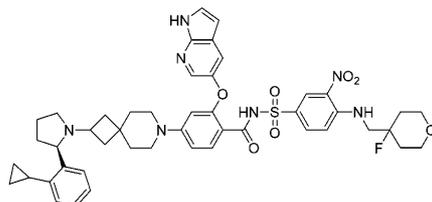
Пример F27: (R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F21, путем замены (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина на (R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и замены 4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,69 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,03 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,85-7,76 (m, 2H), 7,55 -7,45 (m, 3H), 7,28 (s, 2H), 7,14-6,99 (m, 2H), 6,69 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 3,85 (d, J=8,5 Гц, 3H), 3,67-3,61 (m, 1H), 3,30-3,21 (m, 4H), 3,08-3,01 (m, 2H), 2,98-2,91 (m, 2H), 2,12-2,05 (m, 4H), 1,92-1,87 (m, 1H), 1,66-1,58 (m, 3H), 1,53-1,45 (m, 1H), 1,44-1,36 (m, 4H), 1,30-1,22 (m, 4H), 0,98-0,93 (m, 2H), 0,86-0,80 (m, 3H), 0,69-0,60 (s, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 859,8.

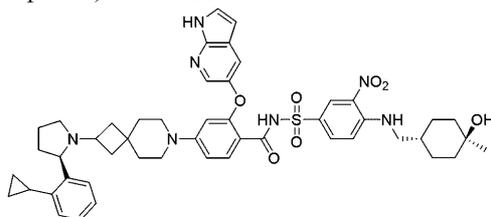
Пример F28: (R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-(((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F21, путем замены (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина на (R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и замены 4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 4-(((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,69 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,24-7,21 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,68 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 3,80-3,70 (m, 5H), 3,57-3,47 (m, 2H), 3,15-2,95 (m, 6H), 2,17-2,95 (m, 5H), 1,86-1,72 (m, 4H), 1,50-1,31 (m, 6H), 0,98-0,91 (m, 2H), 0,87-0,79 (m, 2H), 0,70-0,59 (s, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 877,8.

Пример F29: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R)-2-(2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид

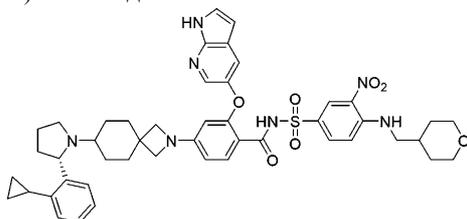


Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F21, путем замены (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина на (R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,69 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,21 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,07-7,95 (m, 2H), 7,78 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,13-7,05 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,68 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,01-4,93 (m, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,72-3,65 (m, 1H), 2,97-2,88 (m, 4H), 2,25-2,08 (m, 5H), 1,78-1,60 (m, 4H), 1,58-1,54 (m, 2H), 1,47-1,38 (m, 5H), 1,36-

1,29 (m, 3H), 1,27-1,23 (m, 2H), 1,16-1,12 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 1,01-0,89 (m, 2H), 0,86-0,82 (m, 1H), 0,70-0,58 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 888,9.

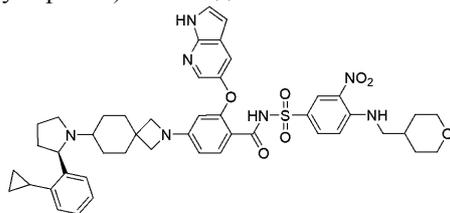
Пример F300: (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(7-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F21, путем замены трет-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата на трет-бутил-7-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат и замены 4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,76 (s, 1H), 11,28 (s, 1H), 8,69-8,55 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,89-7,59 (m, 3H), 7,56-7,44 (m, 2H), 7,34-7,23 (m, 1H), 7,23-7,13 (m, 1H), 7,09-6,85 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,14-6,06 (m, 1H), 5,55-5,43 (m, 1H), 5,21-4,18 (m, 1H), 3,90-3,81 (m, 2H), 3,47-3,36 (m, 3H), 3,31-3,17 (m, 5H), 3,07-2,94 (m, 2H), 2,12-1,94 (m, 3H), 1,92-1,75 (m, 5H), 1,73-1,66 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 3H), 1,36-1,27 (m, 3H), 0,94-0,79 (m, 3H), 0,78-0,61 (m, 2H), 0,56-0,45 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 859,8.

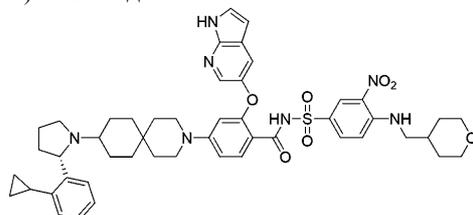
Пример F31: (R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(7-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F30, путем замены (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина на (R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,78 (s, 1H), 11,42-11,09 (m, 0,5H), 9,97-9,53 (m, 0,5H), 8,78-8,42 (m, 2H), 8,14-8,06 (m, 1H), 7,97-7,75 (m, 2H), 7,75-7,62 (m, 1H), 7,62-7,43 (m, 2H), 7,42-7,10 (m, 3H), 7,10-6,84 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,20-6,00 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,22-4,96 (m, 1H), 3,94-3,75 (m, 2H), 3,70-3,54 (m, 1H), 3,54-3,37 (m, 6H), 3,31-3,13 (m, 4H), 3,08-2,91 (m, 1H), 2,21-1,49 (m, 10 H), 1,40-1,15 (m, 6H), 1,00-0,81 (m, 2H), 0,80-0,43 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 859,8.

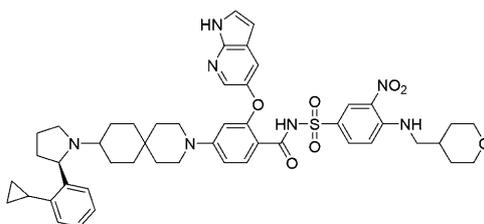
Пример F32: (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(9-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F21, путем замены трет-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата на трет-бутил-9-оксо-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат и замены 4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,73 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,65-8,60 (m, 1H), 8,58 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,10-8,00 (m, 1H), 7,81 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,57 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,54-7,43 (m, 2H), 7,32-7,22 (m, 2H), 7,14 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7,10-7,00 (m, 1H), 6,68 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,45-6,32 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,15-5,05 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 2H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,31-3,21 (m, 5H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,22-2,00 (m, 4H), 1,90-1,81 (m, 2H), 1,80-1,51 (m, 7H), 1,45-1,35 (m, 4H), 1,05-0,90 (m, 6H), 0,88-0,72 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 887,8.

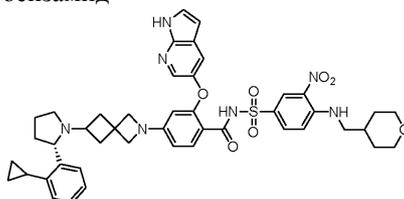
Пример F33: (R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(9-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F32, путем замены (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина на (R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,72 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 8,70-8,53 (m, 2H), 8,06 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,52 (dd, $J=19,0, 15,6$ Гц, 3H), 7,29 (s, 2H), 7,14 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,10-7,05 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,15-5,10 (m, 1H), 3,85 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 4H), 3,10-3,2,95 (m, 5H), 2,15-2,05 (m, 3H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,80-1,50 (m, 7H), 1,45-1,35 (m, 3H), 1,34-1,12 (m, 6H), 1,00-0,90 (m, 4H), 0,80-0,70 (m, 1H), 0,60-0,50 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 887,8.

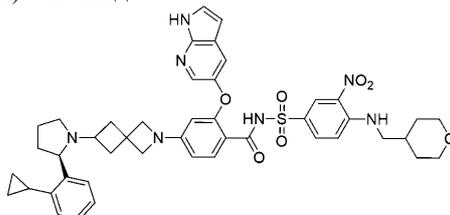
Пример F34: (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F21, путем замены трет-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата на трет-бутил-6-оксо-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат и замены 4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,74 (s, 1H), 11,35 (br, 1H), 8,64 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,06 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,69-7,60 (m, 2H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,48 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,33-7,23 (m, 2H), 7,18 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,09 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,02-4,82 (m, 1H), 3,85 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,79-3,56 (m, 6H), 3,31-3,23 (m, 6H), 2,50-2,38 (m, 1H), 2,18-1,72 (m, 7H), 1,62 (d, $J=12,8$ Гц, 2H), 1,34-1,22 (m, 2H), 1,02-0,88 (m, 2H), 0,70-0,58 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 832,7.

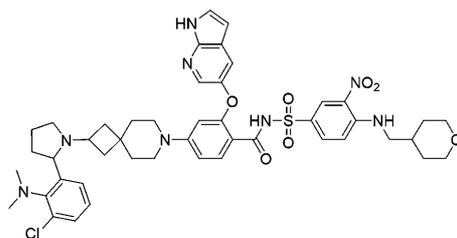
Пример F35: (R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F34, путем замены (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина на (R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,66 (s, 1H), 11,23 (br, 1H), 8,60-8,45 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,78 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,59-7,43 (m, 4H), 7,15-7,00 (m, 3H), 6,92 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,06 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,05-3,82 (m, 3H), 3,70-3,50 (m, 4H), 3,35-3,21 (m, 4H), 3,15-2,90 (m, 2H), 2,41-1,95 (m, 5H), 1,93-1,70 (m, 5H), 1,63 (d, $J=12,4$ Гц, 2H), 1,56-1,27 (m, 3H), 0,92-1,81 (m, 2H), 0,67-0,46 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 832,8.

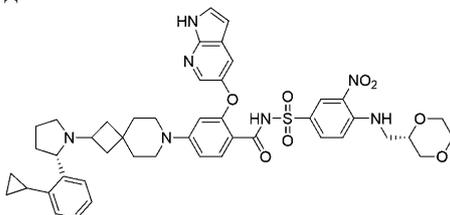
Пример F36: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(3-хлор-2-(диметиламино)фенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F21, путем замены (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина на 2-хлор-N,N-диметил-6-(пирролидин-2-ил)анилин и замены 4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,70 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,16 (s, 1H), 8,70-8,60 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,15-7,93 (m, 2H), 7,76 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7,58-7,37 (m, 3H), 7,35-7,25 (m, 1H), 7,11 (d, J=9,3 Гц, 1H), 6,75-6,65 (m, 1H), 6,40-6,35 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,85 (d, J=8,8 Гц, 2H), 3,81-3,58 (m, 3H), 3,30-3,20 (m, 5H), 3,10-2,76 (m, 4H), 2,75-2,56 (m, 6H), 2,45-2,40 (m, 1H), 2,21-2,00 (m, 4H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 3H), 1,45-1,40 (m, 3H), 1,25-1,10 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 896,8.

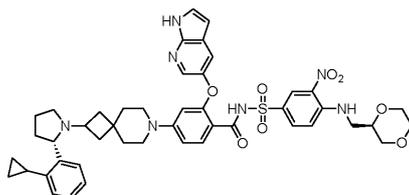
Пример F37: N-((4-(((S)-1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид



Целевое соединение получали с помощью (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида и (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойной кислоты в соответствии со способом, описанным в примере F21.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,81 (s, 1H), 11,28 (br, 1H), 8,68-8,34 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,78 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,66-7,40 (m, 4H), 7,33-6,87 (m, 4H), 6,67 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,86-3,57 (m, 6H), 3,53-3,37 (m, 3H), 3,28-2,77 (m, 7H), 2,23-1,70 (m, 6H), 1,67-1,17 (m, 8H), 0,99-0,84 (m, 2H), 0,69-0,51 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 862,8. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 862,8.

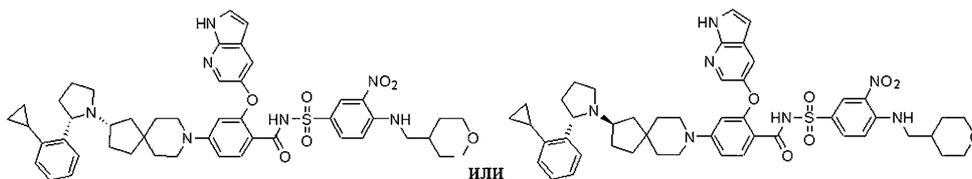
Пример F38: N-((4-(((R)-1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид



Целевое соединение получали с помощью (R)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида и (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойной кислоты в соответствии со способом, описанным в примере F21.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,68 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,58-8,55 (m, 2H), 8,22 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,03 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,86-7,63 (m, 2H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,28 (s, 2H), 7,10-7,06 (m, 2H), 6,98 (d, J=7,3 Гц, 1H), 6,68 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,81-3,77 (m, 3H), 3,69-3,57 (m, 3H), 3,54-3,44 (m, 2H), 3,44-3,36 (m, 1H), 3,18 (s, 4H), 3,05 (s, 1H), 2,95 (s, 2H), 2,15-1,96 (m, 6H), 1,53 (s, 1H), 1,44-1,37 (m, 4H), 1,25 (s, 2H), 1,04-0,93 (m, 2H), 0,85 (t, J=6,6 Гц, 1H), 0,64 (s, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 862,8.

Пример F39a и пример F39b: (S или R) 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид/(R или S) 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



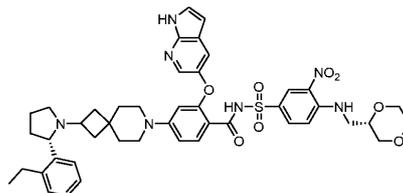
Целевые соединения получали в соответствии со способом, описанным в примере F21, путем замены трет-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата на трет-бутил-2-оксо-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат и замены 4-(((1*R*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид. После разделения и очистки при помощи преп-ВЭЖХ, F39 получали в виде более быстрого пика в ВЭЖХ,

¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ м.д.: 11,72 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,70-8,52 (m, 2H), 8,05 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 7,81 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,56-7,48 (m, 4H), 7,36-7,24 (m, 2H), 7,14 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,10-6,97 (m, 1H), 6,68 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,12-5,06 (m, 1H), 3,85 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 3,72 (d, *J*=6,8 Гц, 2H), 3,33-3,25 (m, 4H), 3,11-3,04 (m, 2H), 2,99-2,91 (m, 2H), 2,85-2,77 (m, 1H), 2,21-2,10 (m, 2H), 2,07-1,95 (m, 4H), 1,94-1,84 (m, 2H), 1,63-1,60 (m, 2H), 1,46-1,39 (m, 3H), 1,33-1,25 (m, 6H), 0,96-0,94 (m, 2H), 0,86-0,84 (m, 2H), 0,76-0,68 (m, 1H), 0,62-0,54 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, *m/e*) [*M*+1]⁺ 874,8;

F39b получали в виде более медленного пика в ВЭЖХ,

¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ м.д.: 11,72 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,71-8,55 (m, 2H), 8,06 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,81 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,65-7,45 (m, 4H), 7,37-7,25 (m, 2H), 7,18-7,03 (m, 3H), 6,73 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,10-5,04 (m, 1H), 3,85 (d, *J*=8,5 Гц, 2H), 3,74-3,72 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 5H), 3,10 (s, 3H), 2,98 (s, 1H), 2,19-2,04 (m, 4H), 1,99-1,88 (m, 5H), 1,63-, 1,60 (m, 3H), 1,50-1,45 (m, 2H), 1,38-1,27 (m, 5H), 0,95-0,91 (m, 2H), 0,89-0,84 (m, 2H), 0,66 (s, 2H). Масс-спектр (ИЭР, *m/e*) [*M*+1]⁺ 874,8.

Пример F40: N-((4-(((*S*)-1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((*S*)-2-(2-этилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид



Стадия 1: 7-азаспиро[3.5]нонан-2-он гидрохлорид.

Раствор трет-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (47,8 г, 200 ммоль) в растворе HCl/диоксана (150 мл, 4 моль/л) и ДХМ (300 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После удаления растворителя при помощи вакуума 7-азаспиро[3.5]нонан-2-он гидрохлорид получали в виде бледно-желтого твердого вещества.

Стадия 2: метил-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензоат.

2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-фторбензоат (2,08 г, 7,3 ммоль) и 7-азаспиро[3.5]нонан-2-он гидрохлорид (3,83 г, 21,9 ммоль) в ДМСО (40 мл) перемешивали при 110°C в течение 2 дней. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь вливали в воду (200 мл) при перемешивании. Затем осажденное твердое вещество фильтровали и отфильтрованный осадок в дальнейшем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: MeOH/ДХМ = от 1/50 до 1/30) с получением метил-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензоата в виде желтого масла (470 мг). Масс-спектр (ИЭР, *m/e*) [*M*+1]⁺ 405,9.

Стадия 3: метил (*S*)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-этилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензоат.

К смеси 2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензоата (470 мг, 1,16 ммоль), (*S*)-2-(2-этилфенил)пирролидина (204 мг, 1,16 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли NaBH(OAc)₃ (369 мг, 1,74 ммоль) и HOAc (1 капля) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После удаления растворителя остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: MeOH/ДХМ = от 1/50 до 1/10) с получением (*S*)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-этилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензоата в виде желтого твердого вещества (440 мг). Масс-спектр (ИЭР, *m/e*) [*M*+1]⁺ 565,0.

Стадия 4: (*S*)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-этилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойная кислота.

К раствору метил-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-этилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензоата (530 мг, 0,94 ммоль) в ТГФ (4 мл) и MeOH (4 мл) добавляли

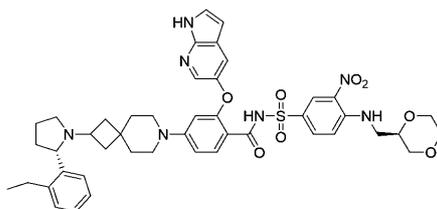
водный раствор NaOH (4 мл, 6 моль/л) и перемешивали при 60°C в течение 2 ч. После удаления ТГФ и MeOH смесь подкисляли 6 N HCl кислотой до значения pH приблизительно 3 и затем экстрагировали ДХМ/i-PrOH = 3/1 (60 мл). Органический слой промывали солевым раствором (40 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-этилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойной кислоты в виде желтого твердого вещества (450 мг). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 550,9.

Стадия 5: N-((4-(((S)-1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((S)-2-(2-этилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид.

К смеси (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-этилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойной кислоты (200 мг, 0,364 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли EDCI (105 мг, 0,546 ммоль), ДМАП (66 мг, 0,546 ммоль), (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид (138 мг, 0,436 ммоль) и ТЭА (184 мг, 1,820 ммоль), смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение приблизительно 20 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш, элюент: ЭА/ДХМ = 1/1 к MeOH/ДХМ = 1/15) с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи преп-ТСХ (элюент: MeOH/ДХМ = 1/15) с получением целевого соединения в виде желтого твердого вещества (70 мг, выход: 22,6%).

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ м.д.: 11,73 (s, 1H), 11,32 (br, 1H), 8,63-8,49 (m, 2H), 8,02 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,92-7,68 (m, 2H), 7,57-7,42 (m, 3H), 7,36-7,16 (m, 3H), 7,14-7,02 (m, 1H), 6,68 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,92-3,36 (m, 11H), 3,20-2,84 (m, 6H), 2,80-2,56 (m, 2H), 2,42-1,86 (m, 6H), 1,50-1,28 (m, 6H), 1,12 (t, J=7,6 Гц, 3H), 0,99-0,84 (m, 2H), 0,69-0,51 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 849,8.

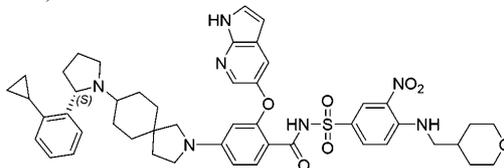
Пример F41: N-((4-(((R)-1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((S)-2-(2-этилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F40, путем замены (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на (R)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ м.д.: 11,73-11,32 (m, 2H), 8,63-8,49 (m, 2H), 8,02 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,92-7,68 (m, 2H), 7,57-7,42 (m, 3H), 7,36-7,16 (m, 3H), 7,14-7,02 (m, 1H), 6,68 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,92-3,36 (m, 11H), 3,20-2,84 (m, 6H), 2,80-2,56 (m, 2H), 2,42-1,86 (m, 6H), 1,50-1,28 (m, 6H), 1,12 (t, J=7,6 Гц, 3H), 0,99-0,84 (m, 2H), 0,69-0,51 (m, 2H), Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 849,8. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 849,8.

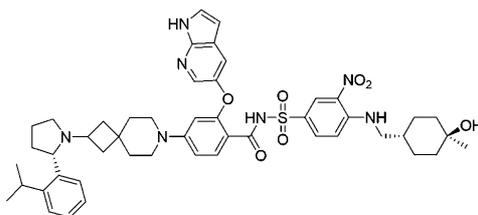
Пример F42: (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(8-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевые соединения получали в соответствии со способом, описанным в примере F21, путем замены трет-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата на трет-бутил-8-оксо-2-азаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат и замены 4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид.

¹H ЯМР (400 МГц, DMCO-d₆) δ м.д.: 11,68 (s, 1H), 11,24 (s, 1H), 8,67-8,44 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,84-7,65 (m, 1H), 7,61-7,42 (m, 4H), 7,17-6,99 (m, 3H), 6,94-6,85 (m, 1H), 6,41-6,26 (m, 2H), 5,82 (s, 1H), 4,33-4,22 (m, 1H), 3,89-3,81 (m, 2H), 3,30-3,21 (m, 4H), 3,17-2,91 (m, 6H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,74-1,65 (m, 3H), 1,66-1,59 (m, 5H), 1,19-1,14 (m, 4H), 0,89-0,83 (m, 4H), 0,78-0,72 (m, 3H), 0,52-0,46 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 873,9.

Пример F43: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид



Стадия 1: 2,2-диметокси-7-азаспиро[3.5]нонан гидрохлорид.

К раствору трет-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (500 г, 2,09 моль) в MeOH (750 мл) и ЭА (750 мл) добавляли концентрированную HCl кислоту (350 мл, 4,18 моль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 4 ч. Затем концентрировали в вакууме, к осадку добавляли MeOH (750 мл) и затем полученную смесь концентрировали в вакууме (повторяя данный стадию дважды). Осадок коричневого цвета суспендировали в ЭА (1250 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Твердый осадок фильтровали и высушивали в вакууме с получением продукта, указанного в заголовке, в виде грязно-белого порошка (350 г, выход: 76,0%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 3,03 (s, 6H), 2,96-2,89 (m, 4H), 1,93 (s, 4H), 1,74-1,67 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 186,0.

Стадия 2: метил 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2,2-диметокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензоат.

Смесь метил-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-фторбензоата (100 г), 2,2-диметокси-7-азаспиро[3.5]нонан гидрохлорида (116 г, 1,5 экв.) и ДБУ (160 г, 3,0 экв.) в НМП (500 мл) перемешивали в течение 16 ч при 85°C. После завершения реакции смесь охлаждали до 50±5°C и в систему добавляли по каплям лимонную кислоту в воде (2%, 5 л) при перемешивании. После фильтрования осадок собирали и растворяли ДХМ (1,5 л). Раствор неочищенного продукта промывали лимонной кислотой в воде (2%, 1,5 л), насыщенным вод. NaHCO₃ (1,5 л) и 15% вод. NaCl (1,5 л) и затем высушивали над безводным Na₂SO₄. Силикагель (100 г) добавляли к раствору неочищенного продукта при перемешивании и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали до 300 мл. МТБЭ (500 мл) выливали в систему. После перемешивания в течение 2 ч, осадок собирали после фильтрования и высушивали в вакууме с получением грязно-белого твердого вещества (192 г, выход: 72,1%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 11,63 (s, 1H), 8,00 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,76 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,47 (t, J=3,2 Гц, 1H), 7,42 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,79 (dd, J=2,4 Гц, J=9,2 Гц, 1H), 6,39-6,36 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,17-3,12 (m, 4H), 3,01 (s, 6H), 1,86 (s, 4H), 1,54-1,50 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 451,9.

Стадия 3: метил 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензоат.

К раствору метил 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2,2-диметокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензоата (176 г, 0,39 моль) в ДХМ (2 л) добавляли разбавленную HCl кислоту (1 М, 1,5 л) и перемешивали в течение ночи. После завершения реакции, смесь охлаждали до 10°C и доводили pH до значения 8-9 водным раствором NaOH (4 М) при перемешивании. Органическую фазу отделяли и промывали 15% вод. NaCl (1 л), затем промывали H₂O (1 л). Затем органическую фазу концентрировали до 500 мл, МТБЭ (1 л) вливали в раствор и затем систему концентрировали до 500 мл (повторяя данную стадию 3 раза). Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч. После фильтрования осадок собирали и затем высушивали в вакууме с получением продукта, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (152 г, выход: 96,23%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 11,64 (s, 1H), 8,02 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,78 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,47 (t, J=3,2 Гц, 1H), 7,44 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,83 (dd, J=2,4 Гц, J=9,2 Гц, 1H), 6,43 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,38-6,36 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,24-3,21 (m, 4H), 2,80 (s, 4H), 1,70-1,67 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 405,9.

Стадия 4: (S)-трет-бутил 2-(2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)пирролидин-1-карбоксилат.

К смеси (S)-трет-бутил-2-(2-бромфенил)пирролидин-1-карбоксилата (50 г, 153,3 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (38,6 г, 229,9 ммоль) в диоксане (500 мл) и H₂O (50 мл) добавляли Cs₂CO₃ (100 г, 305 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (6,6 г, 7,5 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 8 ч. ТСХ показывала завершение реакции. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА (об./об.) = от 100/1 до 10/1) с получением (S)-трет-бутил-2-(2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)пирролидин-1-карбоксилата (65 г, неочищенный). Неочищенный продукт применяли непосредственно на следующей стадии.

Стадия 5: (S)-трет-бутил 2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-карбоксилат.

К раствору (S)-трет-бутил 2-(2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)пирролидин-1-карбоксилата (30 г, 104,39 ммоль) в MeOH (500 мл) добавляли Pd/C (10 г, 10%) и смесь перемешивали при 20°C в атмосфере H₂ (15 фунт/кв.дюйм) в течение 12 ч. ТСХ показала завершение реакции. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением (S)-трет-бутил 2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-карбоксилата (60 г, неочищенный), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7,39-6,90 (m, 4H), 5,36-5,04 (m, 1H), 3,77-3,52 (m, 2H), 3,20-3,17 (m, 1H), 2,47-2,24 (m, 1H), 1,96-1,65 (m, 3H), 1,54-1,38 (m, 2H), 1,31-1,22 (m, 8H), 1,17 (s, 7H).

Стадия 6: (S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин гидрохлорид.

К раствору трет-бутил 2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-карбоксилата (55 г, 190 ммоль) в ДХМ (50 мл) по капле добавляли HCl в 1,4-диоксане (4 М, 142 мл, 570 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток суспендировали ЭА (100 мл) и затем фильтровали, высушивали в вакууме с получением (S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин гидрохлорида 26 г (выход: 60,4%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 9,93 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,32-7,24 (m, 1H), 4,91-4,75 (m, 1H), 3,47-3,35 (m, 1H), 3,31-3,25 (m, 1H), 2,40-2,21 (m, 1H), 2,19-1,86 (m, 3H), 1,25 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,17 (d, J=6,7 Гц, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 190,0.

Стадия 7: метил-(S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензоат.

Смесь (S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин гидрохлорида (120 г, 0,535 моль) и метил-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензоата (218 г, 0,509 моль) в ДХМ (2,2 л) загружали в реактор. Температуру контролировали на уровне 30°C, и NaBH(OAc)₃ (216 г, 1,018 моль) добавляли в реактор 5-6 частями. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре и контролировали при помощи ТСХ. После того как исходный материал кетон был полностью израсходован pH смеси доводили до значения от 4 до 5 разбавленной HCl кислотой (0,5 М). Отделенную органическую фазу промывали H₂O (600 мл×2) и затем промывали водным NaHCO₃ (600 мл×2), насыщенным водным NaCl (600 мл). Органическую фазу собирали, затем высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. 256 г грязно-белого твердого вещества получали в виде неочищенного продукта, который непосредственно применяли на следующей стадии. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 579,0.

Стадия 8: (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойная кислота.

К раствору метил (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензоата (105 г, 181,7 ммоль) в ТГФ (525 мл) и MeOH (525 мл) добавляли водный NaOH (3,5 М). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После удаления в вакууме ТГФ и MeOH, добавляли 3,5 л воды к остатку. Значение pH полученной смеси доводили до значения 5~6 при помощи 3 Н HCl кислоты при комнатной температуре с перемешиванием. Осадок фильтровали и высушивали в вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества (102,4 г, выход: 99%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 12,13 (s, 1H), 11,58 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,56-7,40 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,27-7,04 (m, 3H), 6,68 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,32 (s, 2H), 3,62 (s, 1H), 3,32-3,26 (m, 1H), 3,10-3,04 (m, 4H), 2,35-2,30 (m, 1H), 2,9-2,15 (m, 1H), 1,74-1,64 (m, 4H), 1,52-1,37 (m, 6H), 1,28-1,06 (m, 6H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 564,9.

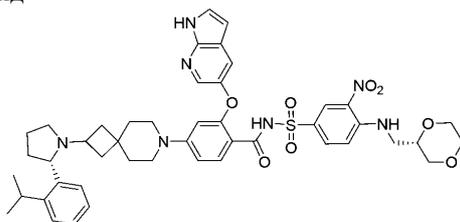
Стадия 9: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-(((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино-3-нитрофенилсульфонил)-4-(2-((S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид.

Смесь (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойной кислоты (44 г, 78 ммоль), 4-(((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино-3-нитробензолсульфонамида (26,8 г, 78 ммоль), ТЭА (15,7 г, 156 ммоль), EDCI (19,4 г, 101 ммоль) и ДМАП (19 г, 156 ммоль) в безводном ДХМ (880 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию контролировали при помощи ВЭЖХ. После того как исходный материал, (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойная кислота, был полностью израсходован, реакционную смесь нагревали до приблизительно 35°C и N¹,N¹-диметилэтан-1,2-диамин (17,2 г, 195 ммоль) добавляли одной частью. Реакцию перемешивали в течение еще 12 ч. Смесь промывали дважды 10 мас.% водным раствором AcOH (300 мл×2) и затем промывали насыщенным водным NaHCO₃ (300 мл×2). Органический слой собирали и концентрировали до приблизительно 90 мл. Добавляли 22 г силикагеля и перемешивали в течение 2 ч. После фильтрования добавляли 180 мл ЭА к фильтрату с обратным холодильником и дополнительно перемешивали в течение 5 ч. После того как смесь охлаждали до комнатной температуры, осадок фильтровали и затем влажный осадок промывали дважды ЭА (180 мл). После высушивания в вакууме при 80-90°C получали целевое соединение (48 г, выход: 69,5%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ м.д.: 11,65 (s, 1H), 11,11 (br, 1H), 8,58-8,39 (m, 2H), 8,00 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,74 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,57-7,37 (m, 4H), 7,30-7,10 (m, 3H), 7,00 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,65 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,39-3,20 (m, 5H), 3,04-2,88 (m, 4H), 2,23 (s, 1H), 1,94-1,47 (m, 11H), 1,44-1,26 (m, 7H), 1,19 (d, J=8,0 Гц, 3H), 1,14 (d, J=8,0 Гц, 3H), 1,10 (s, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 889,9.

Пример F44: N-(((S)-1,4-диоксан-2-ил)метил)амино-3-нитрофенилсульфонил)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-

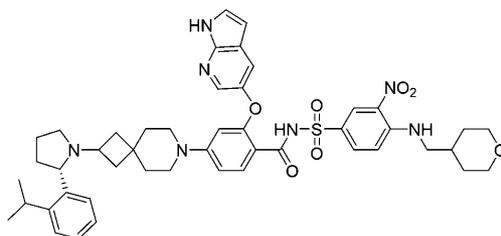
азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид



Смесь (S)-2-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойной кислоты (78 г, 138 ммоль), (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида (64 г, 138 ммоль), ТЭА (78 мл, 565 ммоль), EDCI (32 г, 170 ммоль) и ДМАП (34,5 г, 283 ммоль) в безводном ДХМ (2 л) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию контролировали при помощи ВЭЖХ. После того как исходный материал, (S)-2-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойная кислота, был полностью израсходован, смесь промывали 10% HOAc (600 мл×2) и затем насыщенным водным NaHCO₃ (600 мл×2). Органические слои собирали и высушивали над безводным Na₂SO₄, и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ДХМ/ЭА (об./об.) = 1/1, затем 2% MeOH в ДХМ к 5% MeOH в ДХМ) с получением неочищенного продукта (95 г), который в дальнейшем очищали с получением целевого соединения (40 г, выход: 41%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): 11,68 м.д.: (s, 1H), 11,47 (s, 1H), 8,59-8,55 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,63-7,41 (m, 3H), 7,35-7,28 (m, 3H), 7,10 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,68 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 3,89-3,79 (m, 4H), 3,68-3,59 (m, 3H), 3,52-3,41 (m, 2H), 3,43-3,38 (m, 1H), 3,31-3,21 (m, 2H), 3,17-2,88 (m, 5H), 2,18-2,11 (m, 5H), 1,40-1,31 (m, 7 H), 1,24 (d, J=8,0 Гц, 3H), 1,11 (d, J=8,0 Гц, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 863,9.

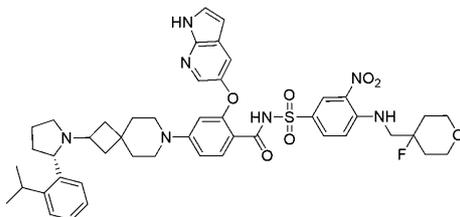
Пример F45: (S)-2-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F43, путем замены 4-(((1*g*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д.: 11,69 (s, 1H), 11,44 (br, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,55-7,46 (m, 3H), 7,41-7,25 (m, 3H), 7,17-7,05 (m, 1H), 6,68 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,85-4,70 (m, 1H), 3,85 (d, J=8,4 Гц, 3H), 3,72-3,60 (m, 1H), 3,27-3,21 (m, 4H), 3,12-2,89 (m, 8H), 2,18-1,99 (m, 4H), 1,95-1,83 (m, 1H), 1,61 (d, J=12,5 Гц, 2H), 1,48-1,39 (m, 3H), 1,38-1,17 (m, 9H), 1,15-0,97 (s, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 861,9.

Пример F46: (S)-2-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-N-(((4-(((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид

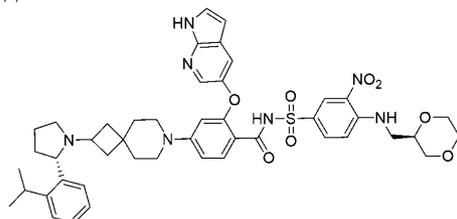


Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F43, путем замены 4-(((1*g*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 4-(((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д.: 11,70 (s, 1H), 11,47 (br, 1H), 8,65 (t, J=6,0 Гц, 1H), 8,57 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,04 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,82 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,60 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,52 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,48 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,37 (d, J=4,0 Гц, 2H), 7,31 (dd, J=7,6, 4,0 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,68 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,86-4,73 (m, 1H), 3,89 (dd, J=16,0, 8,0 Гц, 1H), 3,79-3,64 (m, 4H), 3,60-3,47 (m, 2H), 3,33-3,22 (m, 2H), 3,22-3,11 (m, 1H), 3,06 (s, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,49-2,40 (m, 2H), 2,22-1,92 (m, 5H),

1,88-1,65 (m, 4H), 1,55-1,30 (m, 5H), 1,25 (d, J=6,4 Гц, 3H), 1,10 (d, J=6,4 Гц, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 879,9.

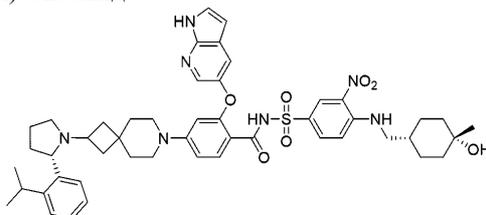
Пример F47: N-((4-(((R)-1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F43, путем замены 4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на (R)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,68 (s, 1H), 11,47 (br, 1H), 8,59-8,55 (m, 2H), 8,03 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,80 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,63-7,41 (m, 3H), 7,35-7,28 (m, 3H), 7,10 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,68 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 3,89-3,79 (m, 4H), 3,68-3,59 (m, 3H), 3,52-3,41 (m, 2H), 3,43-3,38 (m, 1H), 3,31-3,21 (m, 2H), 3,17-2,88 (m, 5H), 2,18-2,11 (m, 5H), 1,40-1,31 (m, 7 H), 1,24 (d, J=6,0 Гц, 3H), 1,11 (d, J=6,0 Гц, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 863,9.

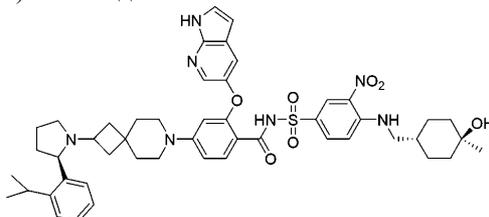
Пример F48: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-(((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F43, путем замены 4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 4-(((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,65 (s, 1H), 11,24 (br, 1H), 8,53-8,51 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,73 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,51-7,48 (m, 4H), 7,23-7,16 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 6,65 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,27-3,24 (m, 4H), 3,01 (s, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,24 (s, 1H), 1,83-1,74 (m, 4H), 1,58-1,46 (m, 7H), 1,43-1,33 (m, 6H), 1,27-1,10 (m, 10H), 1,08 (s, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 889,9.

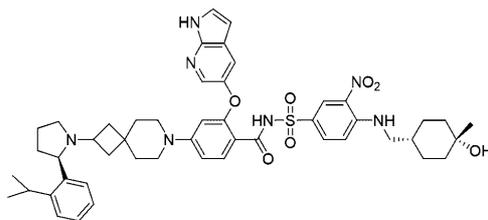
Пример F49: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((R)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F43, путем замены (S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидина на (R)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,70 (s, 1H), 11,44 (br, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,78 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,55-7,42 (m, 3H), 7,33 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,07 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,68 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,96-3,51 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,14-2,85 (m, 5H), 2,38 (s, 1H), 2,30-1,88 (m, 5H), 1,74-1,60 (m, 3H), 1,54 (d, J=12,6 Гц, 2H), 1,48-1,28 (m, 8H), 1,24 (d, J=5,4 Гц, 3H), 1,16-1,05 (m, 8H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 889,9.

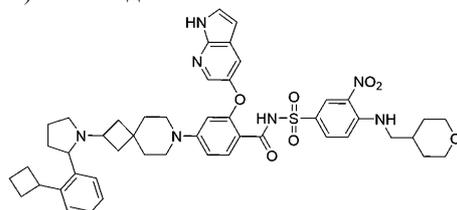
Пример F50: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-(((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((R)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F43, путем замены (S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидина на (R)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин и замены 4-(((1 α ,4 γ)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 4-(((1 s ,4 s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,71 (s, 1H), 11,44 (br, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,78 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,55-7,42 (m, 3H), 7,33 (s, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,07 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,68 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,14-2,85 (m, 5H), 2,39 (s, 1H), 2,30-1,88 (m, 5H), 1,60-1,30 (m, 12H), 1,24 (d, $J=6,0$ Гц, 5H), 1,15-1,03 (m, 6H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 889,9.

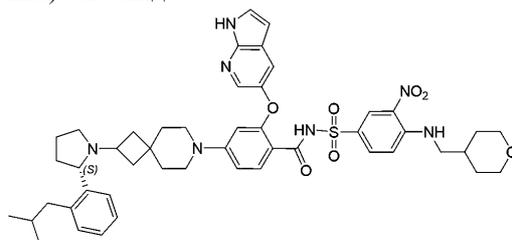
Пример F51: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклобутилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F40, путем замены (S)-2-(2-этилфенил)пирролидина на 2-(2-циклобутилфенил)пирролидин и замены (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонимидамид.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,69 (s, 1H), 11,43 (br, 1H), 8,61-8,53 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,78-7,70 (m, 2H), 7,49-7,45 (m, 3H), 7,29 (s, 3H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,70-6,62 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,81-3,75 (m, 5H), 3,31-3,21 (m, 4H), 2,99-2,95 (m, 4H), 2,30-1,87 (m, 13H), 1,65-1,58 (m, 2H), 1,47-1,18 (m, 10H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 873,8.

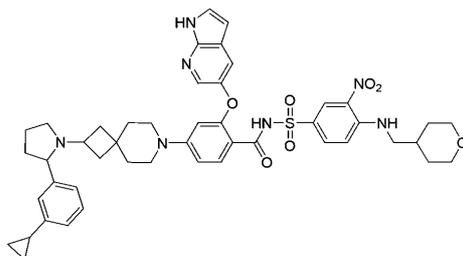
Пример F52: (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-изобутилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F40, путем замены (S)-2-(2-этилфенил)пирролидина на (S)-2-(2-изобутилфенил)пирролидин и замены (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонимидамид.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,52 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,67-8,26 (m, 2H), 8,02-7,86 (m, 1H), 7,71-7,34 (m, 4H), 7,29-6,92 (m, 4H), 6,88-6,56 (m, 2H), 6,37-6,10 (m, 1H), 5,39-5,23 (m, 1H), 3,89-3,77 (m, 2H), 3,60-3,46 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 4H), 3,15-2,81 (m, 8H), 2,21-1,55 (m, 13H), 1,51-1,40 (m, 4H), 0,893-0,79 (m, 7H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 875,9.

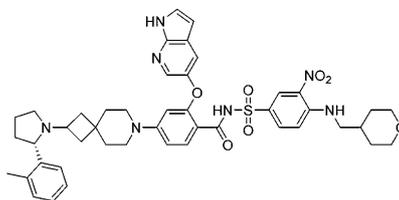
Пример F53: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(3-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F40, путем замены (S)-2-(2-этилфенил)пирролидина на 2-(3-циклопропилфенил)пирролидин и замены (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонимидамид.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,68 (s, 1H), 11,45 (br, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,50 (s, 3H), 7,27 (s, 3H), 7,10 (s, 2H), 6,73-6,65 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,90-3,80 (m, 3H), 3,62 (s, 1H), 3,30-3,23 (m, 3H), 3,10-2,91 (m, 6H), 2,10-1,92 (m, 7H), 1,65-1,59 (m, 3H), 1,45-1,25 (m, 8H), 0,99-0,92 (m, 2H), 0,68 (s, 2H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 860,0.

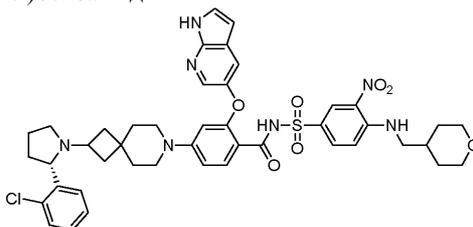
Пример F54: (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4-(2-(2-(орто-толил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F40, путем замены (S)-2-(2-этилфенил)пирролидина на (S)-2-(орто-толил)пирролидин и замены (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-бензолсульфонимидамид.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,68 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 8,62 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,56 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,03 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (dd, $J=9,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,57-7,45 (m, 3H), 7,30-7,16 (m, 3H), 7,11 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,69 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,38 (dd, $J=3,2, 1,8$ Гц, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,85 (dd, $J=11,2, 3,0$ Гц, 2H), 3,33-3,22 (m, 4H), 3,14-2,85 (m, 5H), 2,36 (s, 4H), 2,21-1,96 (m, 5H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,61 (d, $J=12,8$ Гц, 2H), 1,49-1,35 (m, 5H), 1,31-1,17 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 833,9.

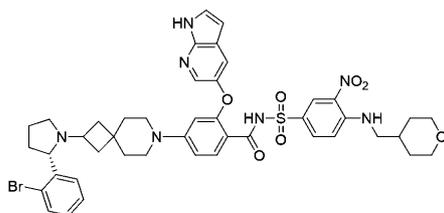
Пример F55: (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-хлорфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F40, путем замены (S)-2-(2-этилфенил)пирролидина на (S)-2-(2-хлорфенил)пирролидин и замены (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-бензолсульфонимидамид.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,70 (s, 1H), 11,46 (br, 1H), 8,65-8,61 (m, 1H), 8,56 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J=2,5$ Гц, 2H), 7,80 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,56-7,31 (m, 5H), 7,11 (d, $J=9,4$ Гц, 1H), 6,69 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,39 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,85 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,41-3,34 (m, 1H), 3,30-3,21 (m, 1H), 3,14-3,00 (m, 4H), 2,96 (s, 3H), 2,40-2,19 (m, 3H), 1,65-1,60 (m, 3H), 1,54-1,40 (m, 6H), 1,32-1,20 (m, 5H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 853,8.

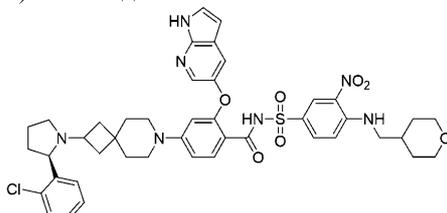
Пример F56: (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-бромфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)-сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F40, путем замены (S)-2-(2-этилфенил)пирролидина на (S)-2-(2-бромфенил)пирролидин и замены (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонимидамид.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,72 (s, 1H), 11,68 (br, 1H), 8,61 (t, J=5,6 Гц, 1H), 8,56 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,04 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,87-7,74 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,53-7,46 (m, 3H), 7,42 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,11 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,68 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,44-6,30 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,85 (dd, J=11,2, 2,8 Гц, 2H), 3,62-3,12 (m, 8H), 3,12-2,83 (m, 5H), 2,43-2,27 (m, 1H), 2,12-1,76 (m, 5H), 1,61 (d, J=12,0 Гц, 2H), 1,58-1,31 (m, 6H), 1,30-1,19 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 897,7.

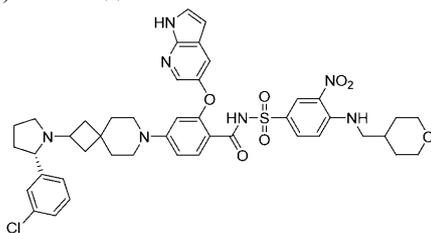
Пример F57: (R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-хлорфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F40, путем замены (S)-2-(2-этилфенил)пирролидина на (R)-2-(2-хлорфенил)пирролидин и замены (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонимидамид.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,70 (s, 1H), 11,44 (br, 1H), 8,63 (t, J=5,6 Гц, 1H), 8,56 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,04-7,99 (m, 2H), 7,79 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,52-7,43 (m, 5H), 7,12 (d, J=9,3 Гц, 1H), 6,69 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 3,85 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,63 (s, 1H), 3,29-3,23 (m, 4H), 3,05 (s, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,10 (s, 2H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,89 (s, 2H), 1,63-1,60 (m, 3H), 1,43-1,38 (m, 5H), 1,31-1,19 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 853,7.

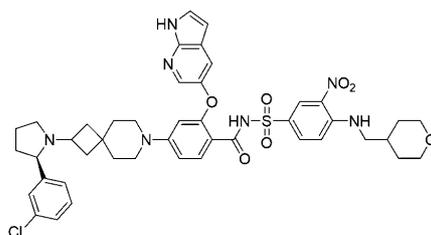
Пример F58: (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(3-хлорфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F40, путем замены (S)-2-(2-этилфенил)пирролидина на (S)-2-(3-хлорфенил)пирролидин и замены (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонимидамид.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,70 (s, 1H), 11,45 (br, 1H), 8,69-8,49 (m, 2H), 8,11-7,96 (m, 1H), 7,90-7,22 (m, 8H), 7,20-7,03 (m, 1H), 6,76-6,59 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,27-6,06 (m, 1H), 4,54-4,11 (m, 1H), 4,00-3,50 (m, 3H), 3,31-3,22 (m, 4H), 3,11-2,82 (m, 5H), 2,30-1,73 (m, 6H), 1,69-1,53 (m, 3H), 1,53-1,18 (m, 8H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 853,8.

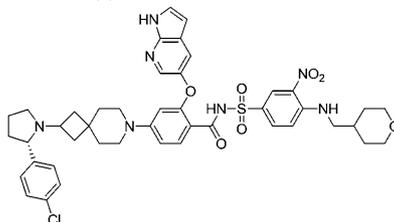
Пример F59: (R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(3-хлорфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F40, путем замены (S)-2-(2-этилфенил)пирролидина на (R)-2-(3-хлорфенил)пирролидин и замены (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонимидамид.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,69 (s, 1H), 11,44 (br, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,03 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,51-7,34 (m, 6H), 7,11 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,69 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,85 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 3,63 (s, 1H), 3,29-3,23 (M, 4H), 3,05 (s, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,11 (s, 1H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,91-1,89 (m, 2H), 1,63-1,60 (m, 3H), 1,43 (s, 2H), 1,36 (s, 2H), 1,31-1,23 (m, 6H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 854,1.

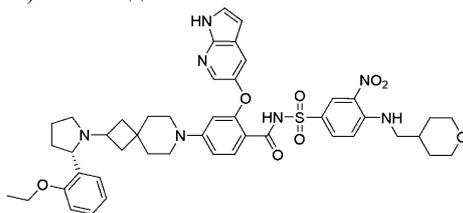
Пример F60: (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(4-хлорфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F40, путем замены (S)-2-(2-этилфенил)пирролидина на (S)-2-(4-хлорфенил)пирролидин и замены (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонимидамид.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,68 (s, 1H), 8,61 (t, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,56 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,03 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,79 (dd, $J=9,2, 2,1$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,54-7,43 (m, 5H), 7,10 (d, $J=9,4$ Гц, 1H), 6,70 (dd, $J=9,0, 1,8$ Гц, 1H), 6,39 (dd, $J=3,2, 1,8$ Гц, 1H), 6,18 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,89-3,83 (m, 3H), 3,34-3,19 (m, 6H), 3,13-2,90 (m, 6H), 2,34 (s, 1H), 2,10-2,06 (m, 5H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,65-1,58 (m, 3H), 1,51-1,33 (m, 5H), 1,26-1,19 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 853,8.

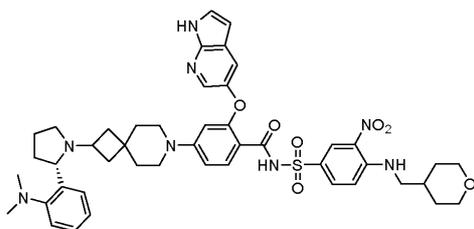
Пример F61: (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-этоксифенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F40, путем замены (S)-2-(2-этилфенил)пирролидина на (S)-2-(2-этоксифенил)пирролидин и замены (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонимидамид.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,68 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,58-8,52 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,65-7,23 (m, 5H), 7,05-7,01 (m, 3H), 6,72-6,58 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,87-3,83 (m, 3H), 3,30-3,23 (m, 3H), 3,05-3,01 (m, 5H), 2,05-1,98 (m, 9H), 1,67-1,17 (m, 14H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 863,8.

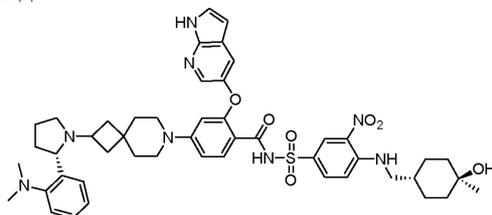
Пример F62: (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-(диметиламино)фенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F40, путем замены (S)-2-(2-этилфенил)пирролидина на (S)-N,N-диметил-2-(пирролидин-2-ил)анилин и замены (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонимидамид.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,70 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,67-8,59 (m, 1H), 8,59-8,52 (m, 1H), 8,08-7,99 (m, 1H), 7,83-7,76 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,57-7,45 (m, 3H), 7,44-7,33 (m, 1H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 7,16-7,06 (m, 1H), 6,73-6,64 (m, 1H), 6,42-6,31 (m, 1H), 6,21-6,11 (m, 1H), 4,99-4,83 (m, 1H), 3,91-3,80 (m, 2H), 3,80-3,67 (m, 1H), 3,67-3,51 (m, 1H), 3,32-3,22 (m, 4H), 3,20-2,90 (m, 6H), 2,60 (s, 6H), 2,23-1,79 (m, 6H), 1,70-1,57 (m, 2H), 1,57-1,49 (m, 1H), 1,44-1,20 (m, 7H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 862,9.

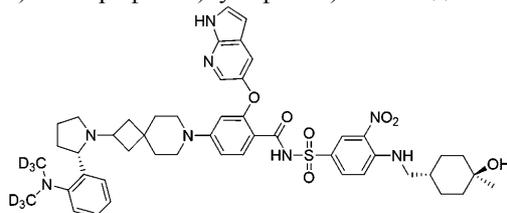
Пример F63: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((S)-2-(2-(диметиламино)фенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-(((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F21, путем замены (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина на (S)-N,N-диметил-2-(пирролидин-2-ил)анилин.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,60 (s, 1H), 11,37 (s, 1H), 8,66-8,52 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,56-7,52 (m, 3H), 7,36-7,30 (m, 4H), 7,17-7,15 (m, 2H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,94-6,80 (m, 2H), 6,39-6,35 (m, 3H), 5,06 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,96-3,81 (m, 3H), 3,71-3,70 (m, 1H), 3,29-3,10 (m, 6H), 2,67 (s, 6H), 2,07-2,04 (m, 3H), 1,99 (s, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,66-1,60 (m, 5H), 1,45-1,43 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[\text{M}+1]^+$ 890,9.

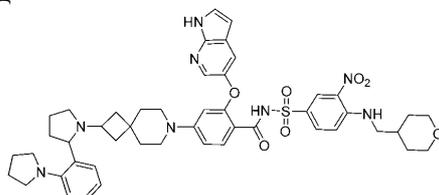
Пример F64: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((S)-2-(2-(бис(метил- d_3)амино)фенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-(((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F21, путем замены (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина на (S)-N,N-бис(метил- d_3)-2-(пирролидин-2-ил)анилин.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,69 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,81-7,75 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,51-7,43 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,29-7,16 (m, 2H), 7,11-7,06 (m, 1H), 6,70-6,72 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,68-3,64 (m, 2H), 3,30-3,01 (m, 7H), 2,11-2,06 (m, 5H), 1,72-1,65 (m, 2H), 1,61-1,60 (m, 3H), 1,38-1,30 (m, 7H), 1,13-1,05 (m, 5H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[\text{M}+1]^+$ 896,9.

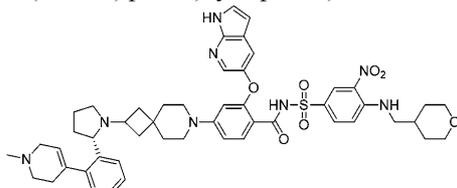
Пример F65: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-(пирролидин-1-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F40, путем замены (S)-2-(2-этилфенил)пирролидина на 1-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)пирролидин и замены (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонимидамид.

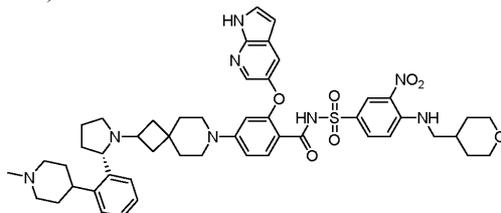
¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,70 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), 8,57-8,55 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50-7,48 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,10 (s, 3H), 6,70-6,68 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 3,86-3,84 (m, 2H), 3,71 (s, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,30-3,26 (m, 6H), 2,98-2,92 (m, 5H), 2,81 (s, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,05-1,77 (m, 8H), 1,63-1,59 (m, 2H), 1,56-1,48 (m, 1H), 1,35-1,26 (m, 7H). Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 888,8.

Пример F66: (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



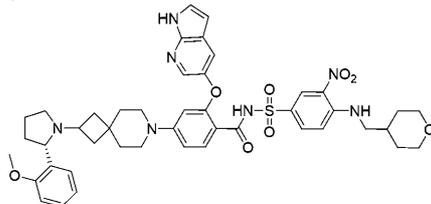
Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F23, путем замены (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина на (S)-1-метил-4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 914,8.

Пример F67: (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F23, путем замены (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина на (S)-1-метил-4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)пиперидин. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 916,8.

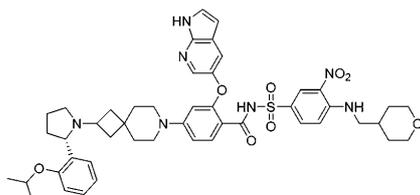
Пример F68: (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-(метоксифенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F40, путем замены (S)-2-(2-этилфенил)пирролидина на (S)-2-(2-метоксифенил)пирролидин и замены (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,70 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,72-8,47 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,85-7,71 (m, 1H), 7,57-7,38 (m, 4H), 7,19-6,92 (m, 3H), 6,77-6,62 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,73-4,56 (m, 1H), 3,93-3,76 (m, 5H), 3,59-3,40 (m, 2H), 3,29-2,89 (m, 9H), 2,37-1,72 (m, 8H), 1,68-1,55 (m, 2H), 1,53-1,33 (m, 4H), 1,32-1,24 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 849,9.

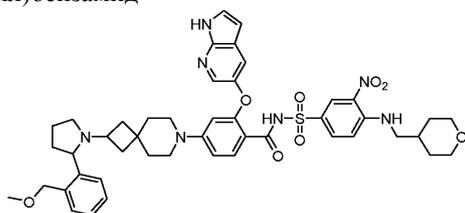
Пример F69: (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-изопропоксифенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F43, путем замены (S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидина на (S)-2-(2-изопропоксифенил)пирролидин и замены 4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,70 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), 8,75-8,41 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,89-7,72 (m, 1H), 7,72-7,55 (m, 1H), 7,55-7,41 (m, 3H), 7,41-7,28 (m, 1H), 7,20-6,89 (m, 3H), 6,79-6,61 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,82-4,58 (m, 2H), 3,99-3,71 (m, 3H), 3,62-3,47 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 3H), 3,20-2,85 (m, 5H), 2,40-1,68 (m, 9H), 1,65-1,38 (m, 7H), 1,37-1,26 (m, 7H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 877,9.

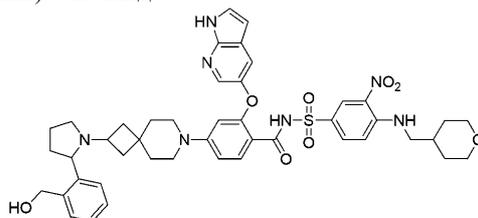
Пример F70: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-(метоксиметил)фенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F40, путем замены (S)-2-(2-этилфенил)пирролидина на 2-(2-(метоксиметил)фенил)пирролидин и замены (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,69 (s, 1H), 11,44 (br, 1H), 8,62-8,55 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,87-7,77 (m, 2H), 7,51-7,42 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,67 (d, J=7,3 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,55-4,50 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,85 (d, J=8,1 Гц, 2H), 3,67 (s, 1H), 3,31-3,22 (m, 10H), 3,02 (s, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,10 (s, 1H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,88 (s, 1H), 1,61 (d, J=12,2 Гц, 2H), 1,45 (s, 4H), 1,25-1,23 (m, 7H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 863,8.

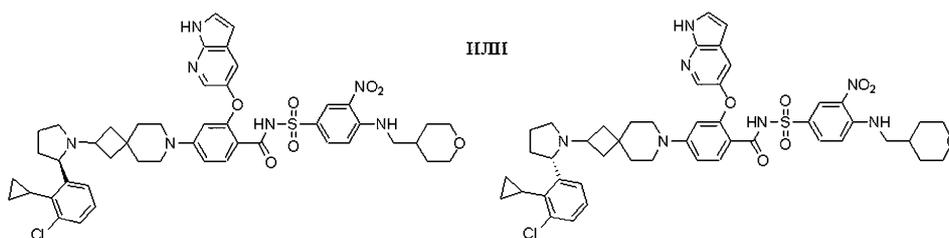
Пример F71: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-(гидроксиметил)фенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F40, путем замены (S)-2-(2-этилфенил)пирролидина на (2-(пирролидин-2-ил)фенил)метанол и замены (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,65 (s, 1H), 8,55-8,51 (m, 2H), 8,20 (d, J=6,5 Гц, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,73 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,03 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,94 (d, J=6,4 Гц, 2H), 6,66 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,64-4,50 (m, 2H), 3,84 (d, J=9,3 Гц, 2H), 3,31-3,23 (m, 8H), 3,01 (s, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,02-1,98 (m, 2H), 1,88 (s, 2H), 1,61 (d, J=12,1 Гц, 2H), 1,45 (s, 1H), 1,39-1,36 (m, 4H), 1,23 (s, 6H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 849,8.

Пример F72a и пример F72b: (R или S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(3-хлор-2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид; (S или R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(3-хлор-2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид

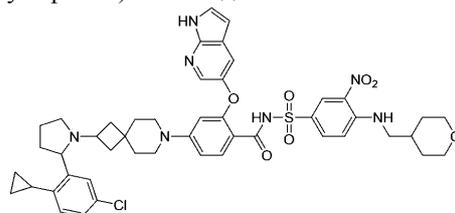


Целевое соединение 72a получали в соответствии со способом, описанным в примере F40, путем замены (S)-2-(2-этилфенил)пирролидина на (R или S)-2-(3-хлор-2-циклопропилфенил)пирролидин (более быстрый пик на СЖХ) и замены (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,66 (s, 1H), 11,38 (br, 1H), 8,56-8,52 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,58-7,49 (m, 4H), 7,35-7,04 (m, 3H), 6,65 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,12-4,09 (m, 1H), 3,85-3,71 (m, 2H), 3,33-3,21 (m, 4H), 3,21-2,90 (m, 5H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,33-1,08 (m, 19H), 0,85-0,81 (m, 2H), 0,52-0,44 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 893,8;

Соединение 72b получали в соответствии со способом, описанным в примере F40, путем замены (S)-2-(2-этилфенил)пирролидина на (S или R)-2-(3-хлор-2-циклопропилфенил)пирролидин (более медленный пик на СЖХ) и замены (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 893,8.

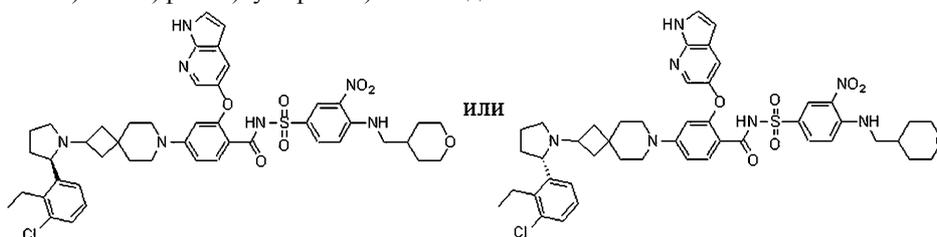
Пример F73: 2-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(5-хлор-2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F40, путем замены (S)-2-(2-этилфенил)пирролидина на 2-(5-хлор-2-циклопропилфенил)пирролидин и замены (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,63 (s, 1H), 8,56-8,52 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,58-7,49 (m, 4H), 7,35-7,04 (m, 3H), 6,65-6,63 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,11-3,86 (m, 1H), 3,85 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,33-2,90 (m, 12H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,33-2,21 (m, 1H), 2,02-1,08 (m, 15H), 0,85-0,81 (m, 2H), 0,64-0,53 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 893,8.

Пример F74a и пример F74b: (R или S)-2-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(3-хлор-2-этилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид; (S или R)-2-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(3-хлор-2-этилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид

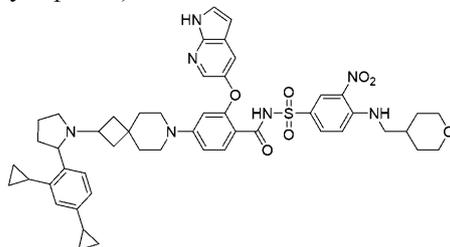


Целевое соединение 72a получали в соответствии со способом, описанным в примере F40, путем замены (S)-2-(2-этилфенил)пирролидина на (R или S)-2-(3-хлор-2-этилфенил)пирролидин (более быстрый пик на СЖХ) и замены (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,70 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,70-8,55 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,85-7,70 (m, 2H), 7,66-7,24 (m, 4H), 7,40-7,20 (m, 1H), 6,69 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,35 (d, $J=25,1$ Гц, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,75-4,60 (m, 1H), 3,90-3,75 (m, 2H), 3,76-3,56 (m, 1H), 3,31-3,21 (m, 2H), 3,19-2,90 (m, 4H), 2,15-1,85 (m, 5H), 1,61 (d, $J=12,1$ Гц, 2H), 1,56-1,19 (m, 10H), 1,15-1,10 (m, 2H), 0,90-0,79 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 881,8.

Соединение 74b получали в соответствии со способом, описанным в примере F40, путем замены (S)-2-(2-этилфенил)пирролидина на (S или R)-2-(3-хлор-2-этилфенил)пирролидин (более медленный пик на СЖХ) и замены (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 881,8.

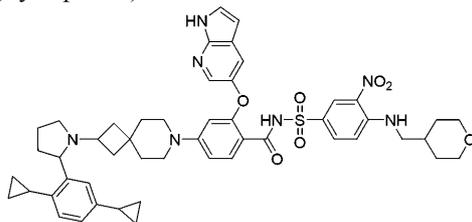
Пример F75: 2-((1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2,4-дициклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F40, путем замены (S)-2-(2-этилфенил)пирролидина на 2-(2,4-дициклопропилфенил)пирролидин и замены (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,69 (s, 1H), 11,45 (br, 1H), 8,62-8,56 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,56-7,47 (m, 3H), 7,20-7,12 (m, 1H), 6,94 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,69 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 3,85 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 3,64 (s, 1H), 3,31-3,23 (m, 4H), 3,08-2,97 (m, 8H), 2,11 (s, 2H), 2,03-1,97 (m, 4H), 1,89 (s, 2H), 1,63-1,59 (m, 3H), 1,45 (s, 2H), 1,38 (s, 2H), 1,24-1,19 (m, 10H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 899,8.

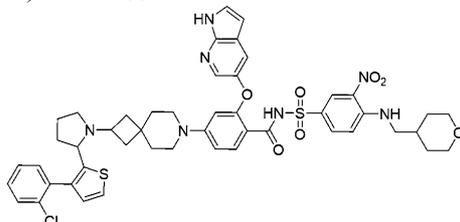
Пример F76: 2-((1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2,5-дициклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F40, путем замены (S)-2-(2-этилфенил)пирролидина на 2-(2,5-дициклопропилфенил)пирролидин и замены (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,66 (s, 1H), 11,44 (br, 1H), 8,67-8,44 (m, 2H), 8,06-7,94 (m, 1H), 7,82-7,67 (m, 1H), 7,58-7,22 (m, 4H), 7,05-6,95 (m, 4H), 6,39-6,33 (m, 1H), 6,24-6,12 (m, 1H), 3,88-3,81 (m, 2H), 3,31-3,21 (m, 5H), 3,10-2,90 (m, 5H), 2,13-1,73 (m, 8H), 1,70-1,17 (m, 13H), 0,94-0,83 (m, 4H), 0,68-0,48 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 899,9.

Пример F77: 2-((1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(3-(2-хлорфенил)тиофен-2-ил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид

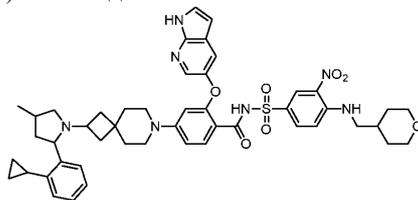


Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F40, путем замены (S)-2-(2-этилфенил)пирролидина на 2-(3-(2-хлорфенил)тиофен-2-ил)пирролидин и замены (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,71 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,81 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,56-7,46 (m, 4H), 7,39 (s, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,12 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,70 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 3,85 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,33-3,25 (m, 4H), 3,10-2,95 (m, 7H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,89 (s, 2H), 1,66-1,58 (m, 5H), 1,51 (s, 3H), 1,42-1,25 (m, 7H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$

935,7.

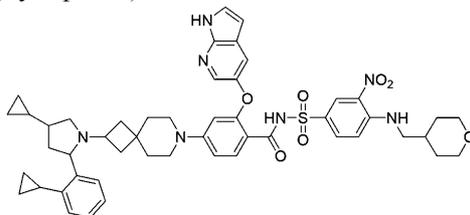
Пример F78: 2-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-4-метилпирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F40, путем замены (S)-2-(2-этилфенил)пирролидина на 2-(2-циклопропилфенил)-4-метилпирролидин и замены (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,70 (s, 1H), 11,49 (br, 1H), 8,63 (t, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,56 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,91-7,75 (m, 2H), 7,57-7,42 (m, 3H), 7,35-7,25 (m, 2H), 7,12 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,15-7,18 (m, 1H), 6,69 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,43-6,31 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 3,88-3,71 (m, 3H), 3,29-3,21 (m, 5H), 3,12-2,95 (m, 4H), 2,58-2,54 (m, 2H), 2,11-2,05 (m, 3H), 1,95-1,77 (m, 2H), 1,65-1,60 (m, 4H), 1,55-1,10 (m, 11H), 1,04-0,88 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 873,9.

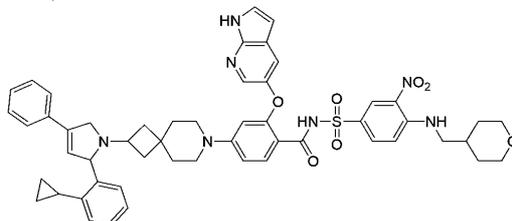
Пример F79: 2-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-циклопропил-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F40, путем замены (S)-2-(2-этилфенил)пирролидина на 4-циклопропил-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и замены (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,70 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), 8,619-8,52 (m, 2H), 8,039-7,99 (m, 1H), 7,948-7,88 (m, 1H), 7,87-7,73 (m, 1H), 7,62-7,40 (m, 3H), 7,38-7,20 (m, 2H), 7,20-7,91 (m, 2H), 6,74-6,63 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,51-4,42 (m, 1H), 3,95-3,77 (m, 3H), 3,54-3,42 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 4H), 3,08-2,86 (m, 5H), 2,22-1,81 (m, 6H), 1,67-1,14 (m, 11H), 1,09-0,79 (m, 3H), 0,73-0,56 (m, 2H), 0,52-0,36 (m, 2H), 0,31-0,12 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 899,9.

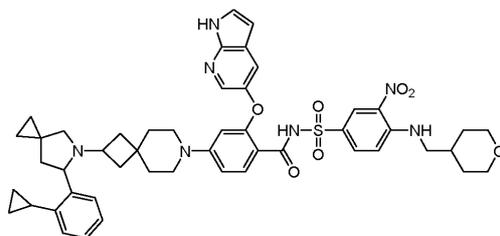
Пример F80: 2-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-4-фенил-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F40, путем замены (S)-2-(2-этилфенил)пирролидина на 2-(2-циклопропилфенил)-4-фенил-2,5-дигидро-1Н-пиррол и замены (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,70 (s, 1H), 11,42 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,80 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,53-7,48 (m, 6H), 7,33-7,29 (m, 3H), 7,12 (s, 3H), 6,99 (s, 1H), 6,70 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,31-5,29 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,86-3,84 (m, 3H), 3,26-3,24 (m, 3H), 3,09 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,11 (s, 1H), 1,91-1,85 (m, 4H), 1,63-1,59 (m, 2H), 1,45 (s, 4H), 1,24 (s, 4H), 0,89 (s, 3H), 0,73 (s, 1H), 0,58 (s, 1H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[\text{M}+1]^+$ 933,8.

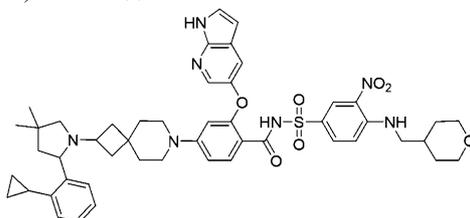
Пример F81: 2-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(6-(2-циклопропилфенил)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F40, путем замены (S)-2-(2-этилфенил)пирролидина на 6-(2-циклопропилфенил)-5-азаспиро[2.4]гептан и замены (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,69 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), 8,65-8,50 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,95-7,85 (m, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,58-7,38 (m, 3H), 7,30-7,20 (m, 2H), 7,17-6,98 (m, 2H), 6,70-6,60 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 4,02-3,95 (m, 2H), 3,90-3,75 (m, 2H), 3,30-3,19 (m, 3H), 3,18-3,10 (m, 2H), 3,08-2,90 (m, 2H), 2,50-2,40 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,50-1,30 (m, 5H), 1,29-1,06 (m, 5H), 1,00-0,90 (m, 2H), 0,80-0,50 (m, 8H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 885,8.

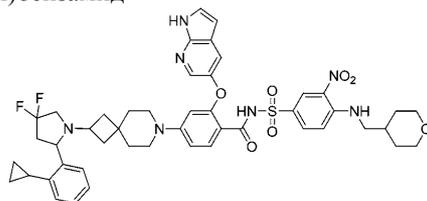
Пример F82: 2-(((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F40, путем замены (S)-2-(2-этилфенил)пирролидина на 2-(2-циклопропилфенил)-4,4-диметилпирролидин и замены (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,68 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,60-7,43 (m, 3H), 7,29 (s, 1H), 7,11 (d, J=9,3 Гц, 2H), 6,68 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 3,89-3,85 (m, 3H), 3,28-3,21 (m, 1H), 2,98-2,93 (m, 5H), 2,26 -1,86 (m, 6H), 1,63-1,59 (m, 2H), 1,30-1,26 (m, 16H), 1,14-0,86 (m, 4H), 0,66-0,63 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[\text{M}+1]^+$ 887,9.

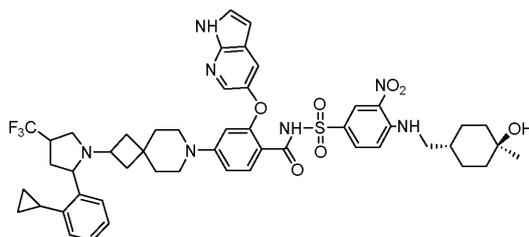
Пример F83: 2-(((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-4,4-дифторпирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F40, путем замены (S)-2-(2-этилфенил)пирролидина на 2-(2-циклопропилфенил)-4,4-дифторпирролидин и замены (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,71 (s, 1H), 11,42 (s, 1H), 8,63 (t, J=2,0 Гц, 1H), 8,57 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,41 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,82 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,55-7,46 (m, 4H), 7,19-7,11 (m, 3H), 6,97 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,69 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,40-6,39 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,24 (t, J=8,4 Гц, 1H), 3,85 (d, J=10,8 Гц, 2H), 3,49-3,44 (m, 1H), 3,32-3,23 (m, 4H), 3,12-2,69 (m, 6H), 2,08-1,89 (m, 3H), 1,66-1,21 (m, 13H), 0,90-0,85 (m, 2H), 0,64-0,50 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 895,9.

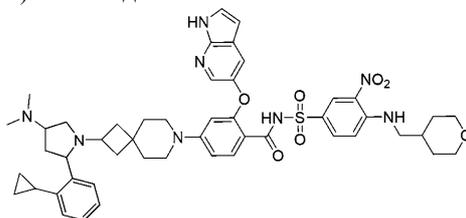
Пример F84: 2-(((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-4-(трифторметил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(((1,4-дифторпирролидин-2-ил)фторпирролидин-1-ил)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F40, путем замены (S)-2-(2-этилфенил)пирролидина на 2-(2-циклопропилфенил)-4-(трифторметил)пирролидин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,70 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 8,65-8,44 (m, 2H), 8,04 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,56-7,40 (m, 4H), 7,24-7,04 (m, 3H), 6,93 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,67 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,96 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,28 (t, $J=6,0$ Гц, 3H), 3,21-3,08 (m, 2H), 3,05-2,89 (m, 5H), 2,72-2,61 (m, 1H), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,75-1,43 (m, 9H), 1,41-1,24 (m, 7H), 1,19-1,03 (m, 5H), 0,92-0,80 (m, 3H), 0,70-0,45 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 955,9.

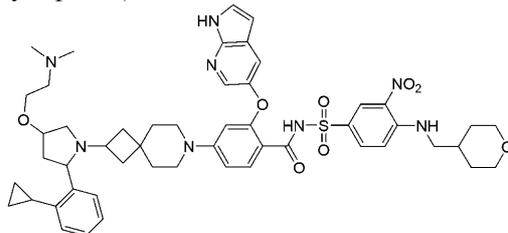
Пример F85: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-4-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F40, путем замены (S)-2-(2-этилфенил)пирролидина на 5-(2-циклопропилфенил)-N,N-диметилпирролидин-3-амин и замены (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,56 (s, 1H), 8,41-8,33 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,57 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,17-7,12 (m, 2H), 7,03-6,84 (m, 2H), 6,62 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,03-4,02 (m, 1H), 3,83 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,53-3,34 (m, 2H), 3,33-3,29 (m, 4H), 3,05-2,72 (m, 6H), 2,60 (s, 6H), 2,45-2,42 (m, 1H), 2,01-1,51 (m, 15H), 1,01-0,85 (m, 2H), 0,64-0,51 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 902,9.

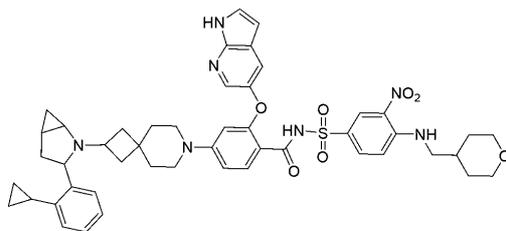
Пример F86: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-4-(2-(диметиламино)этокси)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-л)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F40, путем замены (S)-2-(2-этилфенил)пирролидина на 2-((5-(2-циклопропилфенил)пирролидин-3-ил)окси)-N,N-диметилэтан-1-амин и замены (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,60 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,56-8,46 (m, 1H), 8,24-8,10 (m, 2H), 7,96-7,85 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,50-7,41 (m, 1H), 7,13-6,82 (m, 3H), 6,61-6,43 (m, 2H), 5,92 (s, 1H), 5,43-5,21 (m, 3H), 4,53-4,24 (m, 1H), 4,11-3,72 (m, 4H), 3,50-3,32 (m, 3H), 3,32-3,19 (m, 3H), 3,05-2,72 (m, 7H), 2,26-2,15 (m, 2H), 2,08-1,93 (m, 5H), 1,83-1,42 (m, 14H), 0,92-0,80 (m, 5H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 947,0.

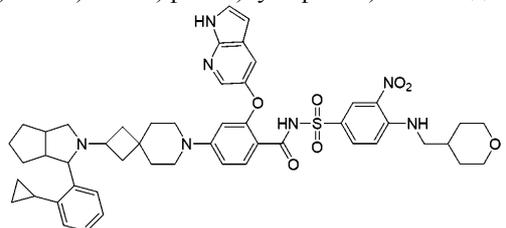
Пример F87: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(3-(2-циклопропилфенил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F23, путем замены (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина на 3-(2-циклопропилфенил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,70 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 8,72-8,48 (m, 2H), 8,12-7,95 (m, 1H), 7,83-7,70 (m, 1H), 7,62-7,42 (m, 3H), 7,37-7,16 (m, 2H), 7,15-7,08 (m, 1H), 7,06-6,86 (m, 1H), 6,72-6,65 (m, 1H), 6,42-6,35 (m, 1H), 6,22-6,12 (m, 1H), 5,78-5,73 (m, 1H), 3,90-3,78 (m, 2H), 3,44-3,21 (m, 6H), 3,06 (s, 2H), 2,99-2,87 (m, 2H), 2,35-1,99 (m, 3H), 1,99-1,77 (m, 3H), 1,70-1,09 (m, 12H), 1,00-0,76 (m, 4H), 0,73-0,43 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 871,9.

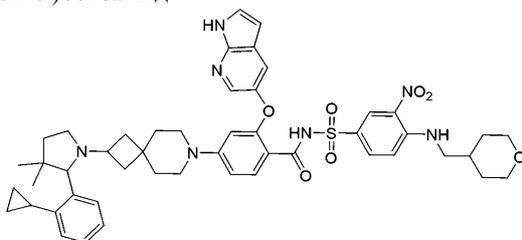
Пример F88: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(1-(2-циклопропилфенил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F23, путем замены (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина на 1-(2-циклопропилфенил)октагидроциклопента[с]пиррол.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,66 (s, 1H), 11,40 (br, 1H), 8,68-8,41 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,84-7,64 (m, 1H), 7,65-7,21 (m, 5H), 7,21-6,85 (m, 4H), 6,72-6,60 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,00-3,89 (m, 1H), 3,89-3,79 (m, 2H), 3,31-3,21 (m, 4H), 3,19-3,09 (m, 1H), 3,06-2,90 (m, 4H), 2,90-2,73 (m, 2H), 2,71-2,56 (m, 1H), 1,96-1,75 (m, 4H), 1,73-1,57 (m, 4H), 1,56-1,24 (m, 10H), 1,01-0,79 (m, 4H), 0,69-0,41 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 899,9.

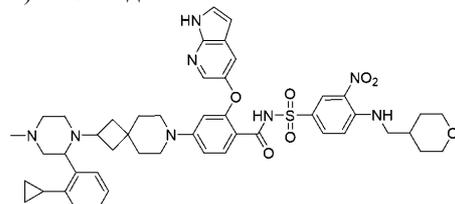
Пример F89: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-3,3-диметилпирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F23, путем замены (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина на 2-(2-циклопропилфенил)-3,3-диметилпирролидин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,57 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 8,74-8,16 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,78-7,31 (m, 5H), 7,28-6,75 (m, 5H), 6,70-6,56 (m, 1H), 6,41-6,04 (m, 2H), 3,98-3,89 (m, 1H), 3,89-3,77 (m, 2H), 3,31-3,18 (m, 5H), 3,11-2,85 (m, 6H), 2,69-2,57 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,95-1,81 (m, 2H), 1,73-1,52 (m, 6H), 1,47-1,35 (m, 5H), 1,08 (s, 3H), 0,92-0,81 (m, 2H), 0,75-0,66 (m, 1H), 0,63-0,39 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 887,9.

Пример F90: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-4-метилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Стадия 1: метил 2-бром-2-(2-бромфенил)ацетат.

К раствору метил 2-(2-бромфенил)ацетата (25 г, 109,14 ммоль) в CCl_4 (250 мл) добавляли БСИ (NBS, 21,37 г, 120,65 ммоль) и БПО (ВРО, 1,32 г, 5,46 ммоль). Смесь перемешивали при 85°C в течение 5 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Смесь вливали в H_2O (200 мл) и экстрагировали ДХМ (200 мл×3), промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством преп-СДЖХ. Метил 2-бром-2-(2-бромфенил)ацетат (20 г) получали в виде бесцветного масла.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 7,79 (dd, $J=1,0, 8,0$ Гц, 1H), 7,58 (dd, $J=1,0, 8,0$ Гц, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,21 (dt, $J=1,5, 7,7$ Гц, 1H), 5,98-5,83 (m, 1H), 3,82 (s, 3H).

Стадия 2: 3-(2-бромфенил)пиперазин-2-он.

К раствору метил 2-бром-2-(2-бромфенил)ацетата (20 г, 64,94 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли ДИПЭА (диизопропилэтиламин, 12,67 г, 98,04 ммоль) и этан-1,2-диамин (7,86 г, 130,72 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Смесь разбавляли H_2O (200 мл) и экстрагировали ЭА (200 мл×3), промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 3-(2-бромфенил)пиперазин-2-она (14 г) в виде белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: трет-бутил 2-(2-(2-бромфенил)-3-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

К раствору 3-(2-бромфенил)пиперазин-2-она (7 г, 27,44 ммоль) и трет-бутил 2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (7,22 г, 30,18 ммоль) в DCE (1,2-дихлорэтан) (150 мл) добавляли AcOH (3,3 г, 54,88 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (11,63 г, 54,88 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. ТСХ показала, что реагент полностью израсходован. Реакционную смесь экстрагировали водным Na_2CO_3 (150 мл) и ЭА (150 мл×3), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством преп-СДЖХ. трет-Бутил 2-(2-(2-бромфенил)-3-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (8 г) получали в виде белого твердого вещества.

Стадия 4: трет-бутил 2-(2-(2-циклопропилфенил)-3-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 2-(2-(2-бромфенил)-3-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (8 г, 16,72 ммоль) и циклопропилборной кислоты (2,15 г, 25,08 ммоль) в диоксане (100 мл) и H_2O (10 мл) добавляли Cs_2CO_3 (16,34 г, 50,16 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (1,22 г, 1,67 ммоль) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 85°C в течение 2 ч. ЖХ/МС показала, что реагент полностью израсходован и один основной пик с целевым МС сигналом. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток разбавляли водой H_2O (50 мл)/ЭА (50 мл) и экстрагировали ЭА (50 мл×2), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством преп-СДЖХ. трет-Бутил 2-(2-(2-циклопропилфенил)-3-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (5 г, выход 68,02%) получали в виде желтого твердого вещества. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 440,2.

Стадия 5: трет-бутил 2-(2-(2-циклопропилфенил)-4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-2-(2-(2-циклопропилфенил)-3-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (5 г, 11,37 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли NaH (0,5 г, 12,51 ммоль, 60%) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут. Затем добавляли MeI (3,23 г, 22,75 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч. ЖХ/МС показала, что реагент полностью израсходован и один основной пик с целевым МС сигналом. Реакционную смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали ЭА (50 мл×3), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством преп-СДЖХ. трет-Бутил 2-(2-(2-циклопропилфенил)-4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (4,7 г, выход 91,09%) получали в виде белого твердого вещества. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 454,2.

Стадия 6: трет-бутил 2-(2-(2-циклопропилфенил)-4-метилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-2-(2-(2-циклопропилфенил)-4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (4,7 г, 10,36 ммоль, 1 экв) в NH_3 . ТГФ (50 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч. ЖХ/МС показала, что реагент полностью израсходован и один основной пик с целевым МС сигналом. Реакционную смесь гасили MeOH (50 мл) при 0°C перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Затем смесь концентрировали с получением трет-бутил 2-(2-(2-циклопропилфенил)-4-метилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (4,5 г). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 440,3.

Стадия 7: 2-(2-(2-циклопропилфенил)-4-метилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

Смесь трет-бутил 2-(2-(2-циклопропилфенил)-4-метилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (4,5 г, 10,24 ммоль) в ДХМ (25 мл) и ТФУ (25 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. ЖХ/МС показала, что реагент полностью израсходован и один основной пик с целевым МС сигналом. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток

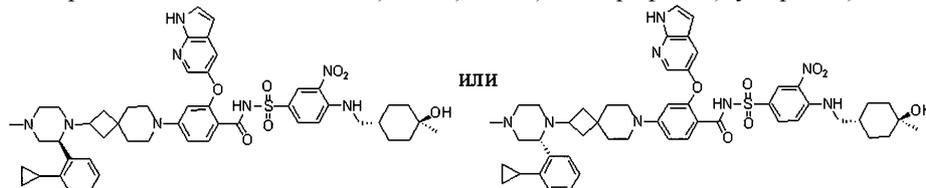
очищали посредством преп-ВЭЖХ (условие ТФУ). Целевую фракцию концентрировали и разбавляли H₂O (20 мл) и добавляли водный Na₂CO₃ для доведения pH до значения приблизительно 9. Смесь экстрагировали ЭА (20 мл×3), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до удаления растворителя. 2-(2-(2-циклопропилфенил)-4-метилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5] (1,2 г) получали в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7,48 (s, 1H), 7,22-7,12 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 3,96 (d, J=7,3 Гц, 1H), 3,04-2,96 (m, 1H), 2,95-2,87 (m, 2H), 2,85-2,65 (m, 5H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (s, 2H), 2,12 (s, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,60-1,43 (m, 4H), 1,38-1,28 (m, 1H), 1,11 (d, J=4,4, 7,2, 11,5 Гц, 1H), 0,99-0,91 (m, 2H), 0,70 (s, 1H), 0,63-0,52 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 340,3.

Затем целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F23, путем замены (S)-2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана на 2-(2-(2-циклопропилфенил)-4-метилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,71 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,54 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,35 (d, J=8,4 Гц, 3H), 7,26 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,11-7,04 (m, 2H), 7,03-6,88 (m, 5H), 6,36 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 3,84 (d, J=8,3 Гц, 2H), 3,76-3,66 (m, 1H), 3,57-3,49 (m, 1H), 3,29-3,20 (m, 5H), 3,08-2,93 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,23-2,16 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H), 1,59 (d, J=12,3 Гц, 2H), 1,09-0,96 (m, 3H), 0,87-0,81 (m, 2H), 0,68-0,62 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 841,9.

Пример F91a и пример F91b: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((S или R)-2-(2-циклопропилфенил)-4-метилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-(((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид; 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-циклопропилфенил)-4-метилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-(((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид



2-(2-(2-циклопропилфенил)-4-метилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан отделяли и очищали посредством СЖХ с получением 2 чистых изомеров (Оборудование: Thar SFC350 preparative SFC; Колонка: Phenomenex-C2, 250×50 мм внутренний диаметр 10 мкм; Подвижная фаза: А for CO₂ и В для MeOH (0,1% NH₃·H₂O); Градиент: В% = 50%; Скорость потока: 200 г/мин; Длина волны: 220 нм; Температура колонки: 40°C;

Противодавление системы: 100 бар): (S или R)-2-(2-(2-циклопропилфенил)-4-метилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан в виде более быстрого пика на СЖХ (время удерживания: 2,7 мин) (1,05 г) получали в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7,49 (s, 1H), 7,14 (d, J=3,1 Гц, 2H), 7,01 (s, 1H), 3,96 (d, J=5,1 Гц, 1H), 3,02 (d, J=6,6 Гц, 1H), 2,96-2,85 (m, 2H), 2,73-2,52 (m, 7H), 2,29 (s, 3H), 2,12 (s, 1H), 2,00 (s, 1H), 1,82 (s, 1H), 1,65 (t, J=9,9 Гц, 1H), 1,48-1,22 (m, 6H), 1,10 (d, J=4,3 Гц, 1H), 0,95 (d, J=8,1 Гц, 2H), 0,69 (s, 1H), 0,64-0,54 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 340,3.

(R или S)-2-(2-(2-циклопропилфенил)-4-метилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан (более медленный пик на СЖХ, время удерживания: 3,4 мин) (1,13 г) получали в виде белого твердого вещества.

Применяя изомер с более быстрым пиком на СЖХ в качестве исходного материала получали соединение Примера F91a в соответствии со способом, описанным в примере F21. К раствору (S или R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-4-метилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойной кислоты (117,2 мг, 0,198 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли НАТУ (113 мг, 0,297 ммоль) и триэтиламин (100 мг, 0,99 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем к смеси добавляли 4-(((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид (136 мг, 0,396 ммоль) и ДМАП (24 мг, 0,198 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь промывали насыщенным водным NaHCO₃, соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали посредством преп-ВЭЖХ с получением целевого соединения (19 мг).

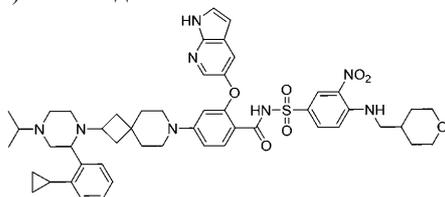
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,67 (s, 1H), 10,71 (s, 1H), 8,58-8,41 (m, 2H), 8,03 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,77-7,68 (m, 1H), 7,57 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,54-7,38 (m, 3H), 7,30-7,11 (m, 2H), 7,11-6,90 (m, 2H), 6,75-6,60 (m, 1H), 6,42-6,35 (m, 1H), 6,30-6,15 (m, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,10-3,85 (m, 1H), 3,35-3,25 (m, 2H), 3,16-2,82 (m, 8H), 2,47 (s, 3H), 2,31-1,99 (m, 2H), 1,82-1,53 (m, 7H), 1,46-1,31 (m, 7H), 1,23-1,12 (m, 5H), 1,10-0,86 (m, 4H), 0,82-0,52 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 916,9.

Применяя изомер с более медленным пиком на СЖХ в качестве исходного материала получали соединение примера F91b в соответствии со способом, описанным в примере F21.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,58 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,67-7,63

(m, 1H), 7,47-7,42 (m, 4H), 7,13 (s, 2H), 6,96-6,93 (m, 2H), 6,62-6,60 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,24 (s, 2H), 2,93-2,90 (m, 9H), 2,33 (s, 2H), 2,19 (s, 2H), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,75-1,50 (m, 8H), 1,33-1,25 (m, 8H), 1,09 (s, 5H), 0,89-0,87 (m, 4H), 0,68 (s, 1H), 0,53 (s, 1H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 916,9.

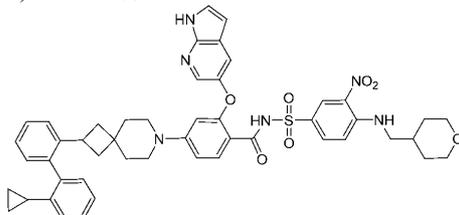
Пример F92: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-4-изопропилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F90, путем замены (S)-2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана на 2-(2-(2-циклопропилфенил)-4-изопропилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,70 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 8,69-8,50 (m, 2H), 8,06-7,97 (m, 1H), 7,84-7,74 (m, 1H), 7,61-7,38 (m, 4H), 7,35-6,94 (m, 4H), 6,75-6,58 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,91-3,80 (m, 2H), 3,34-3,09 (m, 8H), 3,10-2,80 (m, 6H), 2,23-1,71 (m, 4H), 1,67-1,45 (m, 3H), 1,44-1,25 (m, 10H), 1,10-0,66 (m, 5H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 916,9.

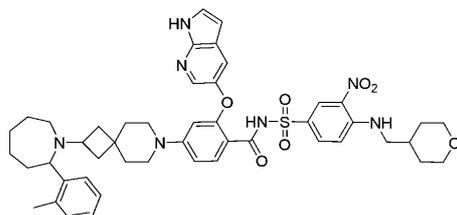
Пример F93: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2'-циклопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F23, путем замены (S)-2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана на 2-(2'-циклопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,68 (s, 1H), 11,42 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,63 (s, 2H), 8,55 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,50 (s, 3H), 7,30-7,25 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 6,67 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,30-3,28 (m, 2H), 3,00-2,98 (m, 7H), 2,05-2,02 (m, 4H), 1,69-1,67 (m, 7H), 1,48-1,32 (m, 21H), 1,24-1,21 (m, 5H), 1,13 (s, 4H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 866,8.

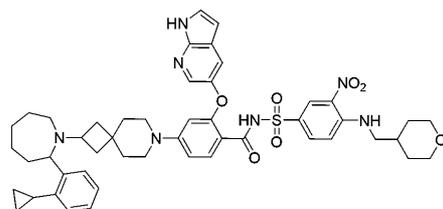
Пример F94: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4-(2-(2-(орто-толил)азепан-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F23, и путем замены (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина на 2-(орто-толил)азепан.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,71 (s, 1H), 11,47 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,70-8,60 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,79 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,75-6,95 (m, 1H), 7,60-7,40 (m, 3H), 7,35-7,15 (m, 3H), 7,12 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,69 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,45-4,35 (m, 1H), 4,10-3,90 (m, 1H), 3,85 (d, $J=10,4$ Гц, 2H), 3,60-3,50 (m, 2H), 3,35-3,20 (m, 5H), 3,15-2,85 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,25-2,00 (m, 4H), 1,98-1,67 (m, 5H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,51-1,16 (m, 8H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 861,9.

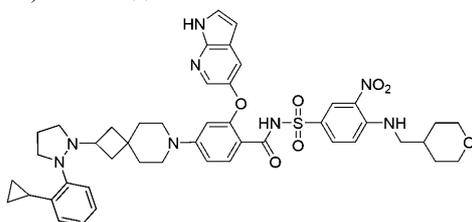
Пример F95: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)азепан-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F23, путем замены (S)-2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидина на 2-(2-(2-циклопропилфенил)азепан.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,68 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 8,67-8,46 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,86-7,71 (m, 1H), 7,65-7,36 (m, 4H), 7,34-7,20 (m, 2H), 7,20-6,88 (m, 3H), 6,74-6,55 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,22-6,11 (m, 1H), 4,92-4,73 (m, 1H), 4,15-3,97 (m, 1H), 3,92-3,77 (m, 2H), 3,66-3,45 (m, 1H), 3,30-3,19 (m, 3H), 3,19-2,78 (m, 6H), 2,21-1,66 (m, 10H), 1,63-1,26 (m, 11H), 1,06-0,90 (m, 2H), 0,76-0,45 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 887,9.

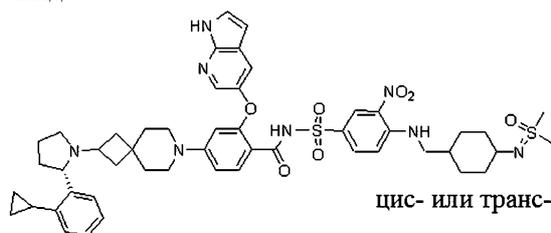
Пример F96: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пиразолидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F23, путем замены (S)-2-(2-(2-циклопропилпиперидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан на 2-(2-(2-циклопропилфенил)пиразолидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,69 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 8,67-8,52 (m, 2H), 8,05 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,80 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,59-7,44 (m, 3H), 7,35 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,12 (d, J=9,4 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,75-6,70 (m, 3H), 6,39 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,86-3,84 (m, 2H), 3,26-3,24 (m, 2H), 3,09 (s, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,08 (s, 1H), 1,94-1,79 (m, 5H), 1,59-1,57 (m, 4H), 1,46-1,12 (m, 4H), 1,32 -1,19 (m, 7H), 0,93-0,90 (m, 2H), 0,62 (s, 2H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[\text{M}+1]^+$ 860,9.

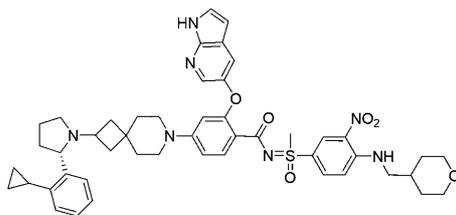
Пример F97: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(((4-(((1s,4s) или (1r,4r))-4-((диметил(оксо)-16-сульфанилиден)амино)циклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F21, путем замены 4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 4-(((1s,4s) или (1r,4r))-4-((диметил(оксо)-16-сульфанилиден)амино)циклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,76 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,70-8,64 (m, 1H), 8,62-8,60 (m, 1H), 8,15-8,06 (m, 1H), 7,91-7,74 (m, 2H), 7,62-7,49 (m, 3H), 7,41-7,28 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 2H), 6,75 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,48-6,42 (m, 1H), 6,25-6,20 (m, 1H), 5,05-4,95 (m, 1H), 4,05-3,85 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,40-3,20 (m, 4H), 3,18-3,05 (m, 4H), 2,65-2,55 (m, 6H), 2,30-2,00 (m, 4H), 1,94-1,76 (m, 3H), 1,70-1,41 (m, 8H), 1,40-1,25 (m, 2H), 1,24-1,11 (m, 3H), 1,10-0,96 (m, 2H), 0,95-0,85 (m, 2H), 0,75-0,65 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 948,8.

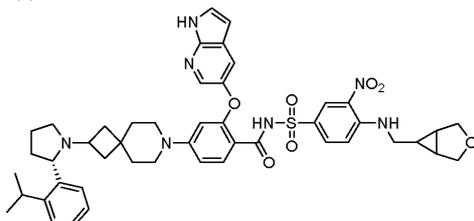
Пример F98: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(метил(3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)(оксо)-16-сульфанилиден)бензамид



К раствору 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (100 мг, 0,194 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли EDCI (56 мг, 0,291 ммоль) и ДМАП (71 мг, 0,582 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Затем к смеси добавляли имино(метил)(3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)-16-сульфанон (138 мг, 0,388 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Смесь разбавляли ДХМ (100 мл), промывали насыщенным водным NaHCO_3 , соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ДХМ:ЭА = 1:1, затем $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ = 1/10) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт в дальнейшем очищали посредством преп-СДЖХ (элюент: $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ = 1/10) с получением продукта (9 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 11,63 (s, 1H), 8,71-8,63 (m, 1H), 8,61-8,54 (m, 1H), 8,08-7,96 (m, 1H), 7,91-7,84 (m, 1H), 7,74-7,65 (m, 1H), 7,51-7,34 (s, 5H), 7,16-6,95 (m, 5H), 6,91-6,83 (m, 1H), 6,45-6,31 (m, 3H), 5,28-5,13 (m, 1H), 3,91-3,79 (m, 2H), 3,79-3,67 (m, 1H), 3,46-3,39 (m, 4H), 3,32-3,20 (m, 4H), 3,11-2,85 (m, 1H), 2,49-2,38 (m, 1H), 2,09-1,82 (m, 5H), 1,65-1,53 (m, 2H), 1,32-1,26 (m, 1H), 1,10-0,91 (m, 2H), 0,85-0,66 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 810,8.

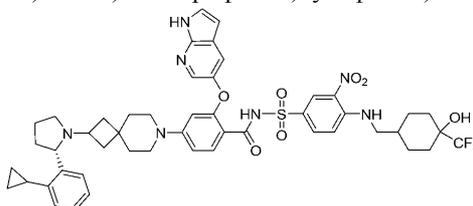
Пример F99: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-(((3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F43, путем замены 4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 4-(((3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 11,70 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 8,60-8,58 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,80 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50-7,48 (m, 3H), 7,35-7,32 (m, 3H), 7,09 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,68 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,72-3,70 (m, 3H), 3,56 (d, $J=7,7$ Гц, 2H), 3,27 (s, 1H), 3,17 (s, 1H), 3,05-2,95 (m, 4H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,05-2,03 (m, 5H), 1,71 (s, 2H), 1,54-1,17 (m, 11H), 1,15-0,98 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[\text{M}+1]^+$ 859,9.

Пример F100: (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-(((4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид



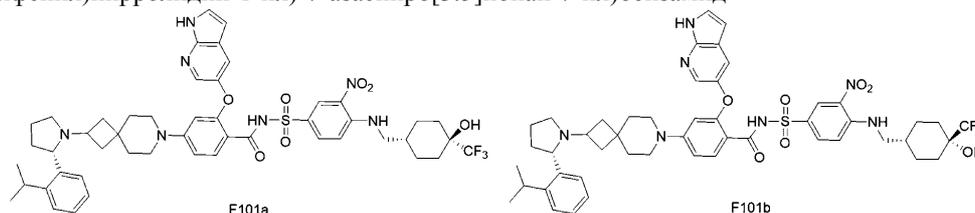
Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F43, путем замены (S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидина на (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и замены 4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 4-(((4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 11,70 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,79 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,50-7,48 (m, 3H), 7,28 (s, 2H), 7,06 (s, 2H), 6,68 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,69-5,67 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,05-2,98 (m, 6H), 2,05-2,01 (m, 6H), 1,76-1,72 (m, 5H), 1,55-1,29 (m, 10H), 0,95 (s, 2H), 0,64 (s, 2H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[\text{M}+1]^+$ 941,8.

Пример F101a: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((S)-2-(2-

изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид.

Пример F101b: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-(((1s,4s)-4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид



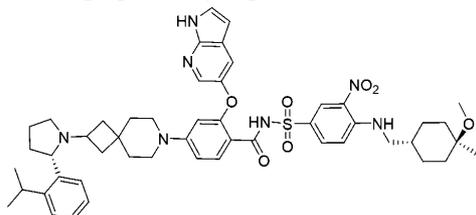
Целевое соединение F101a получали в соответствии со способом, описанным в примере F43, путем замены 4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,69 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 8,80-8,45 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,90-7,65 (m, 2H), 7,64-6,93 (m, 7H), 6,77-6,59 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,99 (br, 1H), 3,93 (br, 1H), 3,73-3,36 (m, 3H), 3,30-3,21 (m, 1H), 3,19-2,86 (m, 5H), 2,46-2,35 (m, 1H), 2,23-1,90 (m, 5H), 1,85-1,70 (m, 4H), 1,58-1,32 (m, 9H), 1,23 (s, 6H), 1,17-1,01 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 943,9;

F101b получали путем замены 4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 4-(((1s,4s)-4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,68 (s, 1H), 11,42 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,63 (s, 2H), 8,55 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,50 (s, 3H), 7,30-7,25 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 6,67 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,30-3,28 (m, 2H), 3,00-2,98 (m, 7H), 2,05-2,02 (m, 4H), 1,69-1,67 (m, 7H), 1,48-1,32 (m, 21H), 1,24-1,21 (m, 5H), 1,13 (s, 4H). Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 943,8.

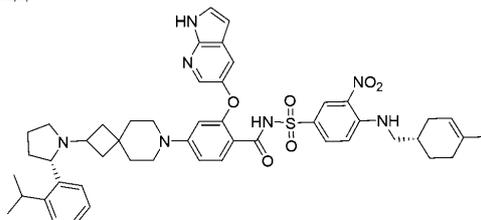
Пример F102: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-(((1r,4r)-4-метокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F43, путем замены 4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 4-(((1r,4r)-4-метокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,69 (s, 1H), 11,43 (br, 1H), 8,62-8,53 (m, 2H), 8,02 (s, 2H), 7,79 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,49-7,46 (m, 3H), 7,39-7,15 (m, 3H), 7,08 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,68 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,40-6,32 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,74-4,72 (m, 1H), 3,88-3,55 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,03-2,85 (m, 4H), 2,44-2,30 (m, 1H), 2,25-1,94 (m, 4H), 1,75-1,56 (m, 6H), 1,49-1,30 (m, 9H), 1,26-1,10 (m, 12H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 903,9.

Пример F103: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-(((S)-4-метилциклогекс-3-ен-1-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид

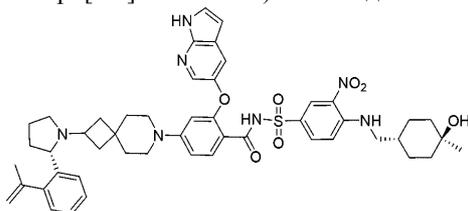


Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F43, путем замены 4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на (S)-4-(((4-метилциклогекс-3-ен-1-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,69 (s, 1H), 11,44 (br, 1H), 8,62-8,53 (m, 2H), 8,03 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,99-7,80 (m, 1H), 7,78 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,50-7,46 (m, 3H), 7,39-7,22 (m, 3H), 7,08 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,68 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,40-6,32 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,74-4,72 (m, 1H), 3,88-3,55 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 2H), 3,09-2,85 (m, 4H), 2,44-2,30 (m, 1H), 2,20-1,70 (m, 12H), 1,61 (s, 3H), 1,49-1,30 (m, 11H), 1,12

(d, J=6,8 Гц, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 871,9.

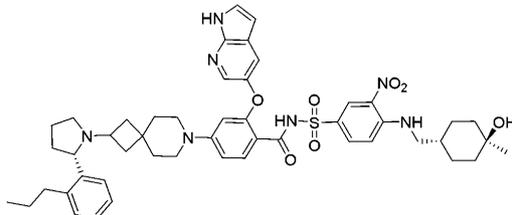
Пример F104: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-(((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((S)-2-(2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F43, путем замены (S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидина на (S)-2-(2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)пирролидин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,70 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 10,37 (br, 1H), 8,60-8,55 (m, 2H), 8,04 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,95-7,91 (m, 1H), 7,80 (dd, J=9,6 Гц, J=2,4 Гц, 1H), 7,52-7,46 (m, 3H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,20 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,10 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,69 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,40-6,32 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,44-4,40 (m, 1H), 3,68-3,61 (m, 2H), 3,30-2,95 (m, 7H), 2,17-2,06 (m, 5H), 2,02 (s, 3H), 1,69-1,20 (m, 19H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 887,9.

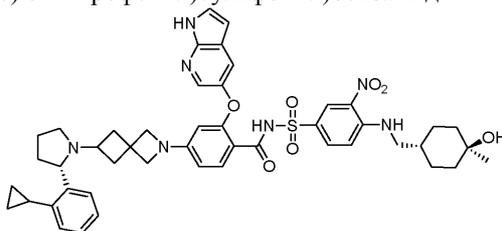
Пример F105: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-(((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((S)-2-(2-(пропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F43, путем замены (S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидина на (S)-2-(2-пропилфенил)пирролидин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,69 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 10,37 (br, 1H), 8,61-8,55 (m, 2H), 8,03 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,99-7,85 (m, 1H), 7,79 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,52-7,46 (m, 3H), 7,27-7,20 (m, 2H), 7,08 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,69 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,40-6,32 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,61-4,57 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,88-3,61 (m, 2H), 3,30-2,90 (m, 7H), 2,80-2,50 (m, 2H), 2,44-2,36 (m, 1H), 2,19-1,90 (m, 4H), 1,69-1,23 (m, 17H), 1,17-1,05 (m, 5H), 0,92 (t, J=3,2 Гц, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 889,9.

Пример F106: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-((S)-2-(2-(циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-((4-(((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид



Стадия 1: трет-бутил (S)-6-(2-(2-(циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат.

К смеси (S)-2-(2-(циклопропилфенил)пирролидина (18,7 г, 0,1 моль) и трет-бутил 6-оксо-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (21,12 г, 0,1 моль) в ДХМ (200 мл) добавляли NaBH(AcO)₃ (42 г, 0,2 моль) при комнатной температуре и перемешивали в течение ночи. Смесь гасили водным NaHCO₃ (200 мл), экстрагировали ДХМ (200 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (200 мл), высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали в вакууме с получением продукта, указанного в заголовке (38,2 г), без дальнейшей очистки перед следующей стадией. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 383,0.

Стадия 2: (S)-6-(2-(2-(циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан.

К раствору трет-бутил трет-бутил (S)-6-(2-(2-(циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (38 г, 0,1 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли ТФУ (100 мл) при 20°C и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и разбавляли ДХМ (200 мл), затем pH доводили до значения 8~9 при помощи водного NaOH (1M). Затем органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта (28,2 г) без дополнительной очистки для следующей стадии. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 283,0.

Стадия 3: (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензоат.

Смесь (S)-6-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептана (28,3 г, 0,1 ммоль), метил 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-фторбензоата (31,57 г, 0,11 ммоль), Na₂CO₃ (106 г, 1 моль) в ДМФ (500 мл) нагревали до 105°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь разбавляли ЭА (1000 мл), промывали соевым раствором (1000 мл×2), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ЭА/ПЭ = от 1/5 до 1/1) с получением продукта (11,2 г) в виде грязно-белого твердого вещества. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 548,9.

Стадия 4: (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензойная кислота.

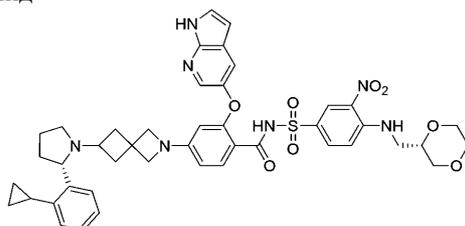
К смеси метил (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензоата (11,2 г, 20,42 ммоль) в растворе MeOH (200 мл), добавляли ТГФ (200 мл) и водный NaOH (166 мл, 1 моль) и нагревали до 50°C в течение ночи. Реакцию гасили раствором HCl кислоты (6 M) и доводили pH до 4~5, экстрагировали ДХМ (500 мл), промывали соевым раствором (200 мл). К органическому слою добавляли триэтиламин для доведения pH до значения приблизительно 8, затем выпаривали в вакууме с получением продукта, указанного в заголовке (10,5 г), в виде грязно-белого твердого вещества. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 534,9.

Стадия 5: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-(((4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид.

Смесь (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензойной кислоты (1,07 г, 2 ммоль), триэтиламина (1,20 г, 12 ммоль) и 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуридий гексафторфосфата (1,14 г, 3,0 ммоль) в ДХМ (100 мл) перемешивали в течение 2 ч при 50°C. К смеси добавляли 4-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид (1,37 г, 4 ммоль) и ДМАП (24 мг, 0,2 ммоль) и затем перемешивали в течение ночи при 35°C. Смесь гасили водным NH₄Cl (500 мл), экстрагировали ДХМ (300 мл), промывали NaHCO₃ (300 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА = 1/1, затем ДХМ/ЭА = 1/1, затем ДХМ/MeOH = от 50/1 до 40/1) с получением целевого соединения (1,02 г).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 11,71 (s, 1H), 11,12 (br, 1H), 8,55-8,53 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,51-7,47 (m, 4H), 7,15-7,05 (m, 3H), 6,92-6,90 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,07 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,04-3,89 (m, 1H), 3,85-3,34 (m, 8H), 3,31-3,23 (m, 2H), 2,41-1,58 (m, 18H), 1,41-1,05 (m, 2H), 0,89-0,87 (m, 2H), 0,64-0,53 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 859,9.

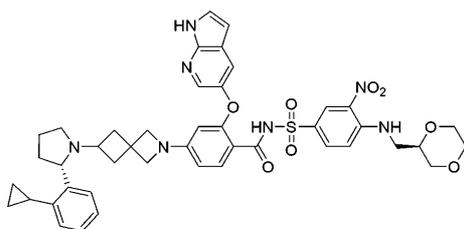
Пример F107: N-(((4-(((S)-1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F106, путем замены 4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 11,70 (s, 1H), 11,24 (br, 1H), 8,55-8,52 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,51-7,47 (m, 4H), 7,15-7,05 (m, 3H), 6,92-6,90 (m, 1H), 6,39-6,37 (m, 1H), 6,07 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,12-4,04 (m, 1H), 3,85-3,29 (m, 15H), 3,31-3,23 (m, 1H), 2,31-1,58 (m, 9H), 0,89-0,87 (m, 2H), 0,64-0,62 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 833,8.

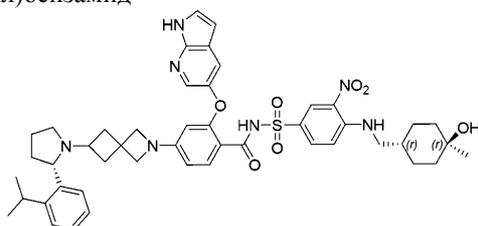
Пример F108: N-(((4-(((R)-1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F106, путем замены 4-(((1R,4R)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на (R)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,73 (s, 1H), 11,33 (br, 1H), 8,59-8,55 (m, 2H), 8,06 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,69-7,52 (m, 4H), 7,35-7,01 (m, 3H), 6,42 (s, 1H), 6,06 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,02-4,92 (m, 1H), 3,85 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,79-3,31 (m, 12H), 3,31-3,23 (m, 2H), 2,50-2,38 (m, 2H), 2,18-1,72 (m, 7H), 1,02-0,88 (m, 2H), 0,70-0,58 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 833,8.

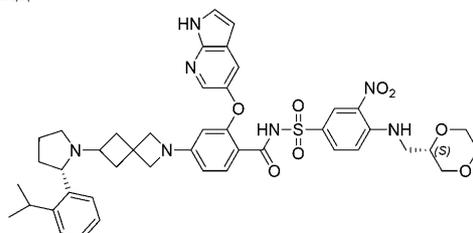
Пример F109: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-(((1R,4R)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F106, путем замены (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина на (S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,73 (s, 1H), 11,28 (s, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,05 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,63-7,42 (m, 4H), 7,35-7,04 (m, 5H), 6,41 (s, 1H), 6,06 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,65-3,55 (m, 5H), 3,30-3,19 (m, 4H), 3,07-2,90 (m, 2H), 2,08-1,99 (m, 2H), 1,86-1,59 (m, 6H), 1,66-1,52 (m, 2H), 1,35-1,31 (m, 3H), 1,25-1,11 (m, 12H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 862,1.

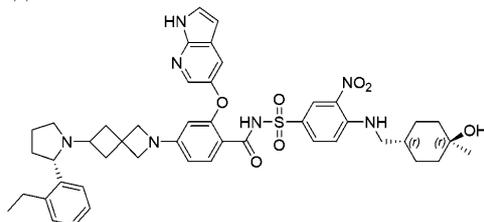
Пример F110: N-((4-(((S)-1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-((S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F106, путем замены (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина на (S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин и замены 4-(((1R,4R)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,69 (s, 1H), 11,23 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,03 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,66-7,40 (m, 4H), 7,33-6,98 (m, 4H), 6,39 (s, 1H), 6,06 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,51 (s, 1H), 3,89-3,73 (m, 3H), 3,73-3,56 (m, 7H), 3,56-3,43 (m, 3H), 3,43-3,20 (m, 4H), 2,19-2,11 (m, 3H), 1,90-1,64 (m, 5H), 1,51 (s, 1H), 1,18-1,11 (m, 6H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 835,9.

Пример F111: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-((S)-2-(2-этилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-((4-(((1R,4R)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид

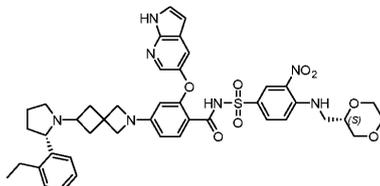


Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F106, путем заме-

ны (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина на (S)-2-(2-этилфенил)пирролидин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,74 (s, 1H), 11,32 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,46 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,12 (d, J=9,2 Гц, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,06 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,63-3,53 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 2,61 (s, 1H), 2,44-2,40 (m, 1H), 2,07 (s, 2H), 1,97-1,99 (m, 1H), 1,79 (s, 1H), 1,66 (s, 4H), 1,54-1,52 (m, 2H), 1,45 (s, 1H), 1,32-1,29 (m, 3H), 1,23 (s, 6H), 1,09 (s, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 847,9.

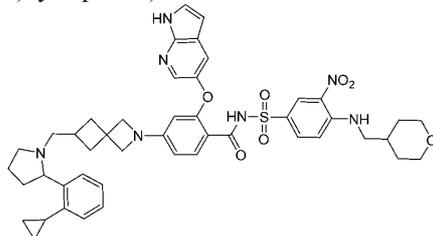
Пример F112: N-((4-(((S)-1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-((S)-2-(2-этилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F106, путем замены (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидина на (S)-2-(2-этилфенил)пирролидин и замены 4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,73 (s, 1H), 11,34 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,59-8,58 (m, 2H), 8,05 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,85 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,46 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,29-7,14 (m, 4H), 6,41 (s, 1H), 6,07 (d, J=8,3 Гц, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,80-3,77 (m, 3H), 3,67-3,60 (m, 4H), 3,56-3,53 (m, 1H), 3,52-3,47 (m, 2H), 3,43-3,38 (m, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,08 (s, 1H), 1,99-1,97 (m, 1H), 1,77 (s, 1H), 1,71 (d, J=9,1 Гц, 1H), 1,23 (s, 3H), 1,13-1,10 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 821,9.

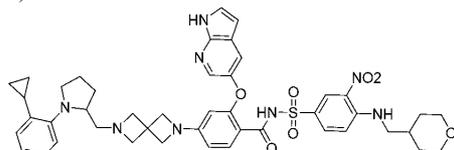
Пример F113: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F21, путем замены (S)-2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана на 6-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)-2-азаспиро[3.3]гептан и замены 4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,78 (s, 1H), 11,41 (br, 1H), 8,64-8,60 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,86 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,48 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,18 (d, J=9,2 Гц, 3H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,07 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,46 (s, 1H), 3,87-3,83 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,51 (s, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,30-3,24 (m, 3H), 3,19 (s, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,33 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,06-2,04 (m, 2H), 1,90 (s, 2H), 1,71 (s, 1H), 1,64-1,60 (m, 2H), 1,36-1,17 (m, 4H), 0,92 (s, 2H), 0,63 (s, 2H). Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 845,9.

Пример F114: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-((1-(2-циклопропилфенил)пирролидин-2-ил)метил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид

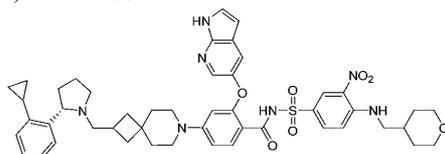


Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F21, путем замены (S)-2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана на 2-((1-(2-циклопропилфенил)пирролидин-2-ил)метил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан и замены 4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,68 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,54-7,51 (m, 3H), 7,12-6,97 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,16 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,60 (s, 1H), 3,83 (s,

10H), 3,60-3,58 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 4H), 2,78-2,75 (m, 3H), 2,09 (s, 2H), 1,64-1,61 (m, 6H), 1,26-1,24 (m, 4H), 1,01 (s, 1H), 0,80-0,78 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 846,9.

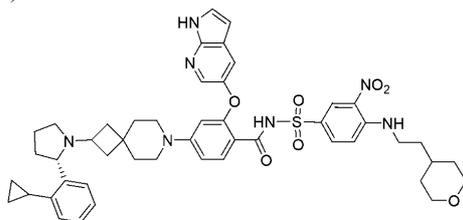
Пример F115: (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F21, путем замены (S)-2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана на (S)-2-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан и замены 4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,70 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 8,56-8,52 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,79 -7,73 (m, 2H), 7,51-7,49 (m, 3H), 7,31-7,04 (m, 2H), 7,12-7,10 (m, 1H), 6,72 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,11-3,86 (m, 1H), 3,85 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,66-3,62 (m, 1H), 3,33-2,90 (m, 9H), 2,20-1,80 (m, 10H), 1,62 (d, $J=12,4$ Гц, 2H), 1,48-1,25 (m, 10H), 0,85-0,81 (m, 2H), 0,68-0,63 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 873,9.

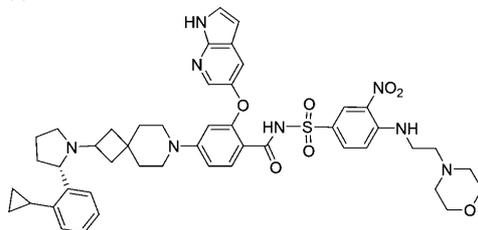
Пример F116: (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-((2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F40, путем замены (S)-2-(2-этилфенил)пирролидина на (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и замены (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-((2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)амино)бензолсульфонамид.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,70 (s, 1H), 11,47 (s, 1H), 8,60-8,50 (m, 2H), 8,10-8,00 (m, 1H), 7,98-7,85 (m, 1H), 7,84-7,75 (m, 1H), 7,57-7,42 (m, 3H), 7,30-7,20 (m, 2H), 7,10-7,00 (m, 2H), 6,75-6,65 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 3,83 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 3,75-3,60 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 2H), 3,10-2,80 (m, 2H), 2,45 (s, 1H), 2,20-1,85 (m, 4H), 1,70-1,51 (m, 5H), 1,51-1,30 (m, 6H), 1,25-1,10 (m, 4H), 1,03-0,89 (m, 3H), 0,89-0,77 (m, 2H), 0,70-0,55 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 873,9.

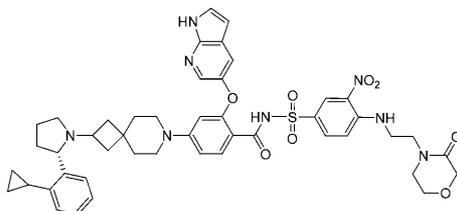
Пример F117: (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((2-морфолиноэтил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F40, путем замены (S)-2-(2-этилфенил)пирролидина на (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и замены (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 4-((2-морфолиноэтил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,73 (s, 1H), 11,62 (s, 1H), 8,85-8,75 (m, 1H), 8,60-8,50 (m, 1H), 8,25-8,05 (m, 1H), 8,01 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,53-7,40 (m, 3H), 7,30-7,20 (m, 2H), 7,10-7,00 (m, 2H), 6,67 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,05-4,75 (m, 1H), 4,25-4,10 (m, 1H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 4H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,20-3,15 (m, 2H), 3,14-2,88 (m, 4H), 2,80-2,70 (m, 2H), 2,65-2,50 (m, 4H), 2,45-2,20 (m, 2H), 2,15-1,90 (m, 4H), 1,61-1,29 (m, 4H), 1,25-1,15 (m, 1H), 1,02-0,87 (m, 2H), 0,65-0,55 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 874,9.

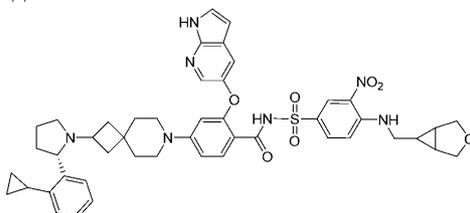
Пример F118: (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-((2-(3-оксоморфолино)этил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F43, путем замены (S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидина на (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и замены 4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-((2-(3-оксоморфолино)этил)амино)бензолсульфонамид.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,64 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,48 (s, 4H), 7,10-6,99 (m, 4H), 6,66 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,58 (s, 4H), 3,41 (s, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,11-1,94 (m, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,55 (s, 1H), 1,42-1,37 (m, 6H), 1,24 (s, 2H), 0,91 (s, 3H), 0,63-0,59 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 888,8.

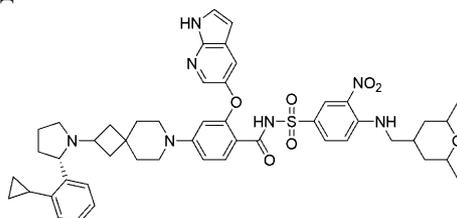
Пример F119: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-(((3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F43, путем замены (S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидина на (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и замены 4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 4-(((3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,68 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,49-7,46 (m, 3H), 7,26 (s, 2H), 7,06 (s, 2H), 6,68 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,96 (s, 1H), 3,88-3,84 (m, 1H), 3,73-3,70 (m, 3H), 3,57-3,53 (m, 2H), 3,03-2,98 (m, 5H), 2,05-2,00 (m, 6H), 1,71 (s, 2H), 1,39-1,35 (m, 8H), 0,97-0,93 (m, 3H), 0,64 (s, 2H). Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 857,9.

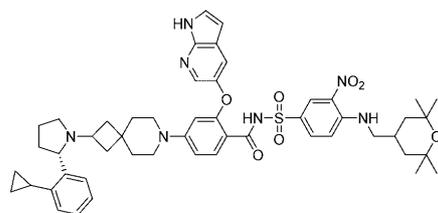
Пример F120: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-(((2,6-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F43, путем замены (S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидина на (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и замены 4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 4-(((2,6-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,69 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,50-7,48 (m, 3H), 7,27 (s, 2H), 7,07 (s, 2H), 6,68 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 3,71-3,68 (m, 3H), 3,27 (s, 2H), 2,99-2,98 (m, 5H), 2,04-2,01 (m, 7H), 1,67-1,65 (m, 2H), 1,57-1,21 (m, 9H), 1,08-1,04 (m, 6H), 0,95 (s, 2H), 0,84-0,82 (m, 2H), 0,64 (s, 2H). Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 887,9.

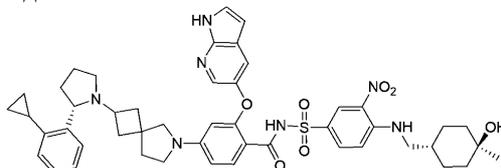
Пример F121: (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2H-пиран-4-л)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F43, путем замены (S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидина на (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и замены 4-(((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 3-нитро-4-(((2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид.

¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ м.д.: 11,69 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 8,58-8,56 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,81-7,78 (m, 2H), 7,49-7,46 (m, 3H), 7,27 (s, 2H), 7,16-6,98 (m, 2H), 6,68 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,96 (s, 1H), 3,77-3,75 (m, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,00-2,98 (m, 5H), 2,33-1,94 (m, 7H), 1,62-1,60 (m, 2H), 1,42-1,40 (m, 6H), 1,19-1,15 (m, 14H), 1,04-0,91 (m, 4H), 0,64 (s, 2H). Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 915,9.

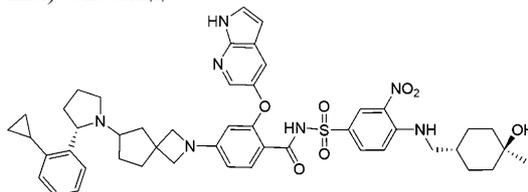
Пример F122: 2-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил)-N-(((4-(((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F21, путем замены (S)-2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана на (S)-2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-6-азаспиро[3.4]октан.

¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ м.д.: 11,68 (s, 1H), 11,18 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,49 (s, 4H), 7,07 (s, 3H), 6,90 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,27-3,23 (m, 1H), 3,11-2,97 (m, 6H), 2,20 (s, 1H), 2,02-2,00 (m, 3H), 1,78-1,54 (m, 7H), 1,32-1,30 (m, 3H), 1,11-1,09 (m, 5H), 0,86-0,84 (m, 3H), 0,63 (s, 1H), 0,49 (s, 1H). Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 873,9.

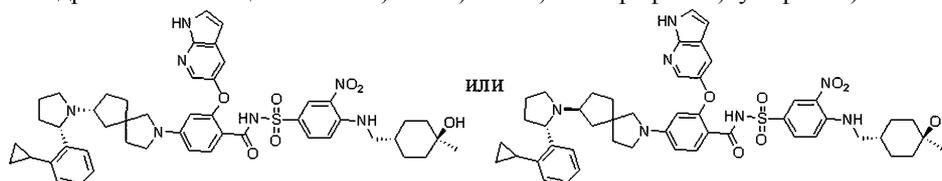
Пример F123: 2-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)-N-(((4-(((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F21, путем замены (S)-2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана на 6-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[3.4]октан.

¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ м.д.: 11,76 (s, 1H), 11,32 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,61 (s, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,87 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,56-7,48 (m, 3H), 7,30 (s, 2H), 7,21-7,05 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,15-6,07 (m, 1H), 5,48-5,43 (m, 1H), 5,03 (s, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,54 (s, 1H), 1,92-1,88 (m, 6H), 1,67 (s, 3H), 1,56-1,53 (m, 2H), 1,38-1,22 (m, 8H), 1,15-1,10 (m, 4H), 0,96-0,92 (m, 3H), 0,64 (s, 2H). Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 873,9.

Пример F124а и пример F124b: 2-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-((7*R* или 7*S*)-7-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[4.4]нонан-2-ил)-N-(((4-(((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид; 2-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-((7*S* или 7*R*)-7-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[4.4]нонан-2-ил)-N-(((4-(((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид

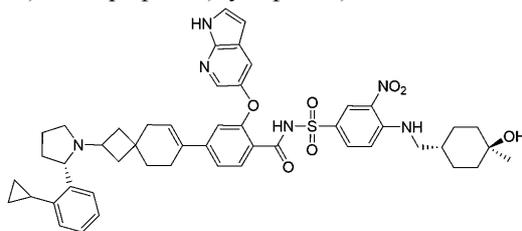


Целевые соединения получали в соответствии со способом, описанным в примере F21, путем замены (S)-2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана на 7-((S)-2-(2-

циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[4.4]нонан. F124a получали в виде более быстрого пика посредством разделения и очистки неочищенного продукта при помощи преп-ВЭЖХ.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,63 (s, 1H), 11,20 (s, 0H), 8,46 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,64-7,37 (m, 4H), 7,28-6,94 (m, 4H), 6,89-6,84 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,25 (s, 2H), 3,16 (s, 1H), 3,04 (s, 1H), 2,95-2,90 (m, 2H), 2,86-2,81 (m, 1H), 2,22 (s, 1H), 2,02-1,95 (m, 3H), 1,73-1,65 (m, 5H), 1,56-1,52 (m, 2H), 1,45 (s, 2H), 1,34-1,28 (m, 3H), 1,24 (s, 5H), 1,13-1,05 (m, 4H), 0,85 (s, 3H), 0,63 (s, 1H), 0,44 (s, 1H). Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 887,8; F124b получали в виде более медленного пика посредством разделения и очистки неочищенного продукта при помощи преп-ВЭЖХ. Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 887,8.

Пример F125: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)-N-(((4-(((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид



Стадия 1: метил трет-бутил (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)бензоат.

К смеси (S)-2-(2-циклопропилфенил)-1-(7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[3.5]нон-6-ен-2-ил)пирролидина (200 мг, 0,461 ммоль) и трет-бутил-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-бромбензоата (160 мг, 0,461 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и H₂O (2 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (67,4 мг, 0,0922 ммоль) и Cs₂CO₃ (450 мг, 1,383 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи под защитой азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли ДХМ (100 мл), затем промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА= от 2/1 до 1/1) с получением 60 мг продукта. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 616,0.

Стадия 2: (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)бензойная кислота.

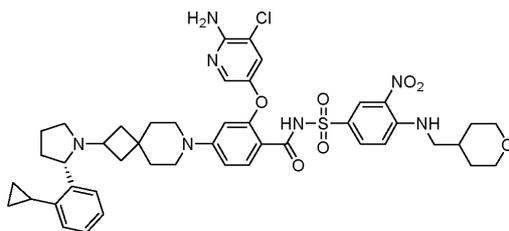
К раствору трет-бутил (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)бензоата (60 мг, 0,0974 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который применяли непосредственно на следующей стадии. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 559,9.

Стадия 3: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)-N-(((4-(((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид.

К раствору (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)бензойной кислоты (54,5 мг, 0,0974 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли НАТУ (55,6 мг, 0,146 ммоль) и триэтиламин (49 мг, 0,487 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем к смеси добавляли 4-(((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид (66,9 мг, 0,195 ммоль) и ДМАП (11,9 мг, 0,0974 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь промывали насыщенным водным NaHCO₃, солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали посредством преп-ТСХ (элюент: ДХМ/MeOH = 20/1) с получением целевого соединения (18,5 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,19 (s, 1H), 11,60 (s, 1H), 8,64-8,20 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,79-7,17 (m, 7H), 7,17-6,78 (m, 4H), 6,73 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,03-5,83 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,03-3,77 (m, 1H), 3,77-3,49 (m, 1H), 3,28-3,06 (m, 3H), 2,28-1,85 (m, 9H), 1,75-1,42 (m, 10H), 1,39-1,29 (m, 3H), 1,16-1,04 (m, 5H), 1,01-0,85 (m, 2H), 0,71-0,54 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 884,9.

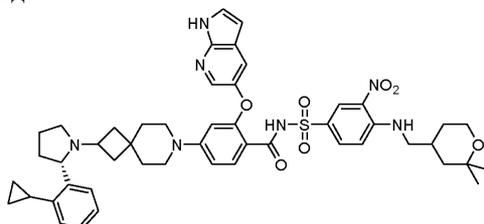
Пример F126: (S)-2-((6-амино-5-хлорпиридин-3-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F21, путем замены (метил 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-фторбензоата на метил 2-((6-амино-5-хлорпиридин-3-ил)окси)-4-фторбензоат и замены 4-(((1R,4R)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 4-(((2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,36 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,82-8,32 (m, 2H), 7,96-7,63 (m, 2H), 7,63-7,40 (m, 2H), 7,40-6,80 (m, 5H), 6,77-6,54 (m, 1H), 6,33-5,86 (m, 3H), 4,13-3,74 (m, 3H), 3,30-3,21 (m, 3H), 3,21-2,85 (m, 6H), 2,21-1,68 (m, 7H), 1,68-1,53 (m, 3H), 1,53-1,33 (m, 5H), 1,33-1,17 (m, 4H), 0,95-0,80 (m, 2H), 0,69-0,51 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 869,8.

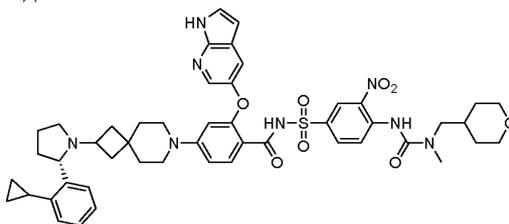
Пример F127: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-(((2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F43, путем замены (S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидина на (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и замены 4-(((1R,4R)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 4-(((2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,62 (s, 1H), 8,48 (s, 2H), 7,98 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,71 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,55-7,53 (m, 2H), 7,46 (t, J=2,5 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 7,03-6,86 (m, 3H), 6,65 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 3,64-3,51 (m, 3H), 3,23-3,21 (m, 3H), 3,13 (s, 1H), 3,01 (s, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,26 (s, 1H), 2,09-2,01 (m, 3H), 1,84 (s, 4H), 1,59-1,56 (m, 3H), 1,39-1,38 (m, 6H), 1,14-1,12 (m, 7H), 0,93-0,86 (m, 2H), 0,67-0,60 (m, 1H), 0,55 (s, 1H). Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 887,9.

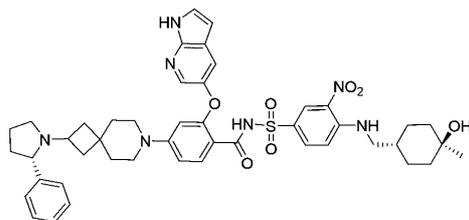
Пример F128: (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-(3-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)уреидо)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F43, путем замены (S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидина на (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и замены 4-(((1R,4R)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 4-(3-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)уреидо)-3-нитробензолсульфонамид.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,54 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,33 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,18 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,96-7,93 (m, 2H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,55-7,53 (m, 2H), 7,42-7,40 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,16-7,14 (m, 2H), 6,95-6,94 (m, 1H), 6,88 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,62-6,60 (m, 1H), 6,32-6,29 (m, 1H), 6,19 (d, J=2,0 Гц, 1H), 3,85-3,84 (m, 2H), 3,26-3,24 (m, 5H), 3,12 (s, 4H), 3,02 (s, 3H), 2,97 (s, 2H), 2,89 (s, 2H), 2,28 (s, 1H), 2,05 (s, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,55-1,53 (m, 3H), 1,42-1,40 (m, 5H), 1,22-1,20 (m, 4H), 0,89-0,88 (m, 2H), 0,66-0,60 (m, 1H), 0,55 (s, 1H). Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 916,9.

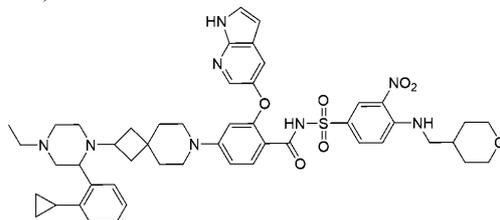
Пример F129: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-(((1R,4R)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((S)-2-фенилпирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F43, путем замены (S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидина на (S)-2-фенилпирролидин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,69 (s, 1H), 10,58 (br, 1H), 8,61-8,55 (m, 2H), 8,04 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,52-7,47 (m, 3H), 7,45-7,38 (m, 3H), 7,08 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,69 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,40-6,32 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,47-4,30 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,84-3,66 (m, 2H), 3,25-2,95 (m, 6H), 2,44-2,36 (m, 1H), 2,20-1,89 (m, 5H), 1,75-1,10 (m, 19H), Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 847,8.

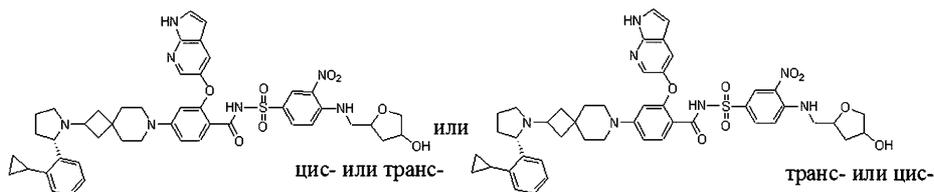
Пример F130: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-4-этилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F23, путем замены (S)-2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана на 2-(2-(2-циклопропилфенил)-4-этилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,60 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,35-8,60 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,69 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,62-7,28 (m, 4H), 7,28-7,06 (m, 2H), 7,06-6,85 (m, 2H), 6,75-6,56 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,09-3,91 (m, 1H), 3,89-3,78 (m, 2H), 3,32-3,21 (m, 5H), 3,08-2,82 (m, 7H), 2,27-2,14 (m, 1H), 2,06-1,68 (m, 3H), 1,65-1,52 (m, 3H), 1,47-1,15 (m, 10H), 1,12-0,82 (m, 6H), 0,77-0,46 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 902,9.

Пример F131a и пример F131b: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(((4-(((цис или транс)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид; 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(((4-(((транс или цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид



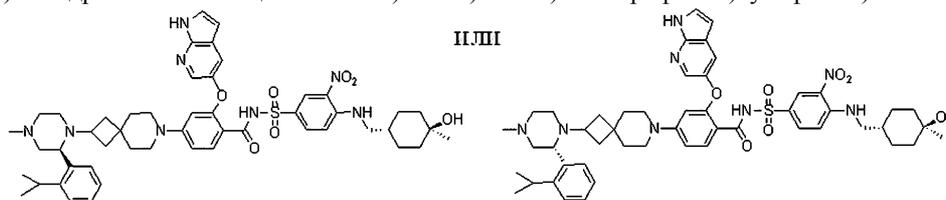
Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере F43, путем замены (S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидина на (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и замены 4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 4-(((4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид. После разделения и очистки при помощи преп-ВЭЖХ, более быстрые изомеры получали в качестве примера F131a.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,68 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 8,75-8,40 (m, 2H), 8,10-7,97 (m, 1H), 7,86-7,36 (m, 5H), 7,33-6,91 (m, 4H), 6,74-6,68 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,06-4,96 (m, 1H), 4,46-4,26 (m, 2H), 3,97-3,87 (m, 1H), 3,70-3,55 (m, 2H), 3,12-2,96 (m, 5H), 2,40-2,32 (m, 2H), 2,13-1,55 (m, 16H), 1,01-0,96 (m, 2H), 0,73-0,63 (m, 2H), Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 861,9; более медленные изомеры получали в качестве примера F131b,

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,67 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 8,80-8,40 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,90-7,70 (m, 1H), 7,65-7,38 (m, 4H), 7,33-6,92 (m, 5H), 6,80-6,65 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,15-5,05 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 1H), 4,25-4,12 (m, 1H), 3,78-3,68 (m, 2H), 3,66-3,53 (m, 3H), 3,15-2,93 (m, 5H), 2,40-2,25 (m, 2H), 2,15-1,99 (m, 3H), 1,70-1,57 (m, 3H), 1,52-1,39 (m, 6H), 1,03-0,94 (m, 2H), 0,75-0,55 (m, 2H), Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 861,9.

Пример F132a и пример F132b: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((S или R)-2-(2-

изопропилфенил)-4-метилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-(((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид; 2-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)-4-метилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-(((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид



2-(2-(2-изопропилфенил)-4-метилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан разделяли и очищали посредством СЖХ с получением двух чистых изомеров (Оборудование: Waters SFC80Q preparative SFC; Колонка: Lux Cellulose-2, 250×30 мм, внутренний диаметр 10 мкм; Подвижная фаза: А для CO₂ и В для MeOH (0,1% NH₃H₂O); Градиент: В% = 60%; Скорость потока: 80 г/мин; Температура колонки: 40°C, Противодавление системы: 100 бар): (S или R)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-метилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан в виде более быстрого пика в СЖХ (0,4 г, время удерживания: 2,2 мин).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7,53-7,44 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,16-7,09 (m, 1H), 3,71-3,59 (m, 1H), 3,45-3,31 (m, 1H), 2,98 (d, J=8,4 Гц, 1H), 2,93-2,74 (m, 6H), 2,64 (d, J=10,8 Гц, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,28 (s, 1H), 2,26 (s, 1H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,63-1,47 (m, 4H), 1,40-1,30 (m, 1H), 1,23 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,20 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,17-1,09 (m, 1H), Масс-спектр (ПЭР, m/e) [M+1]⁺ 342,4.

(R или S)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-метилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан (более медленный пик на СЖХ, время удерживания: 3,9 мин) (340 мг) получали в виде белого твердого цвета.

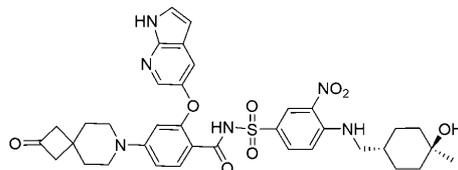
Применяя изомер более быстрого пика на СЖХ в качестве исходного материала, получали пример F132a в соответствии со способом, описанным в примере F91.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 11,59 (s, 1H), 8,49-8,40 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,68-7,65 (m, 1H), 7,52 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,46-7,10 (m, 7H), 6,95-6,87 (m, 1H), 6,63 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,67-3,55 (m, 1H), 3,26-3,24 (m, 3H), 3,01-2,82 (m, 9H), 2,25-2,19 (m, 1H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,71-1,50 (m, 8H), 1,33-1,01 (m, 20H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 919,0.

Применяя изомер более медленного пика на СЖХ в качестве исходного материала, получали пример F1321b в соответствии со способом, описанным в примере F91.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 11,66 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,51 (d, J=2,5 Гц, 2H), 8,00 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,74 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,52-7,40 (m, 4H), 7,29-7,21 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,02 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,64 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,30-3,16 (m, 4H), 3,09-2,72 (m, 10H), 2,65-2,60 (m, 3H), 2,35-2,30 (m, 2H), 1,69-1,52 (m, 8H), 1,38-1,14 (m, 16H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 919,0.

Пример F133: 2-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-(((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид



Стадия 1: 2-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4-(2,2-диметокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-(((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид.

Смесь 2-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4-(2,2-диметокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойной кислоты (437 мг, 1,0 ммоль), триэтиламина (303 мг, 3,0 ммоль), EDCI (229 мг, 1,2 ммоль), ДМАП (366 мг, 3,0 ммоль) и 4-(((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида (343 мг, 1,0 ммоль) в ДХМ (50 мл) нагревали до появления конденсата и перемешивали в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА = 1/1 к ДХМ/ЕА = 1/1) с получением целевого продукта (424 мг, 55,58%). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 762,8.

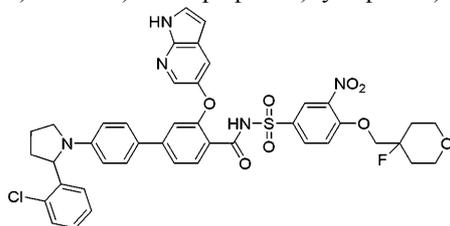
Стадия 2: 2-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-(((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид.

К смеси 2-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4-(2,2-диметокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-(((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамида (100 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли рствор HCl (4M в 1,4-диоксане, 1 мл) перемешивали в течение 30 мин. Реакцию гасили при помощи водного NaHCO₃ (30 мл), экстрагировали ДХМ (30 мл), концентриро-

вали в вакууме и очищали посредством преп-ТСХ (элюент: ДХМ/МеОН = 20/1) с получением целевого соединения (42 мг, 45,12%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,71 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), 8,62-8,53 (m, 2H), 8,08 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,57-7,51 (m, 3H), 7,11 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,79 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,41-6,38 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,30-3,25 (m, 2H), 3,21-3,12 (m, 4H), 2,78 (s, 4H), 1,75-1,52 (m, 10H), 1,41-1,10 (m, 6H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 716,8.

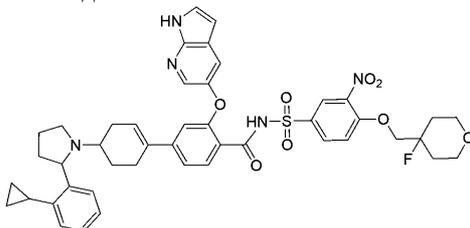
Пример G1: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-хлорфенил)пирролидин-1-ил)-N-((4-(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-3-нитрофенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Смесь 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-хлорфенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (51 мг, 0,1 ммоль), триэтиламина (30 мг, 0,3 ммоль), 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионий гексафторфосфата (59 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивали в течение 2 ч. К полученной реакционной смеси добавляли 4-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид (50 мг, 0,15 ммоль) и ДМАП (1 мг, 0,01 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА= 1/1 к ДХМ/МеОН = 20/1) с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением продукта (25 мг).

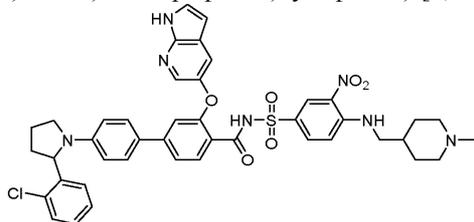
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,20 (br, 1H), 11,64 (br, 1H), 8,30 (br, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,57 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,56-7,46 (m, 3H), 7,54 (m, 2H), 7,33-7,18 (m, 3H), 7,02 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 6,90 (s, 4H), 6,36 (m, 3H), 4,98 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,36 (d, $J=24,0$ Гц, 2H), 3,79-3,72 (m, 3H), 3,61-3,56 (m, 2H), 3,39-3,32 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,99-1,81 (m, 5H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 826,0.

Пример G1C: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((4-(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-3-нитрофенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 4-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамида и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере С3. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 836,2.

Пример G2: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-хлорфенил)пирролидин-1-ил)-N-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

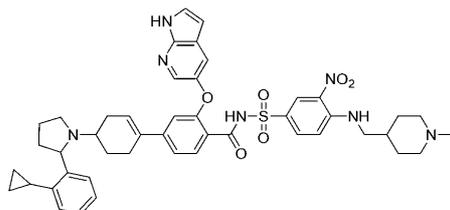


Целевое соединение G2 получали с помощью 4-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-хлорфенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,55 (s, 1H), 9,32 (br, 1H), 8,49-8,33 (m, 2H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,73-7,65 (m, 1H), 7,57 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,32 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,29-7,16 (m, 3H), 7,06-6,99 (m, 1H), 6,96-6,84 (m, 2H), 6,40-6,28 (m, 3H), 4,97 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,40-3,34 (m, 2H), 3,31-3,27 (m, 4H), 2,87-2,74 (m, 1H), 2,74-2,61 (m, 3H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,96-1,74 (m, 6H), 1,44-1,32 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 820,1.

Пример G2C: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-

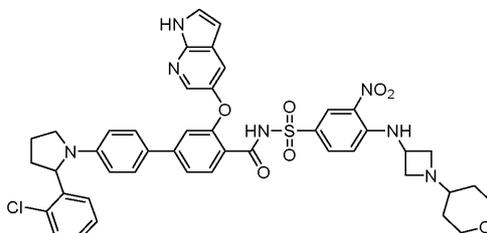
бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 4-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида и 3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере С3.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,55 (s, 1H), 8,8,42-8,27 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,66-7,57 (m, 1H), 7,58-7,44 (m, 2H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 2H), 7,00-6,95 (m, 1H), 6,93-6,85 (m, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,75-6,70 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,01-5,77 (m, 1H), 4,38-4,20 (m, 1H), 3,27-3,07 (m, 4H), 2,90-2,73 (m, 2H), 2,62-2,50 (m, 2H), 2,26-2,15 (m, 4H), 2,07-1,90 (m, 3H), 1,76-1,63 (m, 4H), 1,20-1,13 (m, 4H), 0,97-0,84 (m, 3H), 0,82-0,44 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 829,9.

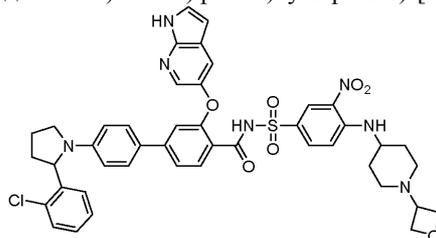
Пример G3: 3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-хлорфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)азетидин-3-ил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение G3 получали с помощью 3-нитро-4-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)азетидин-3-ил)амино)бензолсульфонамида и 3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-хлорфенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G1.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,57 (s, 1H), 8,48-8,43 (m, 1H), 8,39-8,30 (m, 1H), 7,98-7,94 (m, 1H), 7,81-7,72 (m, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,33 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,29 -7,15 (m, 3H), 7,04-6,98 (m, 1H), 6,94-6,89 (m, 1H), 6,82-6,68 (m, 1H), 6,35 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,33-6,29 (m, 1H), 5,00-4,94 (m, 1H), 4,53-4,24 (m, 1H), 3,94-3,83 (m, 2H), 3,79-3,71 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 3,31-3,17 (m, 5H), 2,46-2,36 (m, 2H), 2,04-1,67 (m, 6H), 1,33-1,25 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 848,1.

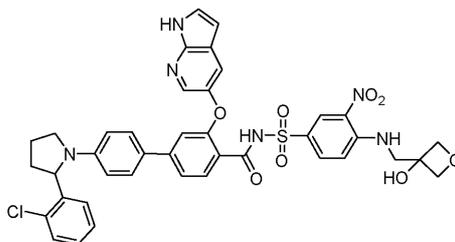
Пример G4: 3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-хлорфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



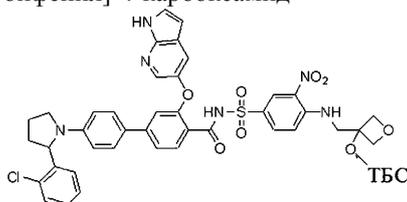
Целевое соединение G4 получали с помощью 3-нитро-4-((1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)амино)бензолсульфонамида и 3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-хлорфенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G1.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,23 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 10,90-10,05 (m, 1H), 8,63-8,48 (m, 1H), 8,27-8,12 (m, 1H), 8,04 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,90 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,59 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,55-7,43 (m, 3H), 7,38-7,26 (m, 3H), 7,26-7,14 (m, 3H), 7,00 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,44-6,28 (m, 3H), 4,97 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,85-4,66 (m, 3H), 4,45-4,26 (m, 1H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,55-3,32 (m, 3H), 3,04-2,82 (m, 2H), 2,44-2,35 (m, 1H), 2,28-2,09 (m, 2H), 2,09-1,94 (m, 2H), 1,94-1,68 (m, 2H), 1,23-1,02 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 848,1.

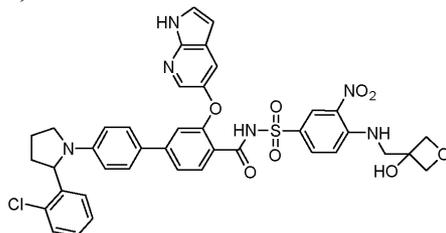
Пример G5: 3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-хлорфенил)пирролидин-1-ил)-N-(((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Синтез ТБС-G5: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-(((4-((3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)оксетан-3-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4'-(2-(2-хлорфенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



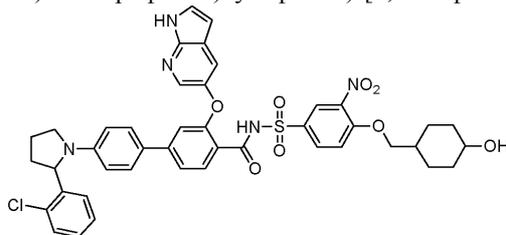
К раствору 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-хлорфенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (54 мг, 0,106 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли НАТУ (60 мг, 0,159 ммоль) и триэтиламин (53,5 мг, 0,53 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем к смеси добавляли 4-((3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)оксетан-3-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид (88,5 мг, 0,212 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ЭА/ПЭ = 1/1 к МеОН/ДХМ = 1/10) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт в дальнейшем очищали посредством преп-ТСХ (МеОН/ДХМ = 1/20) с получением продукта (36 мг, 37,3%) в виде желтого твердого вещества. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 909,1.



К раствору 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-(((4-((3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)оксетан-3-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4'-(2-(2-хлорфенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид (ТБС-G5) в ДХМ (50 мл) добавляли TBAF (фторид тетрабутиламмония) (100,6 мг, 0,385 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь промывали соевым раствором (50 мл×2), высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали. Остаток очищали посредством преп-ВЭЖХ с получением целевого продукта в примере G5.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 12,17 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,57-7,42 (m, 3H), 7,39-7,28 (m, 3H), 7,28-7,14 (m, 3H), 7,01 (d, J=7,1 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,98 (d, J=7,7 Гц, 1H), 4,48 (d, J=6,2 Гц, 2H), 4,44 (d, J=6,2 Гц, 2H), 3,81-3,65 (m, 3H), 3,48-3,39 (m, 1H), 2,45-2,33 (m, 2H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,94-1,76 (m, 2H), 1,26-1,24 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 795,1.

Пример G6: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-хлорфенил)пирролидин-1-ил)-N-(((4-((4-гидроксициклогексил)метокси)-3-нитрофенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

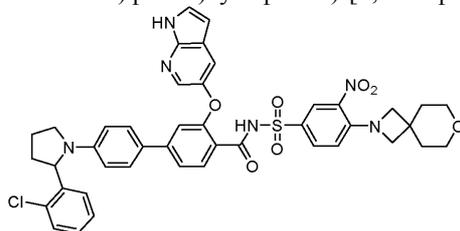


Целевое соединение получали из 4-((4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)метокси)-3-нитробензолсульфонамида и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-хлорфенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G5 с получением TBS-G6, затем проводили снятие защитных групп с получением продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 12,36 (s, 1H), 11,73 (s, 1H), 8,38 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,13-8,01 (m,

2H), 7,62 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,49-7,39 (m, 2H), 7,37-7,28 (m, 3H), 7,28-7,15 (m, 2H), 7,04-6,97 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,44-6,38 (m, 1H), 6,35 (d, J=8,7 Гц, 2H), 4,97 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4,01-3,93 (m, 4H), 3,78-3,69 (m, 2H), 3,42-3,28 (m, 2H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,91-1,82 (m, 3H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,18-0,97 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 822,1.

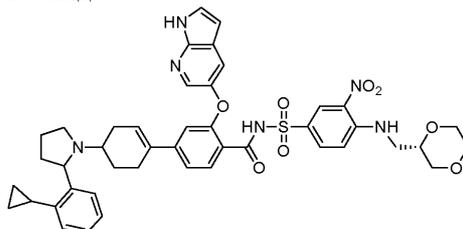
Пример G7: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-хлорфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 3-нитро-4-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензолсульфонамида и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-хлорфенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G1, и получали продукт.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 12,15 (s, 1H), 11,74 (s, 1H), 8,28-8,25 (m, 1H), 8,09-8,05 (m, 1H), 7,81-7,77 (m, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,36-7,16 (m, 5H), 7,00 (d, J=7,3 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,74 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,43-6,40 (m, 1H), 6,35 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,97 (d, J=7,9 Гц, 1H), 3,81-3,70 (m, 5H), 3,55-3,40 (m, 4H), 2,04-1,95 (m, 2H), 1,90-1,79 (m, 2H), 1,74-1,65 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 819,1.

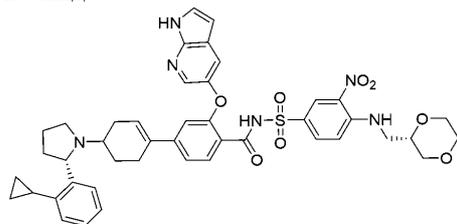
Пример G8: N-((4-(((S)-1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



К раствору 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (60 мг, 0,115 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли НАТУ (52,6 мг, 0,138 ммоль) и триэтиламин (34,8 мг, 0,345 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем к смеси добавляли (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид (43,8 мг, 0,138 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали. Остаток очищали посредством преп-ВЭЖХ с получением продукта (2 мг, 1,9%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 12,28 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 9,43 (br, 1H), 8,63-8,47 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,56-7,45 (m, 3H), 7,35-7,21 (m, 2H), 7,21-7,02 (m, 3H), 6,74 (d, J=6,2 Гц, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,00-5,93 (m, 1H), 5,29-5,07 (m, 1H), 3,80-3,62 (m, 8H), 3,40-3,28 (m, 4H), 2,26-1,96 (m, 6H), 1,91-1,70 (m, 2H), 1,64-1,41 (m, 2H), 1,00-0,90 (m, 2H), 0,77-0,69 (m, 1H), 0,64-0,56 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 819,1.

Пример G8-S: N-((4-(((S)-1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 12,35 (br, 1H), 11,64 (s, 1H), 8,61-8,35 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,84-7,68 (m, 1H), 7,66-7,36 (m, 4H), 7,33-6,80 (m, 5H), 6,74 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,03-5,77 (m, 1H), 5,43-4,93 (m,

0,5H), 4,56-4,05 (m, 0,5 H), 3,83-3,71 (m, 3H), 3,69-3,56 (m, 2H), 3,51-3,40 (m, 2H), 3,32-3,26 (m, 2H), 3,21-2,89 (m, 1H), 2,45-1,27 (m, 13H), 0,98-0,82 (m, 2H), 0,76-0,46 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 818,8.

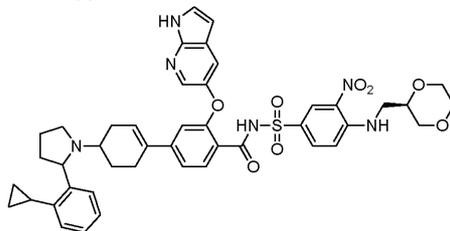
Два энантиомера G8-a (более быстрый изомер) и G8-b (более медленный изомер) разделяли посредством хиральной препаративной ВЭЖХ. Условия хирального разделения приведены ниже. Более быстрый энантиомер элюировали со временем удерживания 3,3 мин с получением G8-a. Более медленный энантиомер элюировали со временем удерживания 4,7 мин с получением G8-b.

Колонка	CHIRAL ART Cellulose-SB
Размер колонки	2 см × 25 см, 5 мкм
Инъекция	0,8 мл
Подвижная фаза	MTBE:MeOH (0,2% МСК) = 70:30
Скорость потока	20 мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	25 °С
Раствор образца	12 мг/мл в MeOH:ДХМ = 3:1
Оборудование для преп-ВЭЖХ	Prep-Gilson-HPLC

Пример G8-a: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,40 (br, 1H), 11,63 (s, 1H), 8,65-8,24 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,83-7,34 (m, 5H), 7,34-7,17 (m, 1H), 7,17-6,81 (m, 4H), 6,73 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,37-5,09 (m, 0,5H), 4,50-4,16 (m, 0,5H), 3,86-3,69 (m, 3H), 3,69-3,54 (m, 2H), 3,54-3,40 (m, 2H), 3,31-3,10 (m, 2H), 3,08-2,82 (m, 1H), 2,50-1,81 (m, 10H), 1,81-1,35 (m, 3H), 1,02-0,79 (m, 2H), 0,76-0,42 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 818,8.

Пример G8-b: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,56-11,98 (m, 0,3 H), 11,61 (s, 1H), 10,19-9,41 (m, 0,4 H), 8,67-8,20 (m, 2H), 8,13-7,51 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,51-7,33 (m, 3H), 7,35-6,80 (m, 5H), 6,74 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,30-4,82 (m, 0,5H), 4,42-4,06 (m, 0,5H), 3,87-3,71 (m, 3H), 3,71-3,54 (m, 2H), 3,54-3,39 (m, 2H), 3,31-2,90 (m, 3H), 2,72-2,50 (m, 2H), 2,41-1,60 (m, 9H), 1,56-1,23 (m, 2H), 1,04-0,77 (m, 2H), 0,77-0,42 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 818,8.

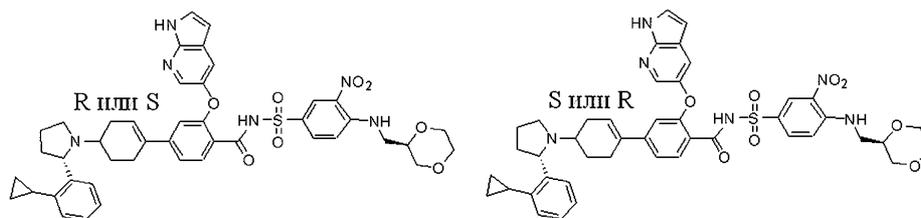
Пример G9: N-((4-(((R)-1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью (R)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,24 (br, 0,3H), 11,62 (s, 1H), 9,86-9,16 (m, 1H), 8,45 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,84-7,34 (m, 4H), 7,34-7,184 (m, 1H), 7,15-6,81 (m, 4H), 6,79-6,64 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,99-5,81 (m, 1H), 4,42-4,12 (m, 1H), 3,85-3,70 (m, 3H), 3,70-3,53 (m, 2H), 3,53-3,34 (m, 6H), 3,21-2,81 (m, 2H), 2,35-1,84 (m, 6H), 1,84-1,25 (m, 4H), 1,03-0,77 (m, 2H), 0,77-0,40 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 819,2.

Пример G9-a и пример G9-b: (R или S)-N-((4-(((R)-1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид/(S или R)-N-((4-(((R)-1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



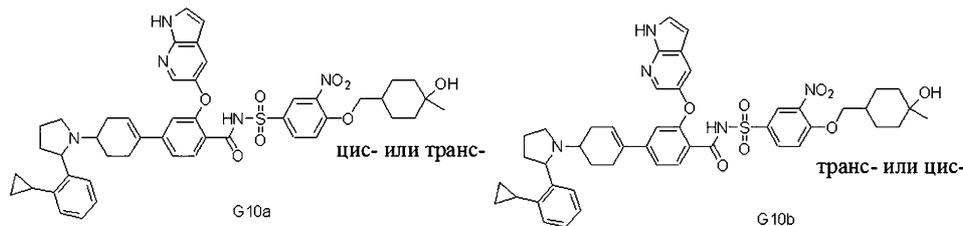
N-((4-(((R)-1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид получали с помощью (R)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8. Затем два энантиомера G9-a (более быстрый изомер) и G9-b (более медленный изомер) разделяли при помощи хиральной препаративной ВЭЖХ. Условия хирального разделения приведены ниже. Более быстрый энантиомер элюировали при времени удерживания 1,8 мин с получением G9-a. Более медленный энантиомер элюировали при времени удерживания 2,1 мин с получением G9-b.

Колонка	CHIRAL ART Cellulose-SB
Размер колонки	2 см × 25 см, 5 мкм
Инъекция	0,5 мл
Подвижная фаза	MTБЭ:[MeOH:ДХМ = 1:1 (0,1% МСК)] = 50:50
Скорость потока	20мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	25 °С
Раствор образца	32 мг/мл в EtOH:ДХМ = 3:1
Оборудование для преп-ВЭЖХ	Prep-Gilson-HPLC

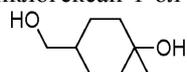
Пример G9-a: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,24 (s, 1H), 11,64 (s, 1H), 8,53-8,41 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,83-7,66 (m, 1H), 7,60-7,37 (m, 3H), 7,32-7,18 (m, 1H), 7,16-7,02 (m, 3H), 7,01-6,83 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,37-5,15 (m, 1H), 4,36-4,22 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 3H), 3,67-3,56 (m, 3H), 3,50-3,37 (m, 3H), 3,24-3,06 (m, 1H), 3,04-2,88 (m, 1H), 2,29-2,12 (m, 3H), 2,10-1,83 (m, 3H), 1,80-1,62 (m, 1H), 1,32-1,18 (m, 2H), 1,02-0,79 (m, 4H), 0,79-0,64 (m, 2H), 0,61-0,47 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 818,8.

Пример G9-b: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,25 (s, 1H), 11,61 (s, 1H), 8,51-8,37 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,83-7,66 (m, 1H), 7,60-7,37 (m, 3H), 7,32-7,18 (m, 1H), 7,16-7,02 (m, 3H), 7,01-6,83 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,38-5,03 (m, 1H), 4,36-4,22 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 3H), 3,67-3,56 (m, 3H), 3,50-3,37 (m, 3H), 3,24-3,06 (m, 1H), 3,04-2,91 (m, 1H), 2,29-2,14 (m, 3H), 2,10-1,96 (m, 2H), 1,82-1,64 (m, 2H), 1,23-1,04 (m, 3H), 1,00-0,82 (m, 3H), 0,79-0,64 (m, 2H), 0,61-0,47 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 818,8.

Пример G10a и пример G10b: (цис- или транс)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((4-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси)-3-нитрофенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид; и (транс- или цис-) 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((4-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси)-3-нитрофенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;



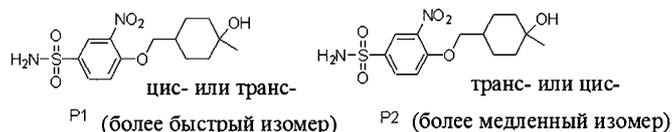
Стадия 1: 4-(гидроксиметил)-1-метилциклогексан-1-ол



К раствору 4-(гидроксиметил)циклогексан-1-ола (1 г, 7,93 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли

CH_3MgBr (1M в растворе ТГФ) (39,6 мл, 39,6 ммоль) при 0°C в течение 5 мин. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем реакционную смесь выливали в насыщенный водный NH_4Cl (200 мл), экстрагировали этилацетатом (200 мл \times 2). Объединенную органическую фазу последовательно промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: $\text{MeOH}/\text{ДХМ} = 1/40$) с получением продукта (650 мг, 56,8%) в виде желтого масла. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}-17]^+$ 127,1.

Стадия 2: (цис- или транс)-4-((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид; (транс- или цис)-4-((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид



К раствору 4-(гидроксиметил)-1-метилциклогексан-1-ола (575 мг, 3,99 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли NaN (957,6 мг, 23,94 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Затем к смеси добавляли 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид (616,5 мг, 2,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней и затем выливали в насыщенный водный NH_4Cl (200 мл). Затем экстрагировали ЭА (200 мл \times 3), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали. Полученный остаток очищали посредством преп-ВЭЖХ с получением изомера (более быстрый пик) P1 (100 мг) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д.: 8,28 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,03 (dd, $J=9,0, 2,2$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,50 (s, 2H), 4,36-4,15 (m, 1H), 4,12 (d, $J=5,8$ Гц, 3H), 1,82-1,64 (m, 3H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,43-1,30 (m, 2H), 1,30-1,15 (m, 2H), 1,10 (s, 3H); и другой изомер (более медленный пик) P2 (250 мг) в виде желтого твердого вещества,

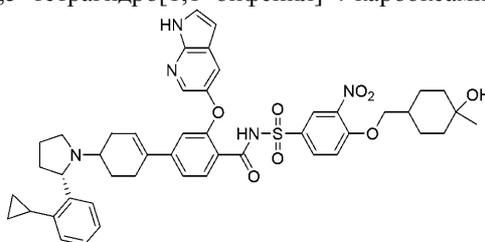
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д.: 8,27 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,03 (dd, $J=9,0, 2,2$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,50 (s, 2H), 4,07 (d, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,92 (s, 1H), 1,76-1,63 (m, 1H), 1,62-1,50 (m, 4H), 1,49-1,35 (m, 2H), 1,34-1,21 (m, 2H), 1,10 (s, 3H).

Стадия 3: При помощи реакции 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты с P1 в соответствии со способом, описанным в примере G8, получали целевое соединение G10, и с P2 в соответствии со способом, описанным в примере G8, получали целевое соединение G10b.

Соединение примера G10a: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д.: 12,43 (s, 1H), 11,61 (s, 1H), 8,29-8,06 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,89-7,73 (m, 1H), 7,72-7,58 (m, 1H), 7,52-7,41 (m, 2H), 7,40-7,23 (m, 2H), 7,17-7,02 (m, 2H), 7,00-6,84 (m, 1H), 6,79-6,61 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,98-5,85 (m, 1H), 5,382-5,195 (m, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,77-3,57 (m, 1H), 3,54-3,34 (m, 2H), 3,06-2,88 (m, 1H), 2,32-1,81 (m, 7H), 1,79-1,63 (m, 4H), 1,60-1,48 (m, 2H), 1,42-1,29 (m, 3H), 1,24-1,13 (m, 4H), 1,10 (s, 3H), 1,00-0,85 (m, 2H), 0,77-0,55 (m, 2H).

Соединение примера G10b: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д.: 12,43 (br, 1H), 11,62 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,90-7,76 (m, 1H), 7,71-7,33 (m, 4H), 7,33-6,83 (m, 5H), 6,75 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,51-4,98 (m, 1H), 4,46-4,15 (m, 0,3 H), 4,09-3,83 (m, 3H), 3,80-3,58 (m, 0,7 H), 3,57-3,33 (m, 4H), 2,39-1,79 (m, 7 H), 1,77-1,45 (m, 6H), 1,45-1,34 (m, 3H), 1,33-1,17 (m, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,02-0,79 (m, 2H), 0,78-0,43 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 846,2.

Пример G10b-S: (транс- или цис)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-(((4-((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси)-3-нитрофенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



G10b-S получали с помощью более медленного изомера (более медленный пик) P2 и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 846,2.

Два энантиомера G10b-a (более быстрый изомер) и G10b-b (более медленный изомер) G10b-S разделяли посредством хиральной препаративной ВЭЖХ. Условия хирального разделения приведены ниже.

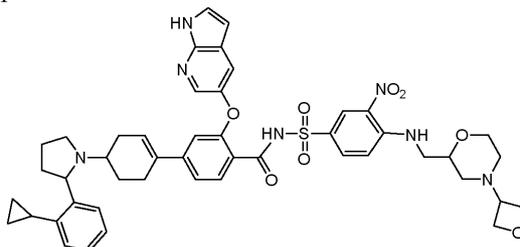
Более быстрый энантиомер элюировали при времени удерживания 2,5 мин с получением G10b-a. Более медленный энантиомер элюировали при времени удерживания 3,6 мин с получением G10b-b.

Колонка	CHIRAL ART Cellulose-SB
Размер колонки	2 см × 25 см, 5 мкм
Инъекция	1,0 мл
Подвижная фаза	МТБЭ:EtOH (0,1% МСК) = 50:50
Скорость потока	45 мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	25 °С
Раствор образца	15 мг/мл в EtOH:ДХМ = 3:1
Оборудование для преп-ВЭЖХ	Prep-Gilson-HPLC

Пример G10b-a: ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,60 (br, 1H), 11,62 (s, 1H), 8,36-8,09 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,90-7,75 (m, 1H), 7,73-6,83 (m, 9H), 6,76 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,36-5,16 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,08-3,90 (m, 2H), 3,81-3,64 (m, 1H), 3,54-3,41 (m, 1H), 3,30-2,85 (m, 2H), 2,36-1,83 (m, 8H), 1,81-1,62 (m, 4H), 1,60-1,48 (m, 2H), 1,47-1,29 (m, 3H), 1,23-1,15 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 1,02-0,79 (m, 2H), 0,79-0,45 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 846,2.

Пример G10b-b: ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,58 (br, 1H), 11,62 (s, 1H), 8,31-8,06 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,89-7,75 (m, 1H), 7,75-6,89 (m, 9H), 6,75 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,24-5,02 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,09-3,91 (m, 2H), 3,72-3,57 (m, 1H), 3,57-3,35 (m, 2H), 3,14-2,86 (m, 1H), 2,43-2,27 (m, 2H), 2,27-1,93 (m, 5H), 1,91-1,79 (m, 1H), 1,79-1,64 (m, 4H), 1,58-1,51 (m, 2H), 1,44-1,29 (m, 3H), 1,22-1,14 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 1,03-0,89 (m, 2H), 0,77-0,55 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 846,2.

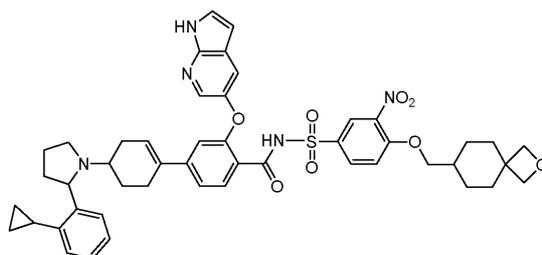
Пример G11: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((4-(оксетан-3-ил)морфолин-2-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



К раствору 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (52 мг, 0,10 ммоль) и 3-нитро-4-(((4-(оксетан-3-ил)морфолин-2-ил)метил)амино)бензолсульфонамида (56 мг, 0,15 ммоль) в 15 мл ДХМ добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорид (58 мг, 0,3 ммоль), 4-диметиламинопиридин (37 мг, 0,3 ммоль) и триэтиламин (0,1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч, затем разбавляли водой и экстрагировали ДХМ:i-PrOH = 5:1. Органический слой объединяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА = 1/2, затем ДХМ/MeOH = 10/1 плюс 1% NH₃·H₂O) с получением неочищенного продукта в виде желтого геля, который очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением продукта (1,14 мг, 1,30%).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,64 (s, 1H), 9,95-9,65 (m, 1H), 8,59-8,40 (m, 2H), 8,01-7,91 (m, 1H), 7,81-7,70 (m, 2H), 7,52-7,36 (m, 3H), 7,34-7,23 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 2H), 7,06-7,04 (d, J=8,1 Гц, 2H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,99-5,84 (m, 1H), 5,23-5,13 (m, 1H), 4,55-4,54 (m, 2H), 3,49-4,40 (m, 2H), 3,91-3,83 (m, 2H), 3,80-3,69 (m, 2H), 3,60-3,40 (m, 7H), 2,73-2,67 (m, 2H), 2,63-2,50 (m, 3H), 2,35-2,31 (m, 1H), 2,08-1,90 (m, 4H), 1,82-1,77 (m, 3H), 1,02-0,80 (m, 2H), 0,76-0,50 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 874,2.

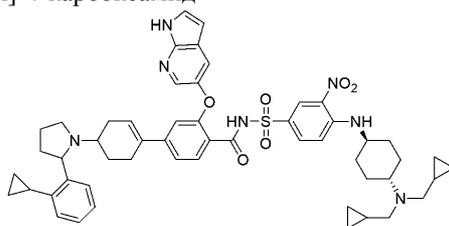
Пример G12: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((2-оксаспиро[3.5]нонан-7-ил)метокси)-3-нитрофенил)сульфонил)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



К раствору 3-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (52 мг, 0,10 ммоль) и 4-((2-оксаспиро[3.5]нонан-7-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамида (С-8) (53 мг, 0,15 ммоль) в 15 мл ДХМ добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорид (58 мг, 0,3 ммоль), 4-диметиламинопиридин (37 мг, 0,3 ммоль) и триэтиламин (0,1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч, затем смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ:*i*-PrOH = 10:1. Органический слой объединяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ПЭ/ЭА = 1/2, затем ДХМ/MeOH = 10/1) с получением неочищенного продукта в виде желтого геля, который очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением продукта (4,0 мг, 4,67%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д.: 11,62 (s, 1H), 9,75-9,52 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,94-7,87 (m, 2H), 7,74-7,65 (m, 1H), 7,53-7,44 (m, 2H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,39-7,28 (m, 2H), 7,15-7,04 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,97-5,85 (m, 1H), 5,24-5,12 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,92-3,91 (d, J=4,9 Гц, 2H), 3,74-3,63 (m, 1H), 3,50-3,33 (m, 2H), 2,36-2,27 (m, 2H), 2,20-1,98 (m, 6H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,75-1,64 (m, 4H), 1,46-1,35 (m, 3H), 1,10-0,85 (m, 5H), 0,77-0,54 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, *m/e*) [M+1]⁺ 858,2.

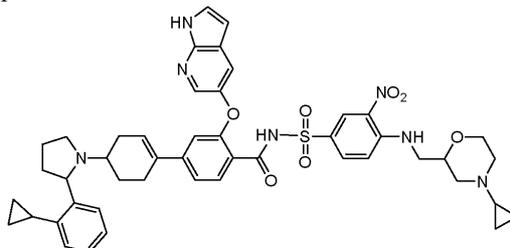
Пример G13: 3-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((4-(((1*г*,4*г*)-4-(бис(циклопропилметил)амино)циклогексил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 4-(((1*г*,4*г*)-4-(бис(циклопропилметил)амино)циклогексил)амино)-3-нитробензолсульфонамида и 3-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д.: 11,54 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,99 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,76-7,62 (m, 1H), 7,61-7,38 (m, 3H), 7,38-7,26 (m, 1H), 7,14-6,91 (m, 3H), 6,91-6,79 (m, 2H), 6,77-6,66 (m, 1H), 6,35-6,25 (m, 1H), 6,04-5,91 (m, 0,5H), 5,84-5,72 (m, 0,5 H), 4,39-4,15 (m, 1H), 3,68-3,41 (m, 2H), 3,23-2,81 (m, 5H), 2,62-2,52 (m, 3H), 2,41-2,30 (m, 1H), 2,30-1,86 (m, 10H), 1,81-1,61 (m, 4H), 1,55-1,31 (m, 4H), 1,23-1,08 (m, 2H), 0,97-0,78 (m, 2H), 0,76-0,59 (m, 4H), 0,58-0,29 (m, 5H). Масс-спектр (ИЭР, *m/e*) [M+1]⁺ 924,3.

Пример G16: 3-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((4-(((4-циклопропилморфолин-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

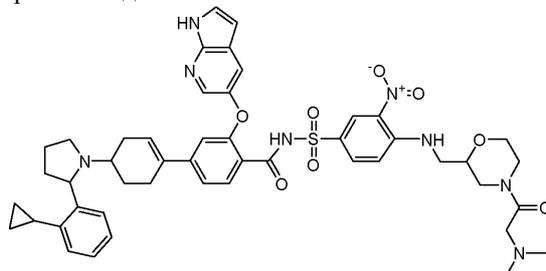


Целевое соединение получали с помощью 4-(((4-циклопропилморфолин-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида и 3-((1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д.: 12,20-12,16 (m, 1H), 11,63 (s, 1H), 8,56-8,40 (m, 2H), 8,01-7,91 (m, 1H), 7,76-7,68 (m, 1H), 7,54-7,33 (m, 3H), 7,33-7,23 (m, 1H), 7,16-7,00 (m, 2H), 7,00-6,86 (m, 2H), 6,80-

6,64 (m, 1H), 6,36-6,28 (s, 1H), 6,02-5,77 (m, 1H), 4,31-4,22 (m, 1H), 3,96-3,88 (m, 1H), 3,85-3,75 (m, 2H), 3,66-3,55 (m, 2H), 3,52-3,33 (m, 3H), 3,05-2,98 (m, 2H), 2,96-2,86 (m, 2H), 2,78-2,66 (m, 2H), 2,37-2,27 (m, 2H), 2,23-2,09 (m, 3H), 2,05-1,93 (m, 2H), 1,76-1,63 (m, 4H), 0,98-0,78 (m, 4H), 0,48-0,29 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 858,2.

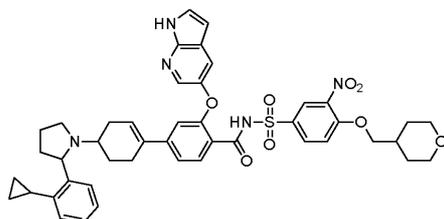
Пример G18: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((4-(((4-(диметилглицил)морфолин-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 4-(((4-(диметилглицил)морфолин-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,56 (s, 1H), 8,46-8,35 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,81-7,62 (m, 1H), 7,59-7,41 (m, 3H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,15-7,04 (m, 2H), 7,02-6,86 (m, 3H), 6,75-6,70 (m, 1H), 6,33-6,28 (m, 1H), 6,02-5,77 (m, 1H), 4,39-4,24 (m, 2H), 4,16-4,10 (m, 1H), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,64-3,55 (m, 2H), 3,52-3,47 (m, 2H), 3,23-3,10 (m, 1H), 3,06-2,98 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 1H), 2,66-2,52 (m, 8H), 2,29-2,11 (m, 3H), 2,07-1,94 (m, 2H), 1,81-1,65 (m, 3H), 1,51-1,30 (m, 2H), 0,96-0,78 (m, 3H), 0,69-0,60 (m, 1H), 0,59-0,48 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 903,2.

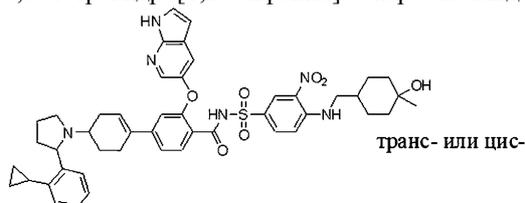
Пример G20: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



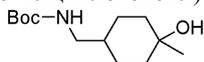
Целевое соединение получали с помощью 3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)бензолсульфонамида и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,57 (s, 1H), 9,876-9,349 (m, 0,7H), 8,14 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,87-7,71 (m, 1H), 7,54-7,39 (m, 2H), 7,39-7,17 (m, 2H), 7,17-6,76 (m, 4H), 6,76-6,60 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,05-5,69 (m, 1H), 5,41-5,03 (m, 1H), 4,36-4,18 (m, 1H), 3,98 (d, J=5,9 Гц, 2H), 3,92-3,80 (m, 2H), 3,20-2,81 (m, 2H), 2,29-1,81 (m, 6H), 1,80-1,52 (m, 4H), 1,52-1,23 (m, 7H), 1,01-0,85 (m, 2H), 0,78-0,42 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 818,2.

Пример G24b: (транс- или цис)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((4-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



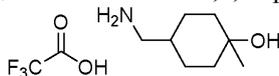
Стадия 1: трет-бутил ((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)карбамат



К раствору трет-бутил-((4-оксоциклогексил)метил)карбамата (500 мг, 2,2 ммоль) в ТГФ (500 мл) добавляли CH_3MgBr (1 М раствор в ТГФ) (8,8 мл, 8,8 ммоль) при -78°C в течение 15 мин. После добавления реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч и затем при 0°C в течение 3 ч. Смесь

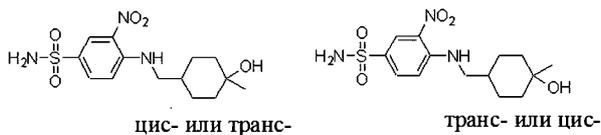
выливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl (200 мл), экстрагировали ЭА (200 мл×3). Объединенную органическую фазу концентрировали с получением неочищенного продукта, который применяли непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2: 4-(аминометил)-1-метилциклогексан-1-ол-2,2,2-трифторацетат



К раствору трет-бутил-((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)карбамата (535 мг, 2,2 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли ТФУ (10 мл). После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь затем концентрировали в вакууме до удаления растворителя, и получали неочищенный продукт, который непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: (цис- или транс-)-4-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид; (транс- или цис-)-4-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид



К раствору 4-(аминометил)-1-метилциклогексан-1-ол-2,2,2-трифторацетата (566 мг, 2,2 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид (484 мг, 2,2 ммоль), и триэтиламин (1,1 г, 11 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После удаления растворителя, полученный осадок очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: МетОН/ДХМ = 1/40) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт в дальнейшем очищали посредством преп-ВЭЖХ с получением продукта Р1 (быстрый пик, 80 мг) в виде желтого твердого вещества. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 344,0; и продукт Р2 (более медленный, 150 мг) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 8,57 (t, J=5,6 Гц, 1H), 8,46 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,82 (dd, J=9,2, 2,2 Гц, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,26 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,32-3,28 (m, 2H), 1,65-1,31 (m, 7H), 1,28-1,20 (m, 2H), 1,08 (s, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}-17]^+$ 326,0.

Затем получали целевое соединение при помощи Р2 ((транс- или цис-)-4-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида) и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 12,21 (br, 1H), 11,64 (s, 1H), 8,68-8,19 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,83-7,20 (m, 6H), 7,18-6,79 (m, 4H), 6,73 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,05-5,74 (m, 1H), 5,46-4,86 (m, 1H), 4,38-4,13 (m, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,83-3,56 (m, 1H), 3,26-3,10 (m, 3H), 3,05-2,89 (m, 1H), 2,26-1,87 (m, 5H), 1,71-1,62 (m, 2H), 1,62-1,30 (m, 9H), 1,30-1,15 (m, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,00-0,77 (m, 2H), 0,75-0,42 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 845,2.

Два энантиомера G24b-a (более быстрый изомер) и G24b-b (более медленный изомер) (транс- или цис-)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(S)-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамиды разделяли посредством хиральной препаративной ВЭЖХ. Условия хирального разделения приведены ниже. Более быстрый энантиомер элюировали при времени удерживания 2,6 мин с получением G24b-a. Более медленный энантиомер элюировали при времени удерживания 3,8 мин с получением G24b-b.

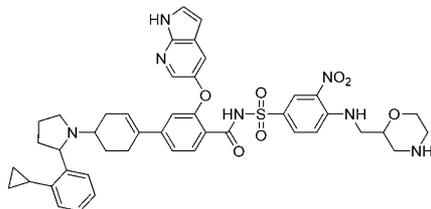
Колонка	CHIRAL ART Cellulose-SB
Размер колонки	2 см × 25 см, 5 мкм
Иньекция	1,0 мл
Подвижная фаза	МТБЭ:EtOH (0,2% МСК) = 50:50
Скорость потока	95 мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	25 °C
Раствор образца	28 мг/мл в EtOH:ДХМ = 3:1
Оборудование для преп-ВЭЖХ	Prep-HPLC-YMC

Пример G24b-a: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 12,38-12,06 (m, 0,5H), 11,64 (s, 1H), 9,47-9,10 (m, 0,5H), 8,65-8,28 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,82-7,67 (m, 1H), 7,67-7,35 (m, 4H), 7,35-6,82 (m, 5H), 6,73 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,41-5,04 (m, 0,5H), 4,41-4,27 (m, 0,5H), 4,24 (s, 1H), 3,78-3,32 (m, 2H), 3,27-3,11 (m, 3H), 2,67-2,54 (m, 1H), 2,33-1,86 (m, 7H), 1,81-1,46 (m, 8H), 1,39-1,28 (m, 2H), 1,19-1,02 (m, 5H),

0,99-0,79 (m, 2H), 0,76-0,42 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 844,8.

Пример G24b-b: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 12,48-11,94 (m, 0,5H), 11,64 (s, 1H), 9,74-9,13 (m, 0,5H), 8,60-8,27 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,85-6,79 (m, 10H), 6,73 (s, 1H), 6,46-6,27 (m, 1H), 6,04-5,91 (m, 1H), 5,37-4,75 (m, 0,5H), 4,54-4,29 (m, 0,5H), 4,24 (s, 1H), 3,69-3,33 (m, 2H), 3,27-3,01 (m, 3H), 2,75-2,50 (m, 2H), 2,45-1,89 (m, 7H), 1,87-1,46 (m, 7H), 1,38-1,26 (m, 2H), 1,19-0,97 (m, 5H), 0,97-0,78 (m, 2H), 0,76-0,44 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 844,8.

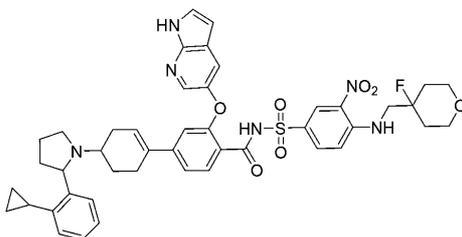
Пример G27: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((4-((морфолин-2-илметил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 4-((морфолин-2-илметил)амино)-3-нитробензолсульфонамида и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 11,57 (s, 1H), 8,45-8,28 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,70-7,61 (m, 1H), 7,57-7,44 (m, 2H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 2H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,95-6,83 (m, 2H), 6,77-6,69 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,00-5,78 (m, 1H), 4,32-4,20 (m, 1H), 4,00-3,86 (m, 2H), 3,78-3,67 (m, 1H), 3,58-3,48 (m, 1H), 3,24-3,14 (m, 3H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,93-2,86 (m, 1H), 2,81-2,71 (m, 1H), 2,65-2,52 (m, 2H), 2,31-2,11 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,82-1,65 (m, 2H), 1,58-1,41 (m, 3H), 0,85-0,42 (m, 7H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 818,8.

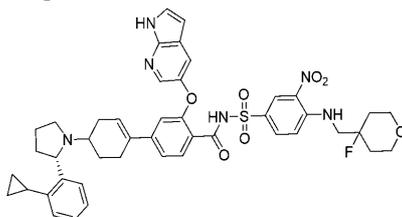
Пример G30: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((4-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 4-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 12,20 (br, 1H), 11,60 (s, 1H), 8,46 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,84-7,65 (m, 1H), 7,60-7,36 (m, 3H), 7,35-6,82 (m, 5H), 6,73 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,06-5,74 (m, 1H), 5,40-4,85 (m, 1H), 4,42-4,14 (m, 1H), 3,79-3,60 (m, 4H), 3,60-3,47 (m, 2H), 3,46-3,30 (m, 5H), 3,21-2,85 (m, 2H), 2,34-1,91 (m, 5H), 1,90-1,63 (m, 5H), 1,47-1,23 (m, 1H), 1,01-0,79 (m, 1H), 0,76-0,44 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 819,1.

Пример G30-S: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-N-((4-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 4-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 834,8.

Два энантиомера G30-a (более быстрый изомер) и G30-b (более медленный изомер) G30-S разделя-

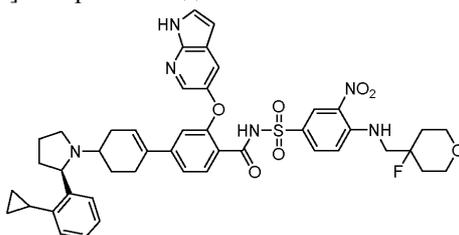
ли посредством хиральной препаративной ВЭЖХ. Условия хирального разделения приведены ниже. Более быстрый энантиомер элюировали при времени удерживания 3,6 мин с получением G30-a. Более медленный энантиомер элюировали при времени удерживания 5,5 мин с получением G30-b.

Колонка	CHIRAL ART Cellulose-SB
Размер колонки	2 см × 25 см, 5 мкм
Инъекция	1,5 мл
Подвижная фаза	МТБЭ:EtOH (0,1% МСК) = 50:50
Скорость потока	20мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	25 °С
Раствор образца	7 мг/мл в EtOH:ДХМ = 3:1
Оборудование для преп-ВЭЖХ	Prep-Gilson-HPLC

Пример G30-a: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,57 (br, 1H), 11,61 (s, 1H), 8,65-8,24 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,85-7,64 (m, 1H), 7,64-7,31 (m, 4H), 7,31-6,81 (m, 5H), 6,72 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,43-5,01 (m, 0,3H), 4,48-4,16 (m, 1H), 4,01-3,59 (m, 4H), 3,59-3,45 (m, 2H), 3,32-2,95 (m, 2H), 2,48-1,88 (m, 8H), 1,88-1,23 (m, 8H), 1,00-0,79 (m, 2H), 0,75-0,41 (m, 2H), $[\text{M}+1]^+$ 834,8.

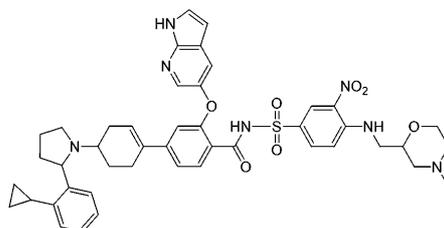
Пример G30-b: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,51-12,04 (m, 0,4H), 11,62 (s, 1H), 10,39-9,96 (m, 0,4H), 8,62-8,25 (m, 2H), 7,91-7,83 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,60-6,85 (m, 8H), 6,73 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,28-4,89 (m, 0,5H), 4,47-3,98 (m, 0,7H), 3,81-3,61 (m, 4H), 3,59-3,45 (m, 2H), 3,32-2,79 (m, 2H), 2,49-1,95 (m, 2H), 1,94-1,23 (m, 8H), 1,04-0,79 (m, 2H), 0,78-0,42 (m, 2H). (Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 834,8.

Пример G30-R: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-(((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 4-(((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 834,8.

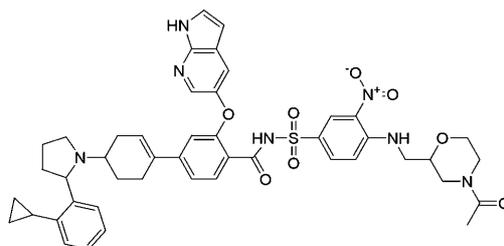
Пример G31: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-(((4-метилморфолин-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 4-(((4-метилморфолин-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,62 (s, 1H), 8,47 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,60-7,34 (m, 4H), 7,29-7,21 (m, 1H), 7,11-7,10 (m, 2H), 6,98-6,89 (m, 2H), 6,73-6,69 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,99-5,80 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,63-3,57 (m, 1H), 3,51-3,44 (m, 2H), 3,12-2,99 (m, 7H), 2,45-2,40 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 4H), 2,02-1,97 (m, 4H), 1,71 (s, 2H), 1,47-1,44 (m, 2H), 1,28 (s, 2H), 0,96-0,84 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 832,8.

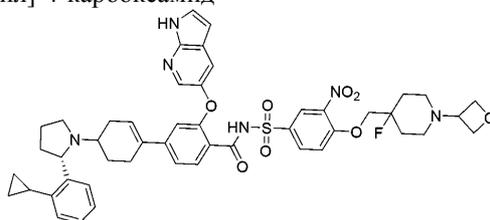
Пример G32: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-(((4-ацетилморфолин-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 4-(((4-ацетилморфолин-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида и 3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,52 (s, 1H), 8,40-8,33 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,72-7,49 (m, 2H), 7,48 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,15-6,81 (m, 5H), 6,72 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,99 (s, 0,5H), 5,79 (s, 0,5H), 4,36-4,25 (m, 2H), 4,14-3,82 (m, 2H), 3,67-3,34 (m, 6H), 3,22-2,98 (m, 1H), 2,72-2,56 (m, 2H), 2,40-2,11 (m, 4H), 2,05-1,90 (m, 6H), 1,78-1,65 (m, 2H), 1,60-1,35 (m, 2H), 0,95-0,81 (m, 2H), 0,71-0,47 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 859,8.

Пример G35-S: 3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-N-((4-((4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)-3-нитрофенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 4-((4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамида и 3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,59 (s, 1H), 10,23-9,66 (m, 1H), (8,18 (s, 1H), 7,98-7,90 (m, 1H), 7,90-7,69 (m, 2H), 7,62-7,42 (m, 2H), 7,42-7,13 (m, 3H), 7,13-6,82 (m, 3H), 6,82-6,68 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,07-5,70 (m, 1H), 5,36-5,01 (m, 1H), 4,55 (t, J=6,5 Гц, 2H), 4,45 (t, J=5,7 Гц, 2H), 4,26 (d, J=20,3 Гц, 2H), 3,94-3,57 (m, 1H), 3,57-3,37 (m, 3H), 3,21-2,87 (m, 1H), 2,72-2,54 (m, 3H), 2,47-1,67 (m, 14H), 1,04-1,34 (m, 1H), 1,02-0,79 (m, 2H), 0,79-0,44 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 890,8.

Два энантиомера G35-a (более быстрый изомер) и G35-b (более медленный изомер) разделяли посредством хиральной препаративной ВЭЖХ. Условия хирального разделения приведены ниже. Более быстрый энантиомер элюировали при времени удерживания 4,6 мин с получением G35-a. Более медленный энантиомер элюировали при времени 6,0 мин с получением G35-b.

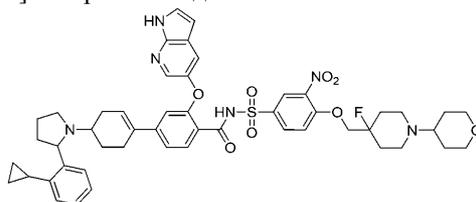
Колонка	CHIRAL ART Cellulose-SB
Размер колонки	2 см × 25 см, 5 мкм
Инъекция	0,5 мл
Подвижная фаза	МТБЭ:MeOH (0,2% МСК) = 70:30
Скорость потока	20 мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	25 °С
Раствор образца	16 мг/мл в MeOH:ДХМ = 3:1
Оборудование преп-ВЭЖХ	Преп-Gilson-HPLC

Пример G35-a: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,60 (s, 1H), 9,44-9,06 (m, 1H), 8,38-8,08 (m, 1H), 8,08-7,76 (m, 2H), 7,76-6,83 (m, 9H), 6,83-6,66 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,94-5,65 (m, 1H), 5,37-5,11 (m, 1H), 4,63-4,51 (m, 2H), 4,51-4,39 (m, 2H), 4,39-4,14 (m, 2H), 3,82-3,63 (m, 1H), 3,63-3,41 (m, 2H), 3,18-2,77 (m, 2H), 2,77-2,55 (m, 3H), 2,42-1,62 (m, 14H), 1,62-1,38 (m, 1H), 0,96-0,84 (m, 2H), 0,80-0,55 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 890,8.

Пример G35-b: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,60 (s, 1H), 9,58-9,27 (m, 1H), 8,29-8,10 (m, 1H), 8,05-7,75 (m, 2H), 7,67-7,53 (m, 1H), 7,53-7,42 (m, 2H), 7,42-7,16 (m, 3H), 7,16-6,86 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,03-5,91 (m, 1H), 5,25-4,99 (m, 1H), 4,60-4,50 (m, 2H), 4,50-4,38 (m, 2H), 4,36-4,18 (m, 2H), 3,74-3,32 (m, 4H), 3,24-2,86 (m, 1H), 2,79-2,53 (m, 3H), 2,46-1,58 (m, 14H), 1,53-1,35 (m, 1H), 1,03-0,88

(m, 2H), 0,77-0,49 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 890,8.

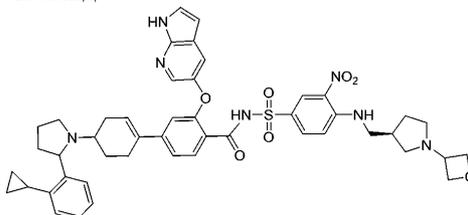
Пример G36: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((4-(4-фтор-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)метокси)-3-нитрофенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 4-((4-фтор-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамида и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,56 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01-7,79 (m, 2H), 7,59-7,39 (m, 3H), 7,39-7,15 (m, 3H), 7,10-7,01 (m, 3H), 6,93-6,83 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,98 (s, 0,5H), 5,79 (s, 0,5H), 4,41-4,25 (m, 3H), 3,98-3,95 (m, 2H), 3,31-3,21 (m, 5H), 3,10-2,85 (m, 3H), 2,28-1,81 (m, 15H), 1,74-1,39 (m, 8H), 0,99-0,79 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 918,8.

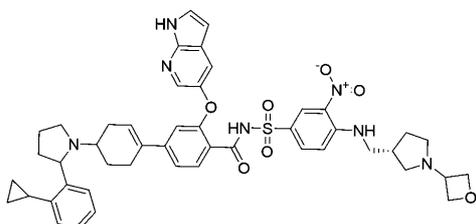
Пример G37: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((R)-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью (R)-3-нитро-4-(((1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)амино)бензолсульфонамида и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,62 (s, 1H), 8,67-8,58 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80-7,52 (m, 2H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,43-7,35 (m, 1H), 7,29-7,01 (m, 3H), 6,99-6,86 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,01-5,76 (m, 1H), 4,65-4,44 (m, 4H), 4,38-4,23 (m, 1H), 3,79-3,63 (m, 1H), 3,24-2,85 (m, 2H), 2,83-2,69 (m, 1H), 2,66-2,54 (m, 6H), 2,29-2,10 (m, 3H), 2,10-1,89 (m, 4H), 1,80-1,67 (m, 3H), 1,61-1,50 (m, 2H), 1,28-1,07 (m, 4H), 0,99-0,81 (m, 3H), 0,80-0,45 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 857,8.

Пример G39: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((S)-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

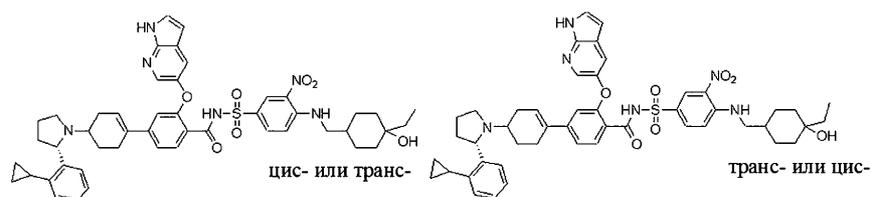


Целевое соединение получали с помощью (S)-3-нитро-4-(((1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)амино)бензолсульфонамида и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,00 (s, 1H), 11,66 (s, 1H), 10,42-9,76 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,55-7,37 (m, 4H), 7,37-7,20 (m, 2H), 7,17-6,91 (m, 4H), 6,74 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,03-5,82 (m, 1H), 5,26-5,06 (m, 1H), 4,62 (s, 5H), 3,50-3,34 (m, 5H), 3,04-2,86 (m, 2H), 2,71-2,60 (m, 3H), 2,33 (s, 2H), 2,04-1,97 (m, 3H), 1,80-1,53 (m, 3H), 1,52-1,38 (m, 1H), 0,98-0,83 (m, 4H), 0,76-0,63 (m, 1H), 0,62-0,51 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 857,8.

Пример G43a и пример G43b: (цис- или транс-)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((4-((4-этил-4-гидроксициклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид/(транс- или цис-)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((4-((4-этил-4-

гидроксициклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



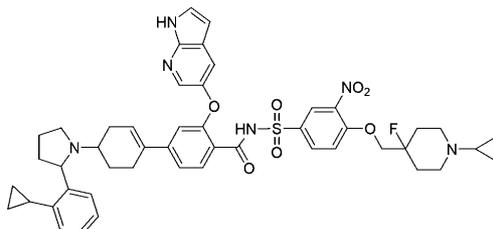
Целевое соединение G43a получали с помощью (цис- или транс)-4-(((4-этил-4-гидроксициклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида (более быстрый пик в ВЭЖХ) и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,43 (br, 0,4H), 11,65 (s, 1H), 8,65-8,26 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,83-7,66 (m, 1H), 7,66-6,80 (m, 9H), 6,08-5,70 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,47-4,93 (m, 0,5H), 4,61-4,08 (m, 0,5H), 3,77 (s, 1H), 3,26-3,14 (m, 2H), 2,40-1,65 (m, 9H), 1,60-1,07 (m, 15H), 1,00-0,76 (m, 6H), 0,73-0,39 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 840,8;

Целевое соединение G43b получали с помощью (транс- или цис)-4-(((4-этил-4-гидроксициклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида (более медленный пик в ВЭЖХ) и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,34 (br, 1H), 11,64 (s, 1H), 8,72-8,23 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,87-6,79 (m, 10H), 6,73 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,10-5,67 (m, 1H), 5,44-4,92 (m, 0,4H), 4,46-4,12 (m, 0,6H), 3,98 (s, 1H), 3,27-3,18 (m, 2H), 2,38-1,83 (m, 7H), 1,82-1,50 (m, 7H), 1,50-1,33 (m, 3H), 1,33-1,15 (m, 4H), 1,15-0,99 (m, 3H), 0,98-0,76 (m, 6H), 0,76-0,41 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 840,8.

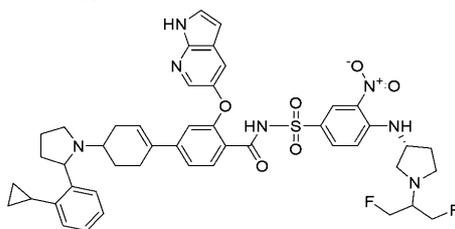
Пример G63: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((1-циклопропил-4-фторпиперидин-4-ил)метокси)-3-нитрофенил)сульфонил)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 4-((1-циклопропил-4-фторпиперидин-4-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамида и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,53 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 9,31 (s, 2H), 8,37-7,68 (m, 3H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,32-7,20 (m, 2H), 7,15-7,07 (m, 2H), 6,75 (d, J=4,5 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,97-5,88 (m, 1H), 5,31-5,22 (m, 1H), 4,38 (d, J=19,7 Гц, 2H), 3,73-3,55 (m, 3H), 2,97 (s, 4H), 2,41 (s, 1H), 2,24-1,95 (m, 8H), 1,90 (s, 1H), 1,66-1,55 (m, 1H), 1,49-1,45 (m, 2H), 1,06 (s, 2H), 0,94 (d, J=8,3 Гц, 2H), 0,87-0,83 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 874,8.

Пример G64: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((4-((R)-1-(1,3-дифторпропан-2-ил)пирролидин-3-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

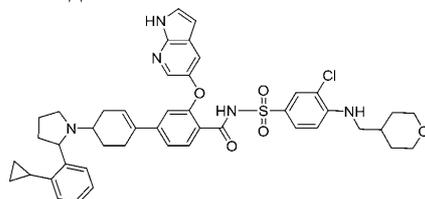


Целевое соединение получали с помощью (R)-4-((1-(1,3-дифторпропан-2-ил)пирролидин-3-ил)амино)-3-нитробензолсульфонамида и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,21 (s, 0,5H), 11,62 (s, 1H), 9,41 (s, 0,5H), 8,46 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,68-7,50 (m, 1H), 7,49-7,39 (m, 3H), 7,24-7,15 (m, 3H), 7,10-6,88 (m, 2H),

6,74 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,99 (s, 0,5H), 5,82 (s, 0,5H), 4,67 (d, J=4,6 Гц, 2H), 4,56 (d, J=4,5 Гц, 2H), 4,17 (s, 1H), 3,09-2,86 (m, 5H), 2,77 (d, J=6,9 Гц, 2H), 2,68 (d, J=6,8 Гц, 2H), 2,35-2,16 (m, 4H), 2,12 -2,05 (m, 3H), 1,77-1,59 (m, 4H), 1,32-1,14 (m, 3H), 0,97-0,80 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 865,8.

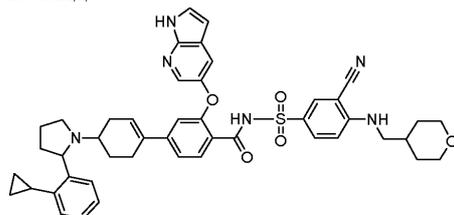
Пример G70: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-хлор-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 3-хлор-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,00 (s, 1H), 11,75 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,76-7,42 (m, 6H), 7,28-6,87 (m, 4H), 6,81-6,65 (m, 2H), 6,43 (s, 2H), 5,97 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,82 (d, J=9,0 Гц, 2H), 3,75-3,61 (m, 1H), 3,29-3,20 (m, 2H), 3,07 (s, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,05-1,95 (m, 3H), 1,81 (s, 1H), 1,71 (s, 1H), 1,57 (d, J=12,3 Гц, 3H), 1,47-1,44 (m, 1H), 1,24 (s, 4H), 1,21-1,13 (m, 2H), 0,99-0,81 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 805,8.

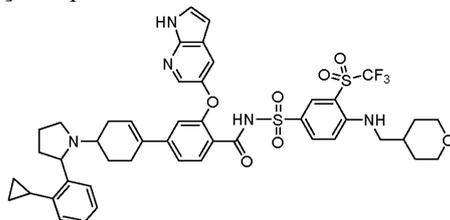
Пример G72: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-циано-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 3-циано-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,08 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,52-7,45 (m, 3H), 7,28-7,04 (m, 4H), 6,95-6,89 (m, 1H), 6,78-6,66 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,33-4,19 (m, 1H), 3,82 (d, J=8,8 Гц, 2H), 3,22-3,19 (m, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,02-1,97 (m, 4H), 1,80-1,71 (m, 4H), 1,56 (d, J=12,6 Гц, 3H), 1,45-1,39 (m, 2H), 1,23-1,15 (m, 5H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 797,2.

Пример G73: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

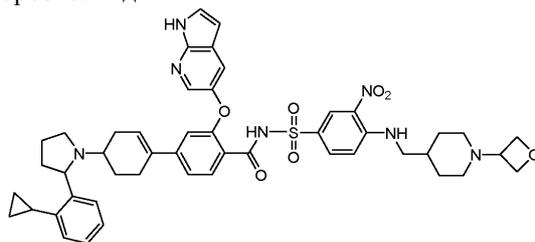


Целевое соединение получали с помощью 4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)бензолсульфонамида и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,30 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,50-7,45 (m, 3H), 7,29 (s, 2H), 7,14-6,96 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,97-5,80 (m, 1H), 5,25-5,11 (m, 1H), 3,83 (d, J=8,5 Гц, 2H), 3,72-3,66 (m, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,23-3,19 (m, 4H), 3,01-2,98 (m, 2H), 2,82-2,75 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,33 (s, 1H), 2,12 (s, 1H), 2,03-1,97 (m, 2H), 1,8-1,721 (m, 2H), 1,53 (d, J=12,2 Гц, 2H), 1,22-1,17 (m, 8H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 904,1.

Пример G75: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-

ил)-N-((3-нитро-4-(((1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 3-нитро-4-(((1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,61 (s, 1H), 9,81-9,27 (m, 1H), 8,56-8,32 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,59-7,17 (m, 4H), 7,16-6,79 (m, 4H), 6,78-6,68 (m, 1H), 6,61-6,50 (m, 3H), 6,34 (s, 1H), 5,99-5,69 (m, 1H), 5,44-5,03 (m, 4H), 4,34-4,16 (m, 1H), 3,31-3,21 (m, 2H), 3,20-2,67 (m, 4H), 2,20-1,85 (m, 7H), 1,85-1,53 (m, 6H), 1,48-1,20 (m, 7H), 0,98-0,82 (m, 2H), 0,70-0,43 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 872,2.

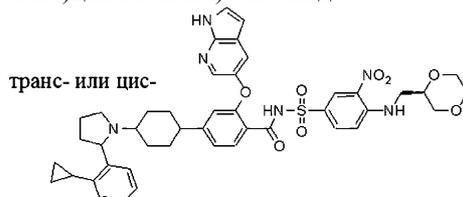
Два энантиомера G75-a (более быстрый изомер) и G75-b (более медленный изомер) 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид разделяли посредством хиральной препаративной ВЭЖХ. Условия хирального разделения приведены ниже. Более быстрый энантиомер элюировали при времени удерживания 1,1 мин с получением G75-a. Более медленный энантиомер элюировали при времени удерживания 1,5 мин с получением G75-b.

Колонка	CHIRAL ART Cellulose-SB
Размер колонки	2 см × 25 см, 5 мкм
Инъекция	1,0 мл
Подвижная фаза	CO ₂ : [EtOH:CAN = 1:1(0.2% МСК)] = 50:50
Скорость потока	40 мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	35 °C
Раствор образца	26,7 мг/мл в MeOH:ДХМ = 3:1
Оборудование для преп-СЖХ	Prep-SFC-80-2

Пример G75-a: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,63 (s, 1H), 8,46 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,78-7,66 (m, 1H), 7,62-7,35 (m, 4H), 7,33-6,60 (m, 7H), 6,34 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,68-4,20 (m, 5H), 3,30-3,14 (m, 3H), 2,90-2,69 (m, 2H), 2,61-2,54 (m, 1H), 2,40-1,82 (m, 10H), 1,80-1,18 (m, 10H), 0,98-0,80 (m, 2H), 0,74-0,44 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 871,8.

Пример G75-b: ¹H ЯМР (CDCl₃-d₆) δ м.д.: 9,45 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,25-7,90 (m, 3H), 7,78-7,38 (m, 3H), 7,18-6,78 (m, 5H), 6,58 (d, J=36,8 Гц, 2H), 5,95 (s, 1H), 4,75-4,54 (m, 4H), 4,42-4,16 (m, 1H), 3,57-3,40 (m, 1H), 3,33-3,05 (m, 3H), 2,89-2,52 (m, 4H), 2,38-2,09 (m, 6H), 1,97-1,79 (m, 8H), 1,50-1,33 (m, 4H), 0,92-0,84 (m, 2H), 0,72-0,50 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 871,8.

Пример G76: (транс- или цис-)-N-((4-(((R)-1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)бензойной кислоты

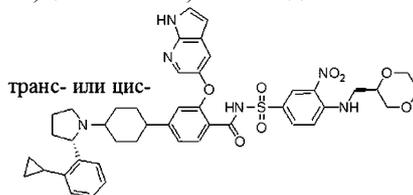


Целевое соединение получали с применением (R)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида и (транс- или цис-)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)бензойной кислоты в соответствии со способом, описанным в примере D2b.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,17 (br, 1H), 11,60 (s, 1H), 8,66-8,10 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,83-

7,18 (m, 6H), 7,18-6,71 (m, 4H), 6,59 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,24-5,06 (m, 1H), 3,83-3,71 (m, 3H), 3,71-3,58 (m, 2H), 3,53-3,39 (m, 3H), 3,22-2,79 (m, 5H), 2,25-1,56 (m, 9H), 1,50-1,26 (m, 4H), 0,96-0,82 (m, 2H), 0,75-0,48 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 821,2.

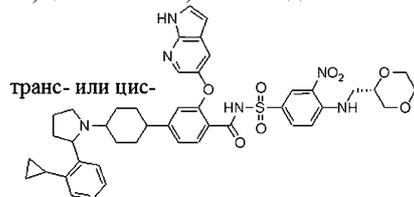
Пример G76-S: (транс- или цис-)N-((4-(((R)-1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)бензамид



Целевое соединение получали с помощью (R)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида и (транс- или цис-)-(S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)бензойной кислоты в соответствии со способом, описанным в примере D2b.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,61 (s, 1H), 8,50-8,35 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,74-7,72 (d, 1H, $J=8,8$), 7,65-7,55 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,30-7,10 (m, 2H), 7,08-6,87 (m, 3H), 6,59 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,82-3,73 (m, 3H), 3,61-3,55 (m, 2H), 3,53-3,40 (m, 3H), 3,33-3,26 (m, 3H), 3,18-3,14 (m, 1H), 2,43-2,26 (m, 2H), 2,10-1,84 (m, 4H), 1,81-1,53 (m, 4H), 1,47-1,07 (m, 5H), 0,98-0,83 (m, 2H), 0,76-0,64 (m, 1H), 0,61-0,50 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 821,2.

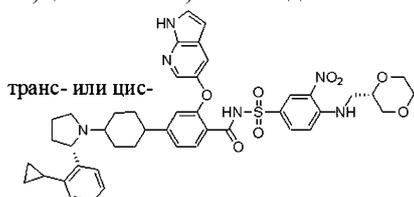
Пример G77: (транс- или цис-)N-((4-(((S)-1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)бензамид



Целевое соединение получали с применением (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида вместо 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида в соответствии со способом, описанным в примере D2b.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,18 (br, 1H), 11,60 (s, 1H), 8,59-8,20 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,87-7,20 (m, 6H), 7,20-6,79 (m, 4H), 6,60 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,32-4,91 (m, 1H), 3,86-3,71 (m, 3H), 3,71-3,54 (m, 2H), 3,54-3,38 (m, 3H), 3,31-2,79 (m, 5H), 2,21-1,54 (m, 9H), 1,53-1,23 (m, 4H), 1,02-0,81 (m, 2H), 0,78-0,40 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 821,2.

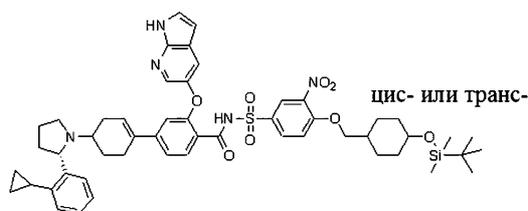
Пример G77-S: (транс- или цис-) N-((4-(((S)-1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)бензамид



Целевое соединение получали с помощью (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида и (транс- или цис-) (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)бензойной кислоты в соответствии со способом, описанным в примере D2b.

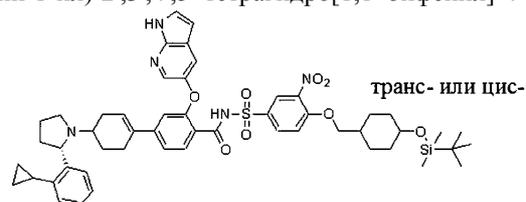
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,19 (br, 1H), 11,61 (s, 1H), 8,61-8,21 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,85-7,63 (m, 2H), 7,62-7,38 (m, 3H), 7,34-6,80 (m, 5H), 6,60 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,23-5,03 (m, 0,5H), 4,49-4,12 (m, 0,5H), 3,84-3,72 (m, 3H), 3,68-3,55 (m, 2H), 3,52-3,40 (m, 2H), 3,32-3,27 (m, 4H), 3,21-2,99 (m, 1H), 2,41-1,11 (m, 14H), 1,03-0,80 (m, 2H), 0,79-0,44 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 821,2.

Пример G80a: (цис- или транс-)3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)метокси)-3-нитрофенил)сульфонил)-4'-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



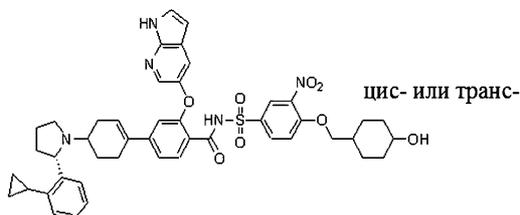
Целевое соединение получали с помощью (цис- или транс)-4-((4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)метокси)-3-нитробензолсульфонамида и 3-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-((*S*)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8. Масс-спектр (ИЭР, *m/e*) $[M+1]^+$ 954,8.

Пример G80b: (транс- или цис-)3-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((4-((4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)метокси)-3-нитрофенил)сульфонил)-4'-((*S*)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью (транс- или цис)-4-((4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)метокси)-3-нитробензолсульфонамида и 3-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-((*S*)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8. Масс-спектр (ИЭР, *m/e*) $[M+1]^+$ 954,8.

После снятия защитных групп трет-бутилдиметил-силанила с G80a, получали пример G81a: (цис- или транс-) 3-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-((*S*)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-*N*-((4-(4-гидроксициклогексил)метокси)-3-нитрофенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид.

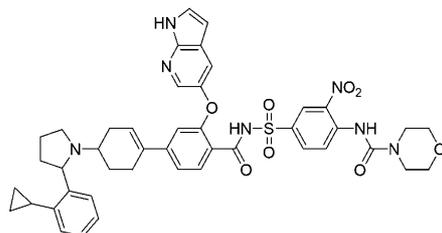


^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,91 (br, 1H), 11,61 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,90-7,64 (m, 2H), 7,64-6,83 (m, 8H), 6,33 (s, 1H), 6,07-5,74 (m, 1H), 5,38-4,95 (m, 0,7H), 4,40-4,14 (m, 1H), 4,04-3,86 (m, 2H), 3,85-3,38 (m, 3H), 3,25-2,84 (m, 1H), 2,46-1,80 (m, 8H), 1,80-1,24 (m, 11H), 1,02-0,79 (m, 2H), 0,78-0,43 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, *m/e*) $[M+1]^+$ 831,8.

После снятия защитных групп трет-бутилдиметил-силанила с G80b, получали пример G81b: (транс- или цис-) 3-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-((*S*)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-*N*-((4-(4-гидроксициклогексил)метокси)-3-нитрофенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,77 (br, 1H), 11,62 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,90-7,75 (m, 1H), 7,75-6,83 (m, 9H), 6,74 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,08-5,09 (m, 1H), 5,42-4,92 (m, 0,7H), 4,61-4,47 (m, 1H), 4,03-3,82 (m, 2H), 3,82-3,35 (m, 3H), 3,23-2,89 (m, 1H), 2,40-1,44 (m, 14H), 1,22-1,00 (m, 5H), 0,98-0,87 (m, 2H), 0,79-0,47 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, *m/e*) $[M+1]^+$ 831,8.

Пример G84: *N*-(4-(*N*-3-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбонил)сульфамоил)-2-нитрофенил)морфолин-4-карбоксамид

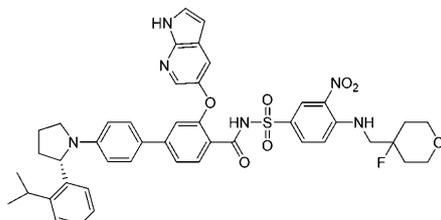


Целевое соединение получали с помощью *N*-(2-нитро-4-сульфамоилфенил)морфолин-4-

карбоксамида и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,48 (s, 1H), 11,67 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,00-7,99 (m, 2H), 7,99-7,78 (m, 2H), 7,49 -7,47 (m, 3H), 7,30 -7,25 (m, 2H), 7,12-7,10 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,02-5,76 (m, 1H), 5,22-5,10 (m, 1H), 3,61-3,52 (m, 4H), 3,47-3,44 (m, 4H), 3,25-3,22 (m, 3H), 2,45-2,04 (m, 8H), 2,02-1,48 (m, 3H), 0,93-0,84 (m, 2H), 0,62-0,55 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 831,8.

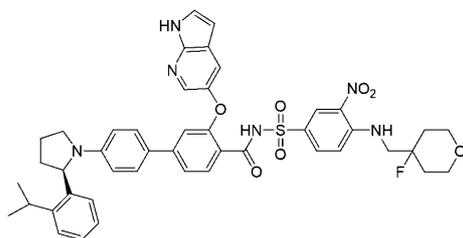
Пример G85- S: (S)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-(((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4'-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере A1 путем замены 2-фенилпирролидина на (S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин и 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида на 4-(((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,17 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,05 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,84 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54-7,51 (m, 2H), 7,37-7,23 (m, 5H), 7,17 (t, J=7,4 Гц, 1H), 6,98 (t, J=7,4 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,82 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,37-6,35 (m, 2H), 4,99 (d, J=7,9 Гц, 1H), 3,79-3,67 (m, 5H), 3,54-3,52 (m, 2H), 3,38-3,29 (m, 2H), 2,06-1,92 (m, 2H), 1,86-1,75 (m, 6H), 1,27-1,23 (m, 6H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 832,8.

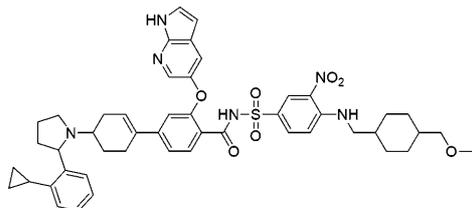
Пример G85-R: (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-(((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4'-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере A1 путем замены 2-фенилпирролидина на (R)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин и 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида на 4-(((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,17 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,62-8,56 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,58-7,50 (m, 3H), 7,35-7,29 (m, 4H), 7,19-7,15 (m, 2H), 7,00-6,97 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,82 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,37-6,35 (m, 3H), 4,99 (d, J=7,7 Гц, 1H), 3,73-3,66 (m, 5H), 3,54-3,48 (m, 2H), 3,38-3,32 (m, 2H), 2,55 (s, 1H), 2,03-1,97 (m, 4H), 1,84-1,75 (m, 3H), 1,47-1,45 (m, 1H), 1,28-1,25 (m, 6H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 832,8.

Пример G86: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-(((4-(метоксиметил)циклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

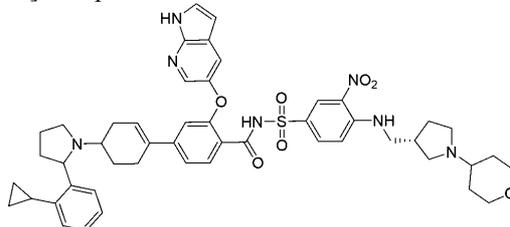


Целевое соединение получали с помощью 4-(((4-(метоксиметил)циклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,23 (br, 1H), 11,64 (s, 1H), 8,50-8,40 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,85-

7,50 (m, 2H), 7,49 -7,44 (m, 3H), 7,40 -7,19 (m, 1H), 7,13-7,05 (m, 2H), 7,01-6,85 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,99 (s, 0,5H), 5,81 (s, 0,5H), 5,30-5,12 (m, 0,5H), 4,30-4,26 (m, 0,5H), 3,33-3,21 (m, 5H), 3,12 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,06-2,90 (m, 2H), 2,29-2,10 (m, 4H), 2,08-1,95 (m, 4H), 1,81-1,67 (m, 6H), 1,58-1,41 (m, 5H), 1,02-0,81 (m, 5H), 0,67-0,50 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 858,9.

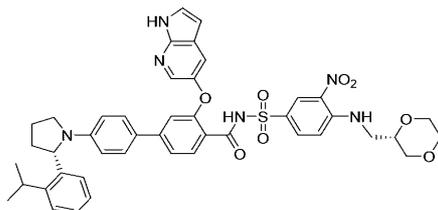
Пример G87: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((S)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пирролидин-3-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью (S)-3-нитро-4-(((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пирролидин-3-ил)метил)амино)бензолсульфонамида и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 11,55 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,64-8,34 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,76-7,53 (m, 2H), 7,52-7,40 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,10-6,96 (m, 3H), 6,90-6,85 (m, 2H), 6,75-6,68 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,04-5,70 (m, 1H) 3,87 (s, 2H), 3,30-3,10 (m, 5H), 3,05-2,83 (m, 3H), 2,27-2,13 (m, 3H), 2,06-1,91 (m, 4H), 1,72 (s, 3H), 1,55-1,36 (m, 5H), 1,33-1,24 (m, 3H), 0,96-0,80 (m, 4H), 0,65 (s, 1H), 0,51 (s, 1H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 885,9.

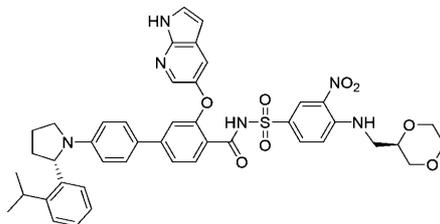
Пример G88-S: N-((4-(((S)-1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере A1 путем замены 2-фенилпирролидина на (S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин и замены 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида на (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 12,17 (s, 1H), 11,68 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,57-7,50 (m, 3H), 7,35-7,30 (m, 4H), 7,20-7,15 (m, 3H), 6,99 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,82 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,37-6,35 (m, 2H), 4,99 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,80-3,75 (m, 3H), 3,73-3,56 (m, 4H), 3,51-3,44 (m, 2H), 3,37-3,28 (m, 2H), 2,43 (s, 1H), 1,91-1,84 (m, 1H), 1,72-1,67 (m, 1H), 1,47-1,44 (m, 2H), 1,23 (s, 6H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 816,8.

Пример G89-S: N-((4-(((R)-1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

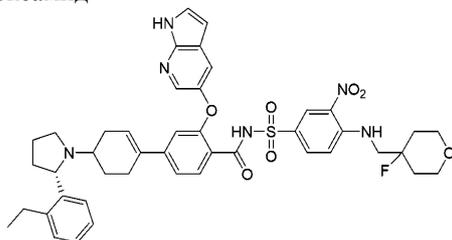


Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере A1 путем замены 2-фенилпирролидина на (S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин и замены 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида на (R)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 12,17 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,59-8,56 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,83 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,57-7,50 (m, 3H), 7,35-7,30 (m, 4H), 7,17-7,10 (m, 3H), 6,98 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,82 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,37-6,35 (m, 2H), 4,99 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,83-3,75 (m, 3H), 3,70-3,58 (m, 4H), 3,53-3,43 (m, 2H), 3,37-3,29 (m, 2H), 2,43-2,40 (m, 1H), 1,90-1,84 (m, 1H), 1,72, -167 (m, 1H), 1,46-1,43 (m, 1H),

1,30-1,23 (m, 7H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 816,8.

Пример G90- S: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-этилфенил)пирролидин-1-ил)-N-(((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 4-(((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-этилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,64 (s, 1H), 8,59-8,15 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,71 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,55-6,90 (m, 8H), 6,75 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,98-5,77 (m, 1H), 3,81-3,61 (m, 4H), 3,59-3,37 (m, 7H), 2,83-2,60 (m, 2H), 2,44-1,93 (m, 7H), 1,88-1,35 (m, 6H), 1,24-1,03 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 822,8.

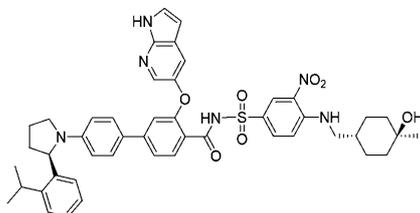
Два энантиомера G90-a (более быстрый изомер) и G90-b (более медленный изомер) разделяли посредством хиральной препаративной ВЭЖХ. Условия хирального разделения приведены ниже. Более быстрый энантиомер элюировали при времени удерживания 3,7 мин с получением G90-a. Более медленный энантиомер элюировали при времени удерживания 5,5 мин с получением G90-b.

Колонка	CHIRAL ART Cellulose-SB
Размер колонки	5 см × 25 см, 5 мкм
Иньекция	3,0 мл
Подвижная фаза	МТБЭ: [MeOH (0,2% МСК)] = 70:30
Скорость потока	95 мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	25 °C
Раствор образца	32 мг/мл в MeOH:ДХМ = 3:1
Оборудование для преп-ВЭЖХ	Prep-HPLC-YMC

Пример G90-a: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,64 (s, 1H), 8,49 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,83-6,86 (m, 10H), 6,72 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 3,87-3,40 (m, 7H), 3,20-2,94 (m, 1H), 2,73-2,59 (m, 2H), 2,43-1,21 (m, 16H), 1,13 (t, $J=7,6$ Гц, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 822,8.

Пример G90-b: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,63 (s, 1H), 8,48 (s, 2H), 7,96 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,76 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,64-7,39 (m, 4H), 7,34-6,97 (m, 5H), 6,72 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,80-3,46 (m, 7H), 2,77-2,55 (m, 3H), 2,45-1,21 (m, 16H), 1,14 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 822,8.

Пример G91-R: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-(((1R,4R)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4'-((R)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

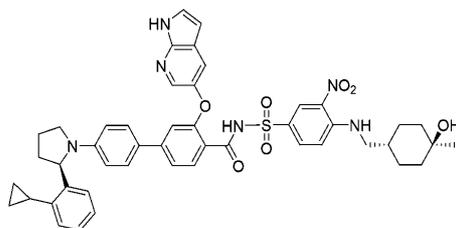


Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере A1, путем замены 2-фенилпирролидина на (R)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин и замены 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид на 4-(((1R,4R)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,15 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61-7,44 (m, 3H), 7,29 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,22 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 7,01 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,91-6,82 (m, 2H), 6,36-6,34 (m, 3H), 4,92 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,70 (s, 1H), 2,83-2,76 (m, 1H), 2,73-2,67 (m, 1H), 2,03-1,97 (m, 5H), 1,69-1,66 (m, 3H), 1,55-1,52 (m, 2H), 1,47-1,43 (m, 1H), 1,32-1,25 (m, 6H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 842,8.

Пример G92-R: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-(((1R,4R)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-

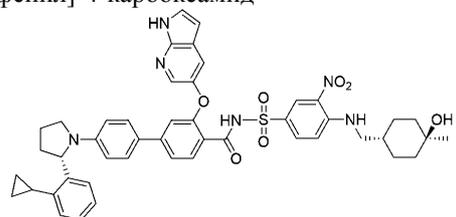
[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере А1, путем замены 2-фенилпирролидина на (R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и замены 3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида на 4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)-амино)-3-нитробензолсульфонамид.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,14 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,65-8,45 (m, 2H), 8,06 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,83 (dd, J=9,2 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,65-7,45 (m, 3H), 7,40-7,22 (m, 3H), 7,17-6,96 (m, 4H), 6,93-6,78 (m, 2H), 6,47-6,27 (m, 3H), 5,20 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,71 (t, J=7,6 Гц, 1H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,29-3,20 (m, 2H), 2,47-2,36 (m, 1H), 2,10-1,79 (m, 4H), 1,73-1,49 (m, 5H), 1,40-1,27 (m, 2H), 1,18-1,06 (m, 5H), 1,04-0,90 (m, 2H), 0,82-0,64 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 840,8.

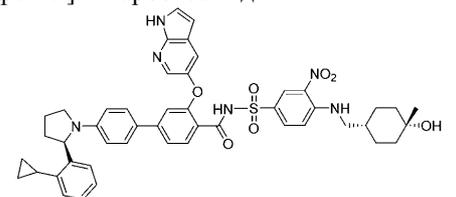
Пример G92-S: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'--((S)-2-(2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-N-((4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере А1, путем замены 2-фенилпирролидина на (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и замены 3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида на 4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,15 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,65-8,42 (m, 2H), 8,07-8,01 (m, 1H), 7,88-7,73 (m, 1H), 7,64-7,43 (m, 3H), 7,39-7,21 (m, 3H), 7,16-6,95 (m, 4H), 6,95-6,76 (m, 2H), 6,44-6,25 (m, 3H), 5,25-5,13 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,76-3,65 (m, 1H), 3,47-3,35 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 2H), 3,18-2,84 (m, 1H), 2,47-2,36 (m, 1H), 2,11-1,77 (m, 4H), 1,74-1,58 (m, 3H), 1,58-1,46 (m, 2H), 1,40-1,27 (m, 2H), 1,16-1,10 (m, 1H), 1,09 (s, 3H), 1,04-0,91 (m, 2H), 0,82-0,65 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 840,8.

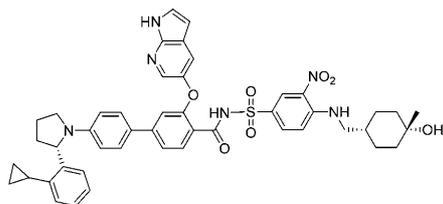
Пример G93-R: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'--((R)-2-(2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-N-((4-(((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере А1, путем замены 2-фенилпирролидина на (R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и замены 3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида на 4-(((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)-амино)-3-нитробензолсульфонамид.

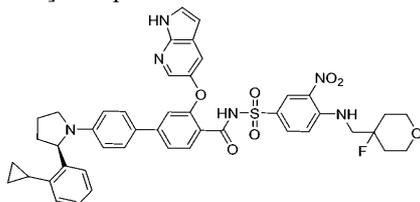
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,14 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,66-8,48 (m, 2H), 8,10-8,01 (m, 1H), 7,88-7,74 (m, 1H), 7,63-7,45 (m, 3H), 7,39-7,23 (m, 3H), 7,14-6,94 (m, 4H), 6,93-6,77 (m, 2H), 6,45-6,24 (m, 3H), 5,26-5,09 (m, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,80-3,63 (m, 1H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,28-3,17 (m, 2H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,12-1,76 (m, 4H), 1,62-1,23 (m, 9H), 1,08 (s, 4H), 1,03-0,90 (m, 2H), 0,81-0,64 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 840,8.

Пример G93-S: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'--((S)-2-(2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-N-((4-(((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере A1, путем замены 2-фенилпирролидина на (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и замены 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида на 4-(((1S,4S)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 840,8.

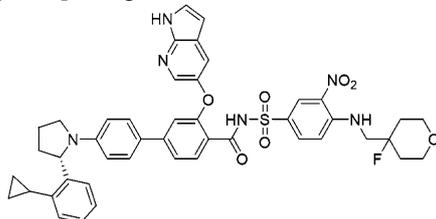
Пример G94-R: (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-(((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенилсульфонил]-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере A1, путем замены 2-фенилпирролидина на (R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и замены 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида на 4-(((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,17 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,84 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,65-7,44 (m, 3H), 7,37-7,22 (m, 4H), 7,14-7,06 (m, 1H), 7,05-6,96 (m, 2H), 6,92-6,81 (m, 2H), 6,45-6,32 (m, 3H), 5,28-5,10 (m, 1H), 3,82-3,68 (m, 5H), 3,63-3,49 (m, 2H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,08-1,70 (m, 8H), 1,09-0,89 (m, 2H), 0,84-0,74 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 830,7.

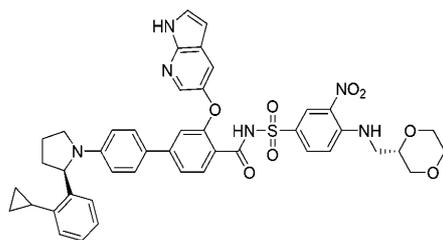
Пример G94-S: (S)-3-(((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-(((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере A1, путем замены 2-фенилпирролидина на (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и замены 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида на 4-(((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,15 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,69-8,58 (m, 1H), 8,58-8,52 (m, 1H), 8,10-7,99 (m, 1H), 7,89-7,77 (m, 1H), 7,63-7,45 (m, 3H), 7,41-7,21 (m, 4H), 7,16-7,05 (m, 1H), 7,05-6,96 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,87-6,80 (m, 1H), 6,44-6,28 (m, 3H), 5,29-5,07 (m, 1H), 3,82-3,65 (m, 5H), 3,59-3,46 (m, 2H), 3,43-3,36 (m, 1H), 2,47-2,34 (m, 1H), 2,14-1,67 (m, 8H), 1,07-0,88 (m, 2H), 0,83-0,63 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 830,8.

Пример G95-R: N-(((S)-1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенилсульфонил)-3-(((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

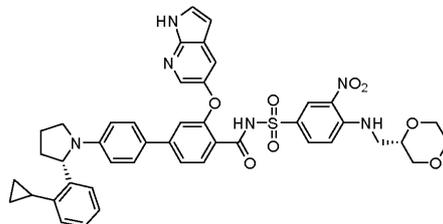


Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере A1, путем замены 2-фенилпирролидина на (R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и замены 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида на (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-

нитробензолсульфонамид.

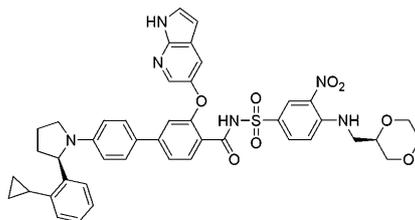
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 12,16 (s, 1H), 11,68 (s, 1H), 8,64-8,49 (m, 2H), 8,10-7,99 (m, 1H), 7,91-7,71 (m, 1H), 7,65-7,41 (m, 3H), 7,41-7,20 (m, 3H), 7,18-7,06 (m, 2H), 7,06-6,95 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,87-6,78 (m, 1H), 6,42-6,27 (m, 3H), 5,32-5,10 (m, 1H), 3,85-3,55 (m, 6H), 3,55-3,43 (m, 2H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,20-2,79 (m, 1H), 2,46-2,33 (m, 1H), 2,19-1,77 (m, 4H), 1,09-0,89 (m, 2H), 0,85-0,61 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, м/е) $[\text{M}+1]^+$ 814,7.

Пример G95-S: N-((4-(((S)-1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере А1, путем замены 2-фенилпирролидина на (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и замены 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида на (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид. Масс-спектр (ИЭР, м/е) $[\text{M}+1]^+$ 814,7.

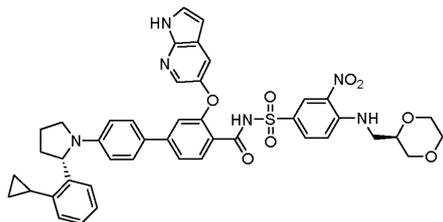
Пример G96-R: N-((4-(((R)-1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере А1, путем замены 2-фенилпирролидина на (R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и замены 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида на (R)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 12,15 (s, 1H), 11,68 (s, 1H), 8,60-8,55 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,84 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,58-7,51 (m, 3H), 7,35-7,30 (m, 3H), 7,15-7,06 (m, 2H), 7,04-6,97 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,86-6,80 (m, 1H), 6,39-6,33 (m, 3H), 5,22-5,10 (m, 1H), 3,82-3,71 (m, 4H), 3,65-3,58 (m, 2H), 3,53-3,45 (m, 2H), 3,38 (s, 1H), 2,06-1,82 (m, 4H), 1,03-0,94 (m, 2H), 0,80-0,75 (m, 1H), 0,75-0,68 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР) м/е $[\text{M}+1]^+$ 814,7.

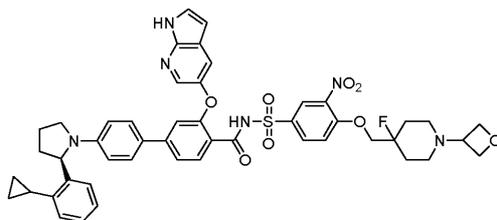
Пример G96-S: N-((4-(((R)-1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере А1, путем замены 2-фенилпирролидина на (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и замены 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида на (R)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 12,32-12,04 (m, 1H), 11,67 (s, 1H), 8,76-8,38 (m, 2H), 8,11-7,96 (m, 1H), 7,91-7,72 (m, 1H), 7,66-7,43 (m, 3H), 7,43-7,21 (m, 3H), 7,21-6,95 (m, 4H), 6,95-6,73 (m, 2H), 6,46-6,23 (m, 3H), 5,26-5,08 (m, 1H), 3,90-3,58 (m, 5H), 3,58-3,34 (m, 6H), 2,44-2,35 (m, 1H), 2,07-1,83 (m, 4H), 1,08-0,90 (m, 2H), 0,83-0,62 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, м/е) $[\text{M}+1]^+$ 814,8.

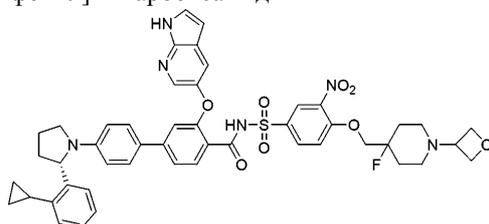
Пример G97-R: (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((4-((4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)-3-нитрофенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере А1, путем замены 2-фенилпирролидина на (R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и замены 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида на 4-((4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид.

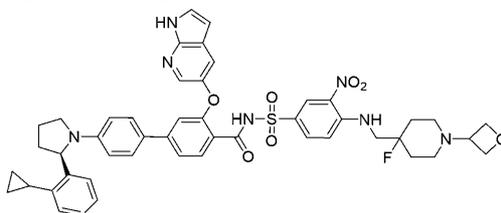
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,43-11,83 (m, 1H), 11,68 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,15-7,95 (m, 2H), 7,65-7,37 (m, 4H), 7,37-7,18 (m, 3H), 7,15-6,94 (m, 3H), 6,94-6,80 (m, 2H), 6,44-6,26 (m, 3H), 5,27-5,11 (m, 1H), 4,66-4,44 (m, 3H), 4,44-4,26 (m, 2H), 3,77-3,67 (m, 1H), 3,46-3,31 (m, 2H), 3,01-2,60 (m, 2H), 2,50-1,69 (m, 12H), 1,07-0,89 (m, 2H), 0,85-0,61 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 886,7.

Пример G97-S: (S)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((4-((4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)-3-нитрофенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере А1, путем замены 2-фенилпирролидина на (S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и замены 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида на 4-((4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 886,7.

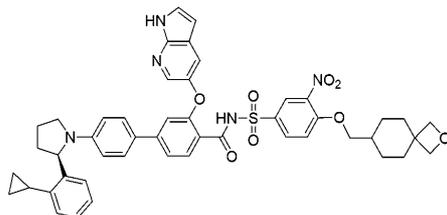
Пример G98: (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((4-((4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере А1, путем замены 2-фенилпирролидина на (R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и замены 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида на 4-(((4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,24-11,87 (m, 1H), 11,68 (s, 1H), 8,70-8,43 (m, 2H), 8,12-7,91 (m, 1H), 7,86-7,75 (m, 1H), 7,62-7,43 (m, 3H), 7,38-7,15 (m, 4H), 7,14-7,04 (m, 1H), 7,04-6,95 (m, 2H), 6,95-6,75 (m, 2H), 6,47-6,28 (m, 2H), 5,30-5,08 (m, 1H), 4,70-4,34 (m, 4H), 3,84-3,61 (m, 3H), 3,61-3,33 (m, 3H), 2,70-2,53 (m, 2H), 2,47-2,35 (m, 1H), 2,16-1,66 (m, 9H), 1,06-0,90 (m, 2H), 0,82-0,63 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 885,7.

Пример G99: (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((2-оксаспиро[3.5]нонан-7-ил)метокси)-3-нитрофенил)сульфонил)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

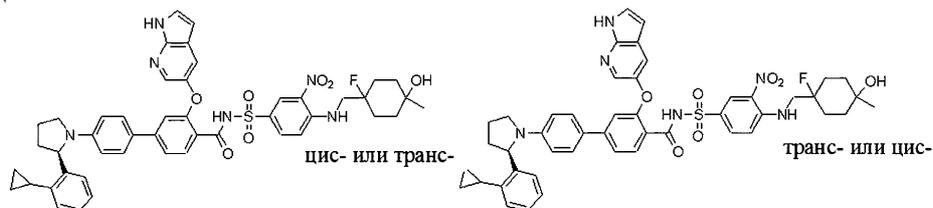


Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере А1, путем замены 2-фенилпирролидина на (R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и замены 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-

пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида на 4-((2-оксаспиро[3.5]нонан-7-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,34 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,12-8,00 (m, 2H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,35-7,26 (m, 3H), 7,12-7,06 (m, 1H), 7,05-6,97 (m, 2H), 6,89 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 6,42-6,31 (m, 3H), 5,25-5,15 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,00-3,91 (m, 2H), 3,77-3,67 (m, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 2,45-2,37 (m, 1H), 2,12-2,01 (m, 3H), 2,00-1,78 (m, 3H), 1,74-1,62 (m, 3H), 1,48-1,38 (m, 2H), 1,10-0,90 (m, 4H), 0,82-0,65 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 853,7.

Пример G100a и пример G100b: (цис- или транс-)(R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-(((1-фтор-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид/(транс- или цис-)(R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-(((1-фтор-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



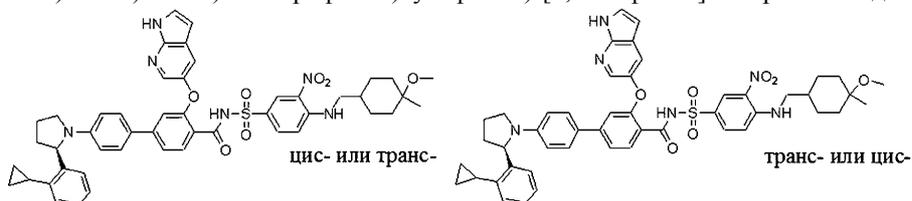
Целевое соединение G100a получали в соответствии со способом, описанным в примере A1, путем замены 2-фенилпирролидина на (R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и замены 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида на (цис- или транс-)-4-(((1-фтор-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид (более быстрый пик в ВЭЖХ).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,14 (s, 1H), 11,54 (s, 1H), 8,50-8,36 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,55 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,50-7,39 (m, 2H), 7,30 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,10 (t, J=6,8 Гц, 1H), 7,06-6,94 (m, 2H), 6,95-6,81 (m, 2H), 6,36 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,31 (s, 1H), 5,20 (d, J=8,2 Гц, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,76-3,53 (m, 3H), 3,43-3,35 (m, 1H), 2,47-2,38 (m, 1H), 2,10-1,79 (m, 8H), 1,71-1,51 (m, 5H), 1,51-1,38 (m, 2H), 1,09-0,93 (m, 2H), 0,91-0,74 (m, 1H), 0,72-0,65 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 858,7.

Целевое соединение G100b получали в соответствии со способом, описанным в примере A1, путем замены 2-фенилпирролидина на (R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида на (транс- или цис-)-4-(((1-фтор-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид (более медленный пик в ВЭЖХ).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,43 (s, 1H), 11,97 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,10 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,63-7,55 (m, 3H), 7,51 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,18-7,08 (m, 2H), 6,70-6,59 (m, 3H), 5,50-5,47 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,02-3,86 (m, 3H), 2,73-2,68 (m, 1H), 2,37-2,22 (m, 3H), 2,16-2,10 (m, 2H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,74 (s, 4H), 1,51 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,30-1,24 (m, 2H), 1,10-1,05 (m, 1H), 1,00-0,93 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 858,7.

Пример G101a и пример G101b: (цис- или транс-)(R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-(((4-метокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид/(транс- или цис-)(R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-(((4-метокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение G101a получали в соответствии со способом, описанным в примере A1, путем замены 2-фенилпирролидина на (R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и замены 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида на (цис- или транс-)-4-(((4-метокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид (более быстрый пик в ВЭЖХ).

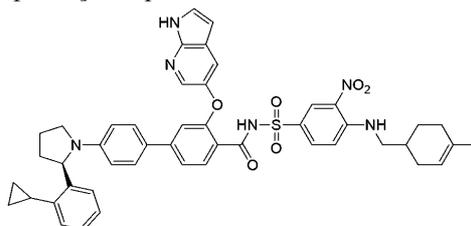
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,14 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,65-8,50 (m, 2H), 8,09-8,01 (m, 1H), 7,87-7,77 (m, 1H), 7,14-7,05 (m, 2H), 7,05-6,96 (m, 2H), 6,93-6,80 (m, 2H), 6,44-6,31 (m, 3H), 5,25-5,08 (m, 1H), 3,83-3,62 (m, 1H), 3,31-3,26 (m, 2H), 3,09 (s, 4H), 3,01-2,85 (m, 1H), 2,17-1,76 (m, 4H), 1,76-1,53 (m, 5H), 1,39-1,29 (m, 2H), 1,27-1,21 (m, 1H), 1,19-1,07 (m, 5H), 1,05-0,92 (m, 2H), 0,81-0,63 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 854,8.

Целевое соединение G101b получали в соответствии со способом, описанным в примере A1, путем

замены 2-фенилпирролидина на (R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида на (транс- или цис-) 4-(((4-метокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид (более медленный пик в ВЭЖХ).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,14 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,63-8,55 (m, 1H), 8,05 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,82 (dd, J=9,3, 2,0 Гц, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,35-7,26 (m, 3H), 7,13-7,06 (m, 2H), 7,04-6,97 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,86-6,82 (m, 1H), 6,40-6,31 (m, 3H), 5,25-5,15 (m, 1H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,26-3,21 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,09-1,80 (m, 5H), 1,78-1,74 (m, 2H), 1,57 (s, OH), 1,49-1,43 (m, 2H), 1,24-1,18 (m, 1H), 1,03 (s, 3H), 1,01-0,92 (m, 2H), 0,79-0,75 (m, 1H), 0,70-0,67 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, м/е) $[\text{M}+1]^+$ 854,8.

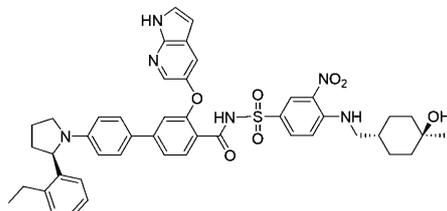
Пример G102: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-(((4-метилциклогекс-3-ен-1-ил)метил)амино)-3-нитрофенилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере А1, путем замены 2-фенилпирролидина на (R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и замены 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида на 4-(((4-метилциклогекс-3-ен-1-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,14 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,61-8,56 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,82 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 3H), 7,14-7,06 (m, 2H), 7,04-6,98 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,86-6,82 (m, 1H), 6,38-6,33 (m, 3H), 5,34 (s, 1H), 5,23-5,18 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 2,45-2,37 (m, 1H), 2,11-1,71 (m, 11H), 1,61 (s, 3H), 1,31-1,22 (m, 1H), 0,99-0,93 (m, 2H), 0,78 (s, 1H), 0,70 (s, 1H). Масс-спектр (ИЭР) м/е $[\text{M}+1]^+$ 822,8.

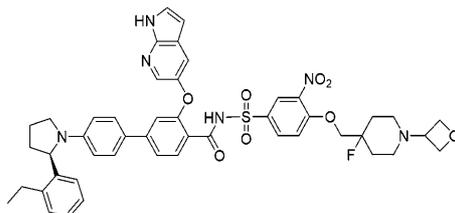
Пример G103: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((R)-2-(2-этилфенил)пирролидин-1-ил)-N-(((4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере А1, путем замены 2-фенилпирролидина на (R)-2-(2-этилфенил)пирролидин и замены 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида на 4-(((4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,15 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61-7,44 (m, 3H), 7,30-7,28 (m, 2H), 7,22- (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 7,01 (t, J=7,2 Гц, 1H), 6,91-6,82 (m, 2H), 6,36-6,34 (m, 3H), 4,92 (d, J=7,7 Гц, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,70 (s, 1H), 2,83-2,76 (m, 1H), 2,71-2,67 (m, 1H), 2,03-1,97 (m, 5H), 1,69-1,66 (m, 3H), 1,55-1,52 (m, 2H), 1,47-1,43 (m, 1H), 1,29-1,26 (m, 6H), Масс-спектр (ИЭР, м/е) $[\text{M}+1]^+$ 828,8.

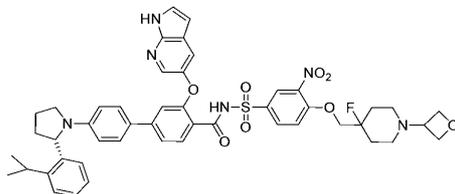
Пример G104: (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2-(2-этилфенил)пирролидин-1-ил)-N-(((4-(4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)-3-нитрофенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере А1, путем замены 2-фенилпирролидина на (R)-2-(2-этилфенил)пирролидин и замены 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида на 4-(((4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,27 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,60-7,47 (m, 3H), 7,43 (s, 1H), 7,32-7,27 (m, 3H), 7,22 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,14 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,01 (t, J=7,2 Гц, 1H), 6,92-6,82 (m, 2H), 6,44-6,30 (m, 3H), 4,92 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4,58-4,50 (m, 4H), 4,39-4,34 (m, 2H), 3,71 (t, J=7,8 Гц, 1H), 3,51 (s, 1H), 2,99 (s, 2H), 2,86-2,64 (m, 4H), 2,02-1,97 (m, 6H), 1,73-1,71 (m, 1H), 1,45 (s, 1H), 1,27-1,24 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 874,7.

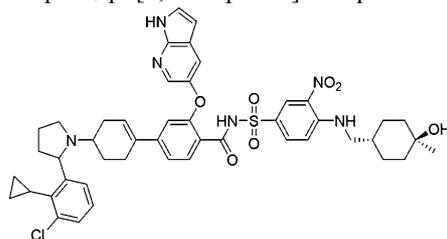
Пример G105: (S)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)-3-нитрофенил)сульфонил)-4'-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере А1, путем замены 2-фенилпирролидина на (S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин и замены 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида на 4-((4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,67 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35-7,29 (m, 5H), 7,17 (t, J=7,4 Гц, 1H), 6,99 (t, J=7,4 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,83 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,37-6,35 (m, 3H), 4,99 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,58-4,51 (m, 4H), 4,38-4,33 (m, 2H), 3,70 (t, J=8,0 Гц, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 2,45-2,48 (m, 1H), 2,03-1,97 (m, 5H), 1,92-1,84 (m, 3H), 1,72-1,68 (m, 1H), 1,47-1,44 (m, 1H), 1,28-1,24 (m, 9H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 888,8.

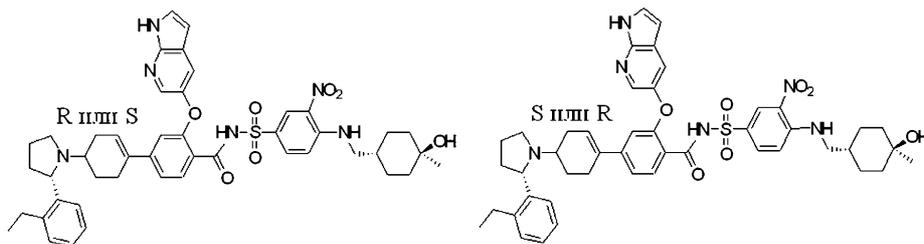
Пример G106: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(3-хлор-2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((4-(((1γ,4γ)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 4-(((1γ,4γ)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(3-хлор-2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,21 (s, 1H), 11,65 (s, 1H), 8,48 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63-7,37 (m, 5H), 7,26-6,89 (m, 4H), 6,72 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,08-5,70 (m, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,30-3,10 (m, 3H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,30-2,10 (m, 5H), 2,09-1,90 (m, 2H), 1,76-1,62 (m, 5H), 1,58-1,47 (m, 3H), 1,41-1,30 (m, 3H), 1,14-1,00 (m, 6H), 0,85 (s, 1H), 0,68 (s, 1H), 0,50 (s, 1H). Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 878,8.

Пример G107-а и пример G107-б: (R или S)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-этилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((4-(((1γ,4γ)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид/(S или R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-этилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((4-(((1γ,4γ)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-этилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((4-(((1γ,4γ)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид получали с помощью 4-(((1γ,4γ)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)-

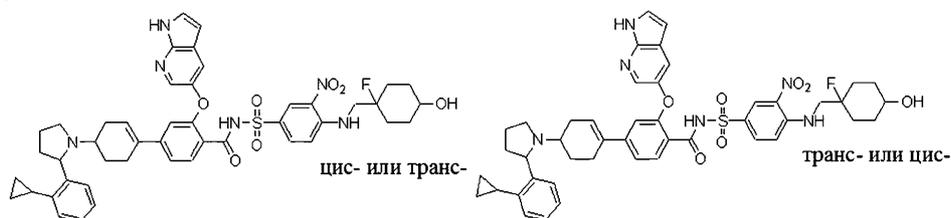
амино)-3-нитробензолсульфонамида и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-этилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8. Два энантиомера G107-а (более быстрый изомер) и G107-б (более медленный изомер) разделяли посредством хиральной препаративной ВЭЖХ. Условия хирального разделения приведены ниже. Более быстрый энантиомер элюировали при времени удерживания 2,5 мин с получением G107-а. Более медленный энантиомер элюировали при времени удерживания 3,6 мин с получением G107-б.

Колонка	CHIRAL ART Cellulose-SB
Размер колонки	2 см × 25 см, 5 мкм
Инъекция	0,5 мл
Подвижная фаза	МТБЭ:EtOH (0,2% МСК) = 50:50
Скорость потока	20 мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	25 °С
Раствор образца	30 мг/мл в EtOH:ДХМ = 3:1
Оборудование для преп-ВЭЖХ	Prep-Gilson-HPLC

Пример G107-а: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,65 (s, 1H), 8,56-8,36 (m, 2H), 7,97 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,61-7,38 (m, 4H), 7,24-6,85 (m, 5H), 6,73 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,23 (t, J=6,0 Гц, 3H), 2,68-2,58 (m, 2H), 2,42-1,83 (m, 8H), 1,79-1,44 (m, 8H), 1,36-1,06 (m, 11H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 832,8.

Пример G107-б: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,64 (s, 1H), 8,57-8,34 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,80-7,66 (m, 1H), 7,61-7,42 (m, 4H), 7,25-6,93 (m, 5H), 6,73 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,28-3,16 (m, 3H), 2,70-2,61 (m, 2H), 2,36-2,04 (m, 6H), 1,85-1,48 (m, 9H), 1,33 (t, J=12,0 Гц, 3H), 1,17-1,07 (m, 9H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 832,9.

Пример G108а и пример G108б: (цис- или транс)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-(((1-фтор-4-гидроксициклогексил)метил)амино)-3-нитрофенилсульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид/(транс- или цис)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-(((1-фтор-4-гидроксициклогексил)метил)амино)-3-нитрофенилсульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



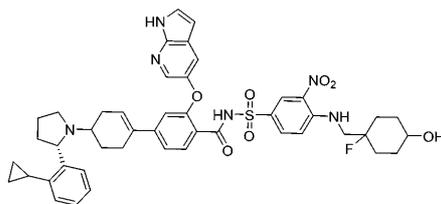
3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-(((1-фтор-4-гидроксициклогексил)метил)амино)-3-нитрофенилсульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид получали с помощью 4-(((1-фтор-4-гидроксициклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8. Два продукта получали после очистки при помощи преп-ВЭЖХ.

Пример G108а представляет собой более быстрый пик,

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,48 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 8,45-8,31 (m, 1H), 8,10-7,95 (m, 2H), 7,69-7,36 (m, 5H), 7,35-7,20 (m, 2H), 7,19-7,04 (m, 2H), 6,80-6,69 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,99-5,88 (m, 1H), 5,30-5,10 (m, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,29-4,20 (m, 2H), 3,71 (s, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,38-2,30 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,04-1,93 (m, 4H), 1,78-1,68 (m, 3H), 1,63-1,55 (m, 2H), 1,48-1,35 (m, 3H), 0,98-0,91 (m, 2H), 0,78-0,68 (m, 1H), 0,61 (s, 1H). Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 849,8.

Пример G108б представляет собой более медленный пик. Масс-спектр (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 849,8.

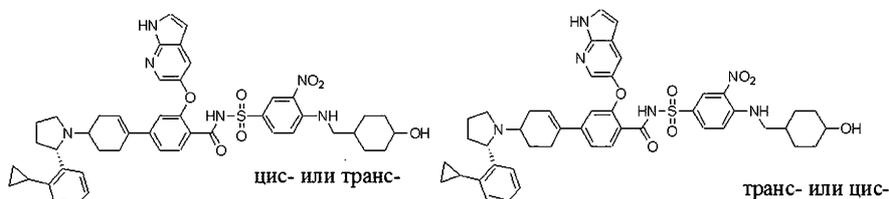
Пример G109: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-(((1-фтор-4-гидроксициклогексил)метил)амино)-3-нитрофенилсульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 4-(((1-фтор-4-гидроксициклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,38-12,19 (m, 0,5H), 11,70 (s, 1H), 10,55-10,05 (m, 0,5H), 8,66-8,43 (m, 2H), 8,11-7,87 (m, 2H), 7,85-7,72 (m, 1H), 7,60-7,39 (m, 3H), 7,37-6,99 (m, 5H), 6,75 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,08-5,77 (m, 1H), 5,27-4,97 (m, 1H), 4,77-4,51 (m, 1H), 3,76-3,54 (m, 4H), 3,22-2,89 (m, 3H), 2,36-1,33 (m, 17H), 1,00-0,87 (m, 2H), 0,79-0,49 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 848,8.

Пример G110a и пример G110b: (цис- или транс)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((4-(((4-гидроксициклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид/(транс- или цис)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((4-(((4-гидроксициклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение G110a получали с помощью (цис- или транс)-4-(((4-гидроксициклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида (более быстрый пик в ВЭЖХ) и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,44 (br, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,66-8,35 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,89-7,70 (m, 2H), 7,61-7,40 (m, 3H), 7,36-6,84 (m, 5H), 6,84-6,66 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,45-6,29 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,07-5,81 (m, 1H), 5,33-5,01 (m, 1H), 4,56-4,41 (m, 1H), 3,82-3,36 (m, 3H), 3,24-3,11 (m, 2H), 3,08-2,86 (m, 1H), 2,33-1,52 (m, 14H), 1,18-0,81 (m, 7H), 0,77-0,50 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 830,8.

Целевое соединение G110b получали с помощью (транс- или цис)-4-(((4-гидроксициклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид (более медленный пик в ВЭЖХ) и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,36 (br, 1H), 11,68 (s, 1H), 8,64-8,37 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,91-7,65 (m, 2H), 7,62-7,38 (m, 3H), 7,37-6,80 (m, 5H), 6,74 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,99-5,73 (m, 1H), 5,38-5,01 (m, 1H), 4,37-4,19 (m, 1H), 3,73-3,37 (m, 3H), 3,27-3,17 (m, 2H), 3,08-2,87 (m, 1H), 2,43-1,33 (m, 19H), 0,99-0,82 (m, 2H), 0,77-0,44 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 840,8.

Два энантиомера G110b-a (более быстрый изомер) и G110b-b (более медленный изомер) G110b разделяли посредством хиральной препаративной ВЭЖХ. Условия хирального разделения приведены ниже. Более быстрый энантиомер элюировали при времени удерживания 2,5 мин с получением G110b-a. Более медленный энантиомер элюировали при времени удерживания 3,8 мин с получением G110b-b.

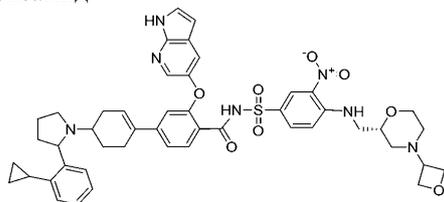
Колонка	CHIRAL ART Cellulose-SB
Размер колонки	2 см × 25 см, 5 мкм
Иньекция	0,5 мл
Подвижная фаза	МТБЭ:EtOH (0,2% МСК) = 50:50
Скорость потока	20мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	25 °C
Раствор образца	36мг/мл в EtOH:ДХМ = 3:1
Оборудование для преп-ВЭЖХ	Prep-Gilson-HPLC

Пример G110b-a: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,60 (br, 1H), 11,61 (s, 1H), 8,40-8,07 (m, 1H),

8,02-7,74 (m, 2H), 7,74-6,83 (m, 9H), 6,83-6,67 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,84-5,69 (m, 1H), 5,37-5,12 (m, 1H), 5,41-5,26 (m, 1H), 4,67-4,44 (m, 1H), 4,06-3,82 (m, 2H), 3,82-3,57 (m, 1H), 3,57-3,41 (m, 1H), 3,22-2,91 (m, 1H), 2,41-1,46 (m, 15H), 1,19-0,79 (m, 8H), 0,79-0,45 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 831,8.

Пример G110b-b: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,66 (br, 1H), 11,61 (s, 1H), 8,32-8,07 (m, 1H), 8,02-7,76 (m, 2H), 7,71-6,84 (m, 9H), 6,74 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,06-5,89 (m, 1H), 5,28-4,91 (m, 1H), 4,63-4,45 (m, 1H), 4,06-3,83 (m, 2H), 3,77-3,56 (m, 1H), 3,55-3,41 (m, 1H), 3,22-2,88 (m, 1H), 2,43-1,52 (m, 16H), 1,19-0,83 (m, 7H), 0,78-0,47 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 831,8.

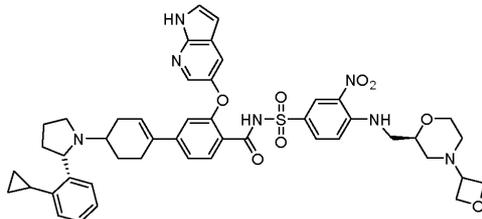
Пример G111: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((S)-4-(оксетан-3-ил)морфолин-2-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью (S)-3-нитро-4-(((4-(оксетан-3-ил)морфолин-2-ил)метил)амино)бензолсульфонамида и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,24 (s, 0,5H), 11,66 (s, 1H), 9,58-9,30 (m, 0,5H), 8,50 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,55-7,39 (m, 3H), 7,33-6,91 (m, 6H), 6,74 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,04-5,80 (m, 1H), 4,60-4,49 (m, 2H), 4,49-4,39 (m, 2H), 3,90-3,67 (m, 3H), 3,59-3,43 (m, 5H), 2,88-2,70 (m, 2H), 2,60-2,50 (m, 2H), 2,07-1,86 (m, 5H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,16-1,07 (m, 2H), 0,99-0,80 (m, 3H), 0,78-0,50 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 873,8.

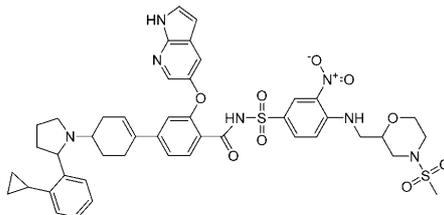
Пример G112: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((R)-4-(оксетан-3-ил)морфолин-2-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью (R)-3-нитро-4-(((4-(оксетан-3-ил)морфолин-2-ил)метил)амино)бензолсульфонамида и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,27-12,13 (m, 1H), 11,63 (s, 1H), 8,53-8,38 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,52-7,40 (m, 3H), 7,35-7,21 (m, 1H), 7,19-7,07 (m, 2H), 7,05-6,83 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,04-5,75 (m, 1H), 4,58-4,50 (m, 2H), 4,48-4,40 (m, 2H), 3,90-3,81 (m, 1H), 3,77-3,69 (m, 1H), 3,62-3,38 (m, 5H), 3,21-3,06 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,63-2,53 (m, 2H), 2,35-2,10 (m, 5H), 2,04-1,91 (m, 3H), 1,84-1,70 (m, 3H), 1,39-1,31 (m, 1H), 0,99-0,72 (m, 3H), 0,72-0,45 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 874,8.

Пример G113: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((4-(((4-(метилсульфонил)морфолин-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

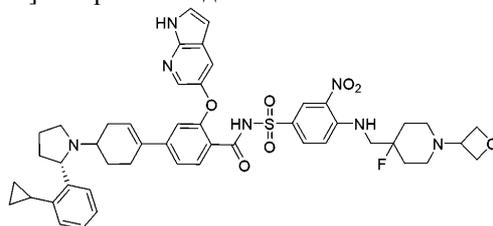


Целевое соединение получали с помощью 4-(((4-(метилсульфонил)морфолин-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,20 (br, 1H), 11,63 (s, 1H), 8,54-8,45 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,81-7,74 (m, 1H), 7,62-7,42 (m, 4H), 7,30-6,95 (m, 5H), 6,74 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,99 (s, 0,5H), 5,83 (s, 0,5H),

3,96 (d, J=12,0 Гц, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,63-3,34 (m, 8H), 2,92 (s, 3H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,74-2,66 (m, 1H), 2,49-2,17 (m, 5H), 2,10-1,42 (m, 7H), 0,99-0,81 (m, 2H), 0,78-0,50 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 895,7.

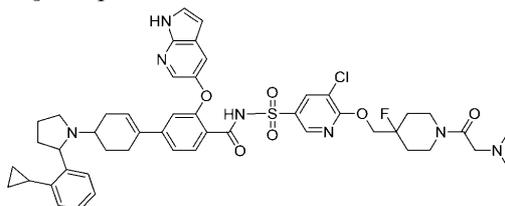
Пример G114: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-(((4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 4-(((4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,63 (s, 1H), 8,58-8,40 (m, 2H) 7,95 (s, 1H), 7,80-7,70 (m, 1H), 7,65-7,36 (m, 4H), 7,34-7,21 (m, 1H), 7,15-7,04 (m, 2H), 6,99-6,85 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,01-5,76 (m, 1H), 4,57-4,47 (m, 2H), 4,46-4,37 (m, 2H), 4,33-4,22 (m, 1H), 3,70-3,57 (m, 3H), 3,51-3,41 (m, 3H), 3,06-2,85 (m, 3H), 2,24-2,13 (m, 2H), 2,05-1,93 (m, 3H), 1,86-1,79 (m, 2H), 1,74-1,65 (m, 2H), 1,21-1,10 (m, 2H), 1,09-1,01 (m, 2H), 0,99-0,90 (m, 2H), 0,89-0,82 (m, 2H), 0,73-0,45 (m, 3H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 889,8.

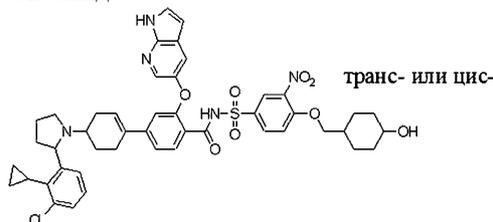
Пример G115: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((5-хлор-6-((1-(диметилглицил)-4-фторпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)сульфонил)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 4-(((4-(метилсульфонил)морфолин-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,54 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99-7,91 (m, 1H), 7,57-7,41 (m, 3H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,16-6,98 (m, 3H), 6,93-6,82 (m, 1H), 6,74-6,72 (m, 1H), 6,34-6,30 (m, 1H), 5,99 (s, 0,5H), 5,79 (s, 0,5H), 4,47 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,31-4,18 (m, 2H), 3,95-3,87 (m, 1H), 3,25-3,11 (m, 4H), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,67-2,51 (m, 2H), 2,26-2,07 (m, 8H), 2,04-1,91 (m, 6H), 1,78-1,64 (m, 4H), 1,55-1,33 (m, 4H), 0,95-0,84 (m, 2H), 0,68-0,45 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 909,7.

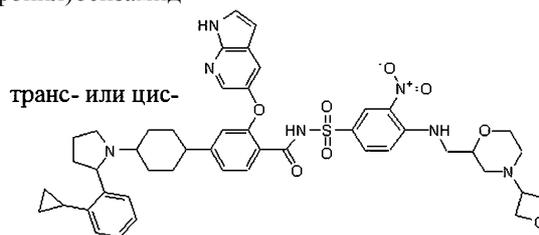
Пример G116: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(3-хлор-2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-(((4-(4-гидроксициклогексил)метокси)-3-нитрофенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью (транс- или цис-)4-(((4-гидроксициклогексил)метокси)-3-нитробензолсульфонамида и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(3-хлор-2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,48 (br, 1H), 11,61 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,54-7,37 (m, 5H), 7,25-7,08 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,79-5,76 (m, 0,5H), 5,32-5,31 (m, 0,5H), 4,53-4,51 (m, 1H), 3,91 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,82-3,41 (m, 1H), 3,25-3,02 (m, 1H), 2,67-2,65 (m, 2H), 2,45-2,08 (m, 5H), 1,99-1,66 (m, 10H), 1,62-1,53 (m, 2H), 1,36-1,07 (m, 6H), 0,60-0,51 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 865,7.

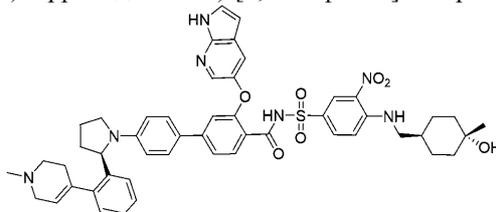
Пример G117: (транс- или цис-)2-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-N-((3-нитро-4-(((4-(оксетан-3-ил)морфолин-2-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид



Целевое соединение получали с помощью 3-нитро-4-(((4-(оксетан-3-ил)морфолин-2-ил)метил)амино)бензолсульфонамида и (транс- или цис-)2-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)циклогексил)бензойной кислоты в соответствии со способом, описанным в примере D1b.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,48 (br, 0,5H), 11,61 (s, 1H), 9,26 (br, 0,5H), 8,18 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,54-7,37 (m, 5H), 7,25-7,08 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,79-5,76 (m, 0,5H), 5,32-5,31 (m, 0,5H), 4,53-4,51 (m, 1H), 3,91 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,82-3,41 (m, 1H), 3,25-3,02 (m, 1H), 2,67-2,65 (m, 2H), 2,45-2,08 (m, 5H), 1,99-1,66 (m, 10H), 1,62-1,53 (m, 2H), 1,36-1,07 (m, 6H), 0,60-0,51 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 865,7.

Пример G118: 3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-N-(((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4'-((R)-2-(2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Стадия 1: (R)-1-(2-(2-бромфенил)пирролидин-1-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-он.

К раствору (R)-2-(2-бромфенил)пирролидина (10 г, 44,22 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли триэтиламин (6,699 г, 66,33 ммоль), затем добавляли (CF₃CO)₂O (10,216 г, 48,65 ммоль) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали. Полученный остаток растворяли в ДХМ (500 мл) и затем промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, соевым раствором. Затем высушивали над Na₂SO₄, органическую фазу концентрировали с получением продукта (14 г) в виде коричневого твердого вещества. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 321,8.

Стадия 2: трет-бутил (R)-4-(2-(1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-2-ил)фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат.

К раствору (R)-1-(2-(2-бромфенил)пирролидин-1-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-она (5 г, 15,52 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляли трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (7,189 г, 23,25 ммоль), Pd(OAc)₂ (348 мг, 1,552 ммоль), трициклогексилфосфин (870 мг, 3,1 ммоль) и K₃PO₄ (11,53 г, 54,32 ммоль). Затем смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь промывали соевым раствором и высушивали над Na₂SO₄. После удаления растворителя полученный остаток очищали посредством хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: ПЭ/ЭА = от 50/1 до 10/1) с получением продукта (3,66 г) в виде масла желтого цвета. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M-55]⁺ 368,8.

Стадия 3: (R)-2,2,2-трифтор-1-(2-(2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)этан-1-он.

К раствору трет-бутил (R)-4-(2-(1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-2-ил)фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (3,66 г, 8,62 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли ТФУ (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После удаления растворителя и ТФУ, остаток растворяли в ДХМ (200 мл) и затем промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄. Раствор ДХМ концентрировали с получением неочищенного продукта (2,66 г) в виде коричневого масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4: (R)-2,2,2-трифтор-1-(2-(2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)этан-1-он.

К раствору (R)-2,2,2-трифтор-1-(2-(2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)этан-1-она (2,66 г, 8,2 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли HCHO (37%, 3,99 г, 49,18 ммоль) и NaBH₃CN (2,058 г, 32,77 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После удаления растворителя, остаток растворяли в ЭА (200 мл), промывали соевым раствором, и затем высу-

шивали над Na_2SO_4 . Раствор ЭА концентрировали с получением неочищенного продукта (2,5 г) в виде желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 338,9.

Стадия 5: (R)-1-метил-4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин.

К раствору (R)-2,2,2-трифтор-1-(2-(2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)этан-1-она (2,5 г, 7,39 ммоль) в MeOH (50 мл) и H_2O (50 мл) добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3,1 г, 73,9 ммоль). После перемешивания при 60°C в течение 3 ч, реакционную смесь экстрагировали ДХМ (200 мл \times 3). Объединенную органическую фазу концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ДХМ/MeOH = 10/1 (добавляли 1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$)) с получением продукта (1,2 г). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 243,0.

Стадия 6: (R)-4-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)фенил)-1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин.

К раствору (R)-1-метил-4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (500 мг, 2,07 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли 1-бром-4-йодбензол (1,165 г, 4,13 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (189 мг, 0,207 ммоль), BINAP (257,5 мг, 0,414 ммоль) и t-BuOK (757,6 мг, 6,21 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . После охлаждения над комнатной температуры, реакционную смесь промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH = 50/1) с получением продукта (508 мг) в качестве желтого масла. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 396,8.

Стадия 7: трет-бутил (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат.

К раствору (R)-4-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)фенил)-1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (508 мг, 1,28 ммоль) и трет-бутил-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(3,3,4,4-тетраметилборолан-1-ил)бензоата (725,3 мг, 1,66 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) и H_2O (5 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{ddpf})\text{Cl}_2$ (93,6 мг, 0,128 ммоль) и Cs_2CO_3 (1248 мг, 3,84 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч под защитой N_2 . После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли ДХМ (200 мл), затем промывали соевым раствором (200 мл \times 2) и высушивали над Na_2SO_4 . После концентрации, осадок очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ДХМ/MeOH = 25/1) с получением продукта (367 мг) в виде желтого твердого вещества. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 626,9.

Стадия 8: (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота.

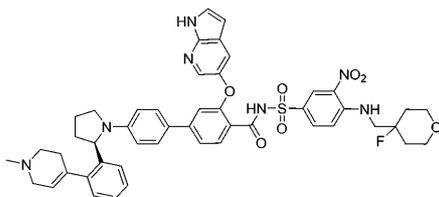
К раствору трет-бутил-(R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (367 мг, 0,585 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли ТФУ (15 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После удаления растворителя и ТФУ, получали неочищенный продукт в виде желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 570,9.

Стадия 9: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-(((1,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенилсульфонил)-4'-(R)-2-(2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида.

К раствору (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (334 мг, 0,585 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли НАТУ (333,5 мг, 0,878 ммоль) и триэтиламин (295 мг, 2,925 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем к смеси добавляли 4-(((1,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид (301,5 мг, 0,878 ммоль) и ДМАП (35,7 мг, 0,293 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , соевым раствором и высушивали над Na_2SO_4 , реакционную смесь концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: MeOH/ДХМ = 1/10) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт в дальнейшем очищали посредством преп-ТСХ (элюент: MeOH/ДХМ = 1/10) с получением целевого продукта (135 мг) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,32 (br, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,71-8,42 (m, 2H), 8,12-7,97 (m, 1H), 7,79-7,71 (m, 1H), 7,62-7,44 (m, 3H), 7,38-6,94 (m, 8H), 6,90 (s, 1H), 6,44-6,25 (m, 3H), 5,86-5,60 (m, 1H), 5,00-4,79 (m, 1H), 4,32-4,17 (m, 1H), 3,9-3,43 (m, 3H), 3,43-3,34 (m, 2H), 3,28-3,20 (m, 2H), 2,95-2,72 (m, 5H), 2,42-2,31 (m, 2H), 2,06-1,93 (m, 2H), 1,80-1,48 (m, 6H), 1,38-1,26 (m, 2H), 1,17-1,04 (m, 5H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 896,8.

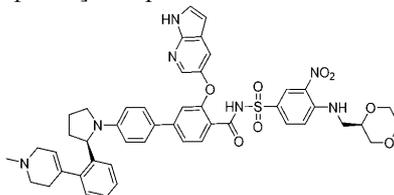
Пример G119: (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-(((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенилсульфонил)-4'-(2-(2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере G118, путем замены 4-(((1*R*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 4-(((4-фтортетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д.: 12,31 (br, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,69-8,46 (m, 2H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,88-7,74 (m, 1H), 7,61-7,42 (m, 3H), 7,39-7,06 (m, 7H), 7,06-6,94 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,47-6,27 (m, 3H), 5,71 (s, 1H), 4,96-4,81 (m, 1H), 3,98-3,62 (m, 7H), 3,63-3,34 (m, 5H), 3,06-2,58 (m, 5H), 2,44-2,30 (m, 1H), 2,06-1,92 (m, 2H), 1,88-1,67 (m, 5H), Масс-спектр (ИЭР, м/е) [M+1]⁺ 885,8.

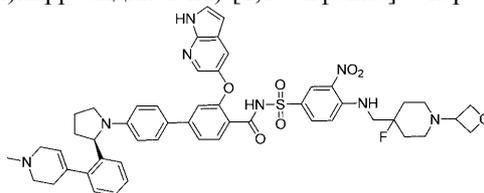
Пример G120: N-((4-(((*R*)-1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-3-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-((*R*)-2-(2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере G118, путем замены 4-(((1*R*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на (*R*)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ м.д.: 12,18 (br, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,04 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,82 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,56-7,51 (m, 3H), 7,34-7,28 (m, 3H), 7,26-7,07 (m, 4H), 7,00 (d, J=7,3 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,41-6,32 (m, 3H), 5,70 (s, 1H), 4,88 (d, J=7,0 Гц, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,84-3,70 (m, 6H), 3,65-3,61 (m, 4H), 3,53-3,42 (m, 4H), 2,88 (s, 4H), 2,38-2,31 (m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,79-1,71 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, м/е) [M+1]⁺ 869,8.

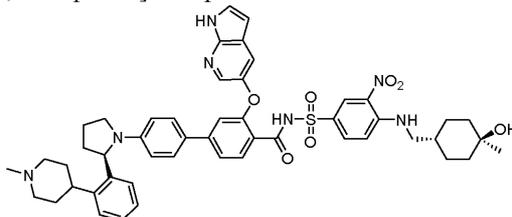
Пример G121: (*R*)-3-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-(((4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4'-((2-(2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере G118, путем замены 4-(((1*R*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида на 4-(((4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ м.д.: 11,56 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,52-8,24 (m, 2H), 8,01-7,89 (m, 1H), 7,76-7,63 (m, 1H), 7,62-7,49 (m, 1H), 7,48-7,33 (m, 2H), 7,33-7,09 (m, 6H), 7,09-6,94 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,43-6,20 (m, 3H), 5,70 (s, 1H), 4,91-4,76 (m, 1H), 4,59-4,47 (m, 2H), 4,46-4,36 (m, 2H), 3,81-3,51 (m, 5H), 3,48-3,34 (m, 4H), 3,30-2,87 (m, 3H), 2,82-2,68 (m, 3H), 2,68-2,59 (m, 2H), 2,41-2,28 (m, 1H), 2,06-1,91 (m, 4H), 1,88-1,66 (m, 5H). Масс-спектр (ИЭР, м/е) [M+1]⁺ 941,2.

Пример G122: 3-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-(((1*R*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4'-((*R*)-2-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

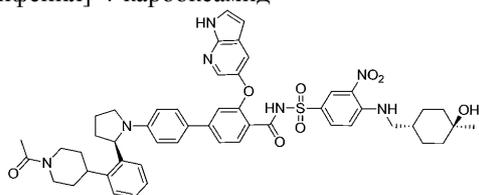


Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере A100. К раствору (*R*)-3-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4'-((*R*)-2-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (400 мг, 0,69 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляли НАТУ (393 мг, 0,69

ммоль) и триэтиламина (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем 4-(((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид (478 мг, 1,40 ммоль) и ДМАП (171 мг, 1,40 ммоль) добавляли в реактор и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь промывали насыщенным водным NaHCO_3 , соевым раствором и высушивали над безводным Na_2SO_4 , затем концентрировали. Остаток очищали посредством преп-ВЭЖХ с получением примера G122 (400 мг).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,54 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,40 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,30 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,96 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,66 (dd, $J=9,2, 1,7$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,41 (t, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,26-7,19 (m, 6H), 7,04 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,90 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 6,82 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,36 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,31-6,27 (m, 1H), 5,00 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,79-3,64 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 3H), 3,25-3,15 (m, 3H), 3,05 (s, 1H), 2,81-2,70 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,46-2,36 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 5H), 1,82-1,48 (m, 8 H), 1,37-1,31 (m, 2H), 1,17-1,12 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 897,9.

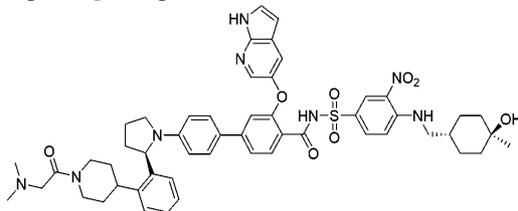
Пример G123: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((R)-2-(2-(1-ацетилпиперидин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-(((4-(((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере G122, путем замены (R)-1-метил-4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)пиперидина на (R)-1-(4-(2-(пирролидин-2-ил)фенил)пиперидин-1-ил)этан-1-он.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,14 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,57-8,55 (m, 2H), 8,05 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,83 (d, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,36-7,30 (m, 4H), 7,17-7,08 (m, 2H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,86-6,8 (m, 1H), 6,38-6,36 (m, 3H), 5,06 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,39-3,38 (m, 1H), 3,26-3,23 (m, 3H), 3,18-3,16 (m, 2H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,97 (s, 1H), 1,86 (s, 2H), 1,69-1,65 (m, 4H), 1,56-1,53 (m, 2H), 1,33-1,30 (m, 2H), 1,15-1,00 (m, 5H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[\text{M}+1]^+$ 925,8.

Пример G124: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((R)-2-(2-(1-(диметилглицил)пиперидин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-(((4-(((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Стадия 1: (R)-4-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)фенил)пиперидин.

Смесь (R)-трет-бутил 4-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (1 г, 2,1 ммоль) в HCl (4 M в ЭА, 20 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Осадок отфильтровывали и высушивали с получением (R)-4-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)фенил)пиперидина (600 мг, соль HCl) в виде грязно-белого твердого вещества. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 387,8.

Стадия 2: (R)-1-(4-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этанон.

К раствору 2-(диметиламино)уксусной кислоты (175 мг, 1,7 ммоль) и ТЭА (424 мг, 4,2 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли НАТУ (646 мг, 1,7 ммоль) при 0°C, и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем добавляли (R)-4-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)фенил)пиперидин (600 мг, 1,4 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. ЖХ/МС показала завершение реакции. Смесь промывали водой (10 мл), соевым раствором (10 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением 900 мг неочищенного продукта, который очищали посредством преп-ВЭЖХ с получением (R)-1-(4-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этанона (453 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д.: 7,28 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,22-7,10 (m, 3H), 7,08-7,03 (m, 1H), 7,01-6,97 (m, 1H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,30 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 5,03-4,97 (m, 1H), 5,00 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 4,69 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 4,17 (d, $J=12,6$ Гц, 1H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,46-3,35 (m, 2H), 3,23 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 2,84-2,73 (m, 1H), 2,59-2,48 (m, 1H), 2,39 (s, 6H), 2,08-1,92 (m, 1H), 2,08-1,92 (m, 3H), 1,85-1,75 (m, 3H), 1,74-1,58 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 470,1.

Стадия 3: трет-бутил (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(1-(диметилглицил)пиперидин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат.

К раствору (R)-1-(4-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этанона (200 мг, 0,425 ммоль) в 1,4-диоксане (200 мл) и H₂O (2 мл) добавляли трет-бутил 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (203,8 мг, 0,468 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (62 мг, 0,085 ммоль) и Cs₂CO₃ (414,4 мг, 1,275 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи под действием азота. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли ДХМ (100 мл), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ДХМ/MeOH = от 20/1 до 10/1) с получением продукта (130 мг, выход: 43,7%). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 699,9.

Стадия 4: (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(1-(диметилглицил)пиперидин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота.

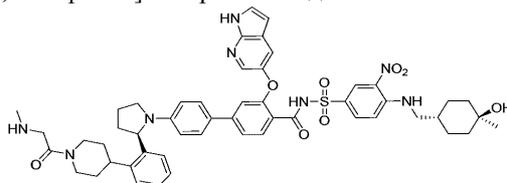
К раствору трет-бутил 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (130 мг, 0,186 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который применяли непосредственно на следующей стадии. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 643,8.

Стадия 5: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((R)-2-(2-(1-(диметилглицил)пиперидин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((4-(((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид.

К раствору (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-(1-(диметилглицил)пиперидин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в ДХМ (20 мл) добавляли НАТУ (106 мг, 0,279 ммоль) и ТЭА (94 мг, 0,930 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем к смеси добавляли 4-(((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид (127,7 мг, 0,37 ммоль) и ДМАП (22,7 мг, 0,186 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли ДХМ (100 мл) и затем промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, выпаривали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством преп-ВЭЖХ с получением целевого соединения G124 (18 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,56 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,46-8,34 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,76-7,49 (m, 2H), 7,45-7,12 (m, 7H), 7,08-6,98 (m, 1H), 6,96-6,77 (m, 3H), 6,44-6,19 (m, 3H), 5,18-4,96 (m, 1H), 4,66-4,42 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,10-3,78 (m, 3H), 3,79-3,62 (m, 1H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,30-3,03 (m, 5H), 2,89-2,58 (m, 7H), 2,07-1,82 (m, 4H), 1,77-1,59 (m, 6H), 1,57-1,48 (m, 2H), 1,40-1,29 (m, 2H), 1,16-1,044 (m, 5H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 968,9.

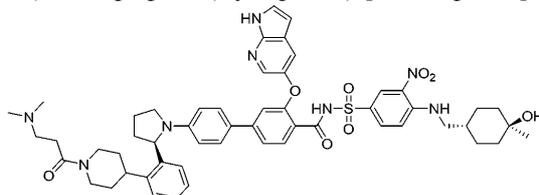
Пример G125: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-(((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4'-((R)-2-(2-(1-(метилглицил)пиперидин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере G124, с помощью трет-бутил-(R)-2-(4-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил(метил)карбамата.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,53 (s, 1H), 8,43-8,23 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,68-7,51 (m, 2H), 7,45-7,14 (m, 7H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,96-6,85 (m, 2H), 6,85-6,74 (m, 1H), 6,70-6,51 (m, 1H), 6,43-6,33 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,38-5,25 (m, 1H), 5,13-5,01 (m, 1H), 4,60-4,48 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,94-3,69 (m, 3H), 3,64-3,53 (m, 1H), 3,43-3,38 (m, 1H), 3,26-3,17 (m, 3H), 3,07-2,76 (m, 5H), 2,04-1,92 (m, 5H), 1,76-1,59 (m, 6H), 1,56-1,43 (m, 4H), 1,13-1,03 (m, 5H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 954,9.

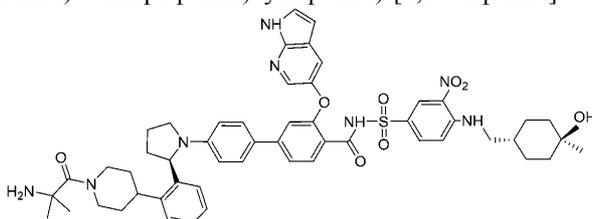
Пример G126: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((R)-2-(2-(1-(3-(диметиламино)пропаноил)пиперидин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((4-(((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере G124, начиная с (R)-1-(4-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-3-(диметиламино)пропан-1-она.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,56 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,52-8,21 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,72-7,61 (m, 1H), 7,61-7,48 (m, 1H), 7,47-7,09 (m, 7H), 7,08-6,96 (m, 1H), 6,96-6,74 (m, 3H), 6,45-6,22 (m, 3H), 5,15-4,91 (m, 1H), 4,68-4,49 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,02-3,87 (m, 1H), 3,80-3,66 (m, 1H), 3,46-3,36 (m, 1H), 3,29-3,10 (m, 6H), 2,89-2,79 (m, 2H), 2,79-2,72 (m, 6H), 2,71-2,64 (m, 1H), 2,05-1,84 (m, 3H), 1,81-1,40 (m, 10H), 1,40-1,27 (m, 3H), 1,16-1,01 (m, 5H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 982,9.

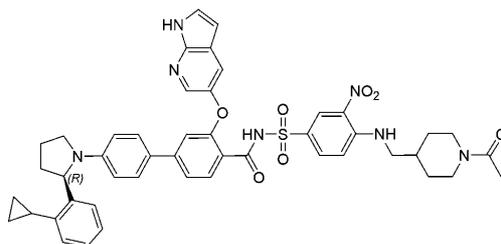
Пример G127: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((R)-2-(2-(1-(2-амино-2-метилпропаноил)пиперидин-4-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-N-((4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере G124, начиная с трет-бутил (R)-(1-(4-(2-(1-(4-бромфенил)пирролидин-2-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)(трет-бутоксикарбонил)карбамата.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,56 (s, 1H), 8,48-8,26 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,80-7,62 (m, 1H), 7,62-7,49 (m, 1H), 7,48-7,13 (m, 8H), 7,08-6,99 (m, 1H), 6,94-6,83 (m, 2H), 6,42-6,25 (m, 3H), 5,11-5,02 (m, 1H), 4,45-4,32 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,77-3,68 (m, 1H), 3,61-3,53 (m, 1H), 3,52-3,49 (m, 1H), 3,43-3,37 (m, 1H), 3,25-3,17 (m, 2H), 2,03-1,89 (m, 10H), 1,70-1,43 (m, 15H), 1,14-1,05 (m, 5H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 968,9.

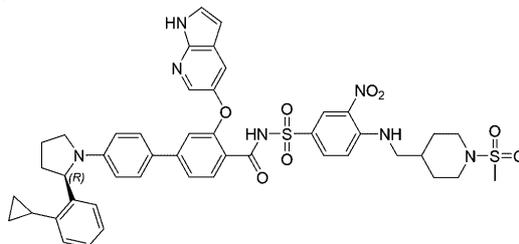
Пример G128: (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-(((1-ацетилпиперидин-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере A1, путем замены 2-фенилпирролидина на (R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и замены 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида на 4-(((1-ацетилпиперидин-4-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,16 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,83 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,58-7,51 (m, 3H), 7,35-7,28 (m, 3H), 7,14-7,04 (m, 4H), 6,90 (s, 1H), 6,85 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,42-6,32 (m, 3H), 5,21 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,38 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,85-3,71 (m, 2H), 3,33-3,31 (m, 2H), 2,92-2,88 (m, 1H), 2,49-2,40 (m, 2H), 2,08-1,65 (m, 11H), 1,12-0,94 (m, 4H), 0,75-0,71 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 853,8.

Пример G129: (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((4-(((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

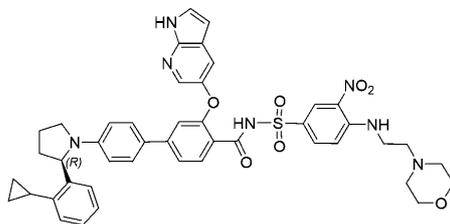


Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере A1, путем замены 2-фенилпирролидина на (R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и замены 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида на 4-(((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,16 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,83 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,58-7,51 (m, 3H), 7,34-7,28 (m, 3H), 7,14-7,04 (m, 4H), 6,90 (s, 1H), 6,85 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,42-6,32 (m, 3H), 5,21 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,75-3,45 (m, 4H), 3,03-3,01 (m, 1H), 2,83 (s, 1H), 2,68-2,62

(m, 2H), 2,49-2,40 (m, 1H), 2,08-1,65 (m, 10H), 1,32-1,26 (m, 2H), 1,05-0,91 (m, 2H), 0,79-0,66 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 889,8.

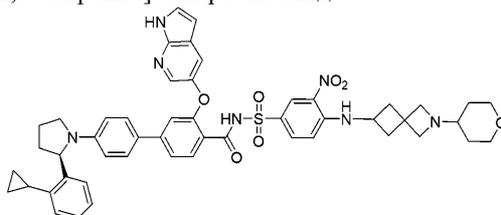
Пример G130: (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((4-((2-морфолиноэтил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере A1, путем замены 2-фенилпирролидина на (R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и замены 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида на 4-((2-морфолиноэтил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,01 (br, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,80-8,65 (m, 1H), 8,60-8,45 (m, 1H), 8,10-7,95 (m, 1H), 7,82 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,60-7,40 (m, 3H), 7,40-7,20 (m, 3H), 7,15-6,95 (m, 4H), 6,94-6,80 (m, 2H), 6,45-6,25 (m, 3H), 5,25-5,10 (m, 1H), 3,80-3,60 (m, 4H), 3,50-3,30 (m, 4H), 2,80-2,60 (m, 6H), 2,16-1,76 (m, 5H), 1,10-0,90 (m, 2H), 0,80-0,65 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 827,8.

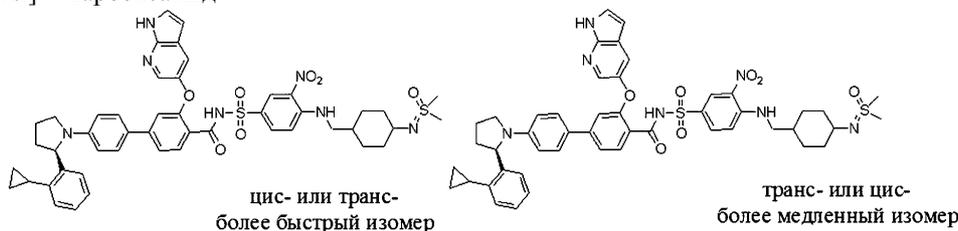
Пример G131: (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере A1, путем замены 2-фенилпирролидина на (R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и замены 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида на 3-нитро-4-((2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)бензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,54 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,55 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36-7,28 (m, 3H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,11-7,08 (m, 1H), 7,04-6,97 (m, 2H), 6,93-6,84 (m, 2H), 6,63-6,61 (m, 1H), 6,36 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,30 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,21-5,20 (m, 1H), 4,02-3,69 (m, 5H), 3,28-3,19 (m, 3H), 3,00 (s, 5H), 2,12-1,80 (m, 9H), 1,45 (s, 1H), 1,08-0,93 (m, 3H), 0,84-0,81 (m, 4H), 0,70 (s, 1H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 893,9.

Пример G132a и пример G132b: (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-(((4-(цис или транс)-((диметил(оксо)-16-сульфанилиден)амино)циклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид; (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-(((4-(транс или цис)-((диметил(оксо)-16-сульфанилиден)амино)циклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

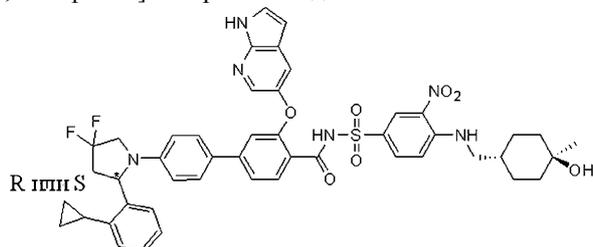


Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере A1, путем замены 2-фенилпирролидина на (R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин и замены 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида на 4-(((4-((диметил(оксо)-16-сульфанилиден)амино)циклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид. G132a получали в виде более быстрого пика путем разделения и очистки неочищенного продукта при помощи преп-ВЭЖХ.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,10 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,64-8,47 (m, 2H), 8,04 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,62-7,45 (m, 3H), 7,38-7,25 (m, 3H), 7,14-6,98 (m, 4H), 6,97-6,80 (m, 2H), 6,47-6,24 (m, 3H), 5,24-5,16 (m, 1H), 3,77-3,65 (m, 1H), 3,52-3,37 (m, 3H), 3,28-3,20 (m, 2H), 3,00 (s, 6H), 2,04-

1,83 (m, 4H), 1,74-1,63 (m, 1H), 1,56-1,44, (m, 6H), 1,04-0,92 (m, 2H), 0,88-0,63 (m, 4H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 901,8. G132b получали в виде более медленного пика путем разделения и очистки неочищенного продукта при помощи преп-ВЭЖХ. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 901,8.

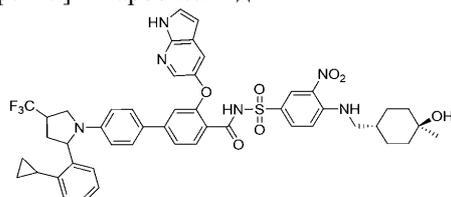
Пример G133: (R или S)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)-4,4-дифторпирролидин-1-ил)-N-((4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере A147b, путем замены 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида на 4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,20 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,04 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,58-7,49 (m, 3H), 7,39-7,29 (m, 3H), 7,16 -6,99 (m, 5H), 6,92 (s, 1H), 6,47- 6,32 (m, 3H), 5,47 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 4,29-4,14 (m, 2H), 3,98-3,87 (m, 1H), 3,4 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,03-1,98 (m, 1H), 1,69 (s, 1H), 1,66 (s, 1H), 1,55 (s, 1H), 1,52 (s, 1H), 1,33 (t, $J=10,9$ Гц, 2H), 1,23 (s, 2H), 1,15-1,12 (m, 1H), 1,09 (s, 3H), 1,00-0,94 (m, 2H), 0,79-0,75 (m, 1H), 0,72-0,70 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 876,8.

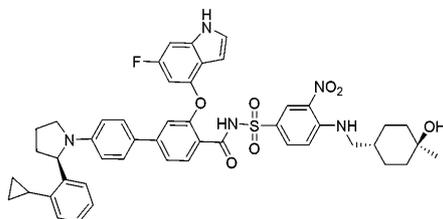
Пример G134: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)-4-(трифторметил)пирролидин-1-ил)-N-((4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере A1, путем замены 2-фенилпирролидина на 2-(2-циклопропилфенил)-4-(трифторметил)пирролидин и замены 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида на 4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид.

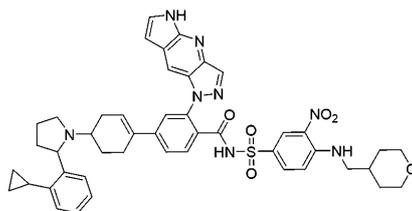
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,18 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,65-8,45 (m, 2H), 8,09-7,99 (m, 1H), 7,82 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,67-7,42 (m, 3H), 7,41-7,18 (m, 3H), 7,18-6,81 (m, 6H), 6,52-6,20 (m, 3H), 5,30 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,93-3,73 (m, 2H), 3,60-3,43 (m, 1H), 3,30-3,18 (m, 2H), 3,042-2,90 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,89-1,74 (m, 1H), 1,74-1,42 (m, 5H), 1,40-1,27 (m, 2H), 1,20-1,02 (m, 5H), 1,02-0,89 (m, 2H), 0,80-0,65 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 908,7.

Пример G134: 4'-((R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-3-(((6-фтор-1H-индол-4-ил)окси)-N-((4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,21 (s, 1H), 11,26 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,13-7,06 (m, 2H), 7,02-6,95 (m, 3H), 6,88-6,82 (m, 2H), 6,40-6,35 (m, 2H), 6,24-6,13 (m, 2H), 5,26-5,20 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,54 (s, 1H), 2,07-1,97 (m, 3H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,72-1,62 (m, 3H), 1,58-1,3 (m, 2H), 1,38-1,30 (m, 3H), 1,10 (s, 4H), 1,03-0,95 (m, 2H), 0,92-0,78 (m, 2H), 0,73-0,65 (m, 1H). Масс-спектр (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 857,8.

Пример N3: 4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-3-(пиразоло[4,3-b]пирроло[3,2-e]пиридин-1(5H)-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Стадия 1: 5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,5-дигидропиразоло[4,3-б]пирроло[3,2-е]пиридин.

К раствору 6-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-амина (1,39 г) и As_2O (1,94 г) в толуоле (15 мл) добавляли AsOK (1,96 г), и смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч в атмосфере N_2 . Затем добавляли изоамиловый эфир азотной кислоты (1,46 г) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 14 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь гасили водным NaHCO_3 (200 мл) и затем экстрагировали ДХМ (100 мл \times 3). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Полученный остаток (2 г) растворяли в MeOH (25 мл) и добавляли K_2CO_3 (5,5 г). После перемешивания при 25°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 , реакционную смесь выливали в воду (200 мл) и затем экстрагировали ДХМ (100 мл \times 3). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этил ацетат = от 100/1 до 5/1) с получением 5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,5-дигидропиразоло[4,3-б]пирроло[3,2-е]пиридина (500 мг) в виде желтого твердого вещества. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 288,9.

Стадия 2: метил 4-бром-2-(5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[4,3-б]пирроло[3,2-е]пиридин-1(5Н)-ил)бензоат.

К раствору 5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,5-дигидропиразоло[4,3-б]пирроло[3,2-е]пиридина (600 мг) и метил-4-бром-2-фторбензоата (700 мг) в ДМФ (50 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1,9 г). Смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь вливали в воду и экстрагировали ЭА. Органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 , концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением метил 4-бром-2-(5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[4,3-б]пирроло[3,2-е]пиридин-1(5Н)-ил)бензоата (300 мг). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 500,7.

Стадия 3: метил 4-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)-2-(5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[4,3-б]пирроло[3,2-е]пиридин-1(5Н)-ил)бензоат.

В атмосфере азота смесь метил 4-бром-2-(5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[4,3-б]пирроло[3,2-е]пиридин-1(5Н)-ил)бензоата (200 мг), 4,4,5,5-тетраметил-2-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)-1,3,2-диоксаборолана (160 мг), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (30 мг), и K_2CO_3 (166 мг) в 1,4-диоксане (50 мл) и H_2O (10 мл) нагревали до 90°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь промывали водой, соевым раствором и высушивали над безводным Na_2SO_4 . Органические слои концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле при помощи 10~50% ЭА/ПЭ с получением метил 4-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)-2-(5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[4,3-б]пирроло[3,2-е]пиридин-1(5Н)-ил)бензоата (300 мг) в виде белой пены.

Стадия 4: метил 4'-оксо-3-(5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[4,3-б]пирроло[3,2-е]пиридин-1(5Н)-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат.

К раствору метил 4-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)-2-(5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[4,3-б]пирроло[3,2-е]пиридин-1(5Н)-ил)бензоата (300 мг) в ТГФ добавляли 2 Н соляную кислоту (1 мл) и смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем pH реакционной смеси довели до значения приблизительно 8 насыщенным водным раствором NaHCO_3 . После экстракции ЭА органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 , концентрировали и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением продукта (200 мг) в виде белого твердого вещества.

Стадия 5: метил 4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-3-(5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[4,3-б]пирроло[3,2-е]пиридин-1(5Н)-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат.

К раствору 2-(2-циклопропилфенил)пирролидина (50,8 мг, 0,29 ммоль), 4'-оксо-3-(5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[4,3-б]пирроло[3,2-е]пиридин-1(5Н)-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (150 мг) в ДХМ (25 мл) добавляли HOAc (1 капля) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре, реакционную смесь промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 , концентрировали и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением продукта в виде белого твердого вещества. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 687,9.

Стадия 6: 4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-3-(5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[4,3-б]пирроло[3,2-е]пиридин-1(5Н)-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота.

К раствору метил 4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-3-(5-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)пиразоло[4,3-б]пирроло[3,2-е]пиридин-1(5Н)-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (150 мг) в MeOH/ТГФ (15 мл/5 мл) добавляли NaOH (3 Н, 1 мл). После перемешивания в течение 4 ч при комнатной температуре, реакционную смесь закисляли с помощью 1 Н соляной кислоты до значения pH приблизительно 5 и затем экстрагировали ДХМ. Органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенную 4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-3-(5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[4,3-б]пирроло[3,2-е]пиридин-1(5Н)-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновую кислоту применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 673,9.

Стадия 7: 4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-3-(5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[4,3-б]пирроло[3,2-е]пиридин-1(5Н)-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид.

К раствору 4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-3-(5-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)пиразоло[4,3-б]пирроло[3,2-е]пиридин-1(5Н)-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (100 мг, 0,15 ммоль) в дихлорметане (25 мл) добавляли O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуридий гексафторфосфат (86 мг, 0,225 ммоль) и триметиламин (0,5 мл). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре, затем добавляли 3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамид (95 мг, 0,3 ммоль). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре смесь промывали водой (10 мл) и органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Осадок в дальнейшем очищали посредством преп-ВЭЖХ с получением 4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-3-(5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[4,3-б]пирроло[3,2-е]пиридин-1(5Н)-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид (50 мг). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 970,8.

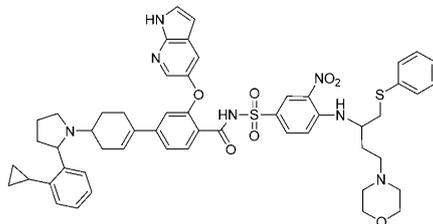
Стадия 8: 4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-3-(пиразоло[4,3-б]пирроло[3,2-е]пиридин-1(5Н)-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид.

К раствору 4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-3-(5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[4,3-б]пирроло[3,2-е]пиридин-1(5Н)-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид (40 мг) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (0,5 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После удаления растворителя осадок разводили в 20 мл ДХМ и затем подщелачивали при помощи насыщенного водного раствора NaHCO₃. Выделенные органические слои концентрировали и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением целевого соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 12,43 (s, 0,5H), 11,39 (s, 1H), 10,70 (s, 0,5H), 8,30-8,20 (m, 2H), 8,07 (s, 2H), 7,69-7,39 (m, 5H), 7,35-7,15 (m, 2H), 7,13-7,07 (m, 2H), 6,30-6,15 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,33 (d, J=4,7 Гц, 1H), 3,86 (t, J=14,2 Гц, 3H), 3,20-3,15 (m, 3H), 2,15- 1,97 (m, 8 H), 1,83 (s, 8H), 1,70-1,61 (m, 5H), 1,48-1,35 (m, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 840,8;

и примера N3a: 4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-3-(5-(гидроксиметил)пиразоло[4,3-б]пирроло[3,2-е]пиридин-1(5Н)-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)-фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид, Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M+1]⁺ 870,8.

Пример 17: 3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((4-((4-морфолино-1-(фенилтио)бутан-2-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

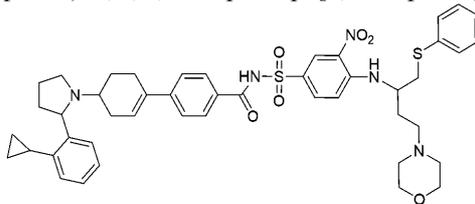


Целевое соединение получали с помощью 4-((4-морфолино-1-(фенилтио)бутан-2-ил)амино)-3-нитробензолсульфонамида и 3-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 11,66 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,81-7,68 (m, 2H), 7,48 (s, 3H), 7,32-6,85 (m, 10H), 6,71 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,97-5,82 (m, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,55 (s, 4H), 3,18 (s, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,11-1,96 (m, 4H), 1,89 (s, 1H), 1,72 (s, 1H), 1,23 (s, 5H), 0,97-0,82 (m, 3H), 0,64 (d, J=44,8 Гц, 2H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) [M-1]⁺ 968,7.

Пример 18: 4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((4-((4-морфолино-1-(фенилтио)бутан-

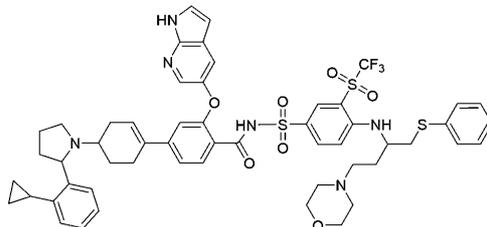
2-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 4-((4-морфолино-1-(фенилтио)бутан-2-ил)амино)-3-нитробензолсульфонамида и 4'-((2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8.

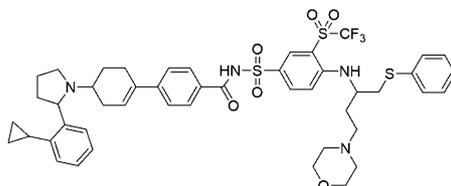
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 9,68-9,49 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,81-7,73 (m, 3H), 7,38-7,25 (m, 8H), 7,21-7,11 (m, 2H), 6,90 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,12-6,03 (m, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,76-3,73 (m, 1H), 3,51 (s, 4H), 2,99 (s, 4H), 2,56 (s, 2H), 2,33-2,17 (s, 2H), 2,17-2,10 (m, 5H), 2,03-1,96 (m, 3H), 1,67-1,45 (m, 2H), 1,45 (s, 1H), 1,24 (s, 5H), 1,00 (s, 2H), 0,78 (s, 1H), 0,65 (s, 1H). Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 922,7.

Пример 19: 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((4-((4-морфолино-1-(фенилтио)бутан-2-ил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 4-((4-морфолино-1-(фенилтио)бутан-2-ил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)бензолсульфонамида и 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-((2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 1055,3.

Пример 110: 4'-((2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((4-((4-морфолино-1-(фенилтио)бутан-2-ил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



Целевое соединение получали с помощью 4-((4-морфолино-1-(фенилтио)бутан-2-ил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)бензолсульфонамида и 4'-((2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты в соответствии со способом, описанным в примере G8. Масс-спектр (ИЭР, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 923,3.

Биохимическое исследование.

Метод А: Vcl-2/Vcl-X флуоресцентное поляризационное исследование.

Соединения, раскрытые в данном изобретении, изучали в отношении блокирования белка Vcl-2/Vcl-x1 с его лигандом путем осуществления исследования, основанного на методе флуоресцентной поляризации (FP). Рекombинантный белок человека 2,7 нМ Vcl-2/1,3 нМ Vcl-x1 предварительно инкубировали с серийными разведениями соединений, раскрытых в данном документе (максимальная концентрация составляла 1 мкМ для исследования Vcl-2 и 10 мкМ или 1 мкМ для исследования Vcl-x1, 3-кратные серийные разведения, 10 точек), при комнатной температуре в течение 0,5 ч в буфере для исследования, содержащем 20 мМ фосфатнокалийный буфер, pH 7,5, 50 мМ NaCl, 1 мМ ЭДТА, 0,05% Твин-20, 0,01% БСА. Затем добавляли FITC-меченный (меченный флуоресцеинизотиоцианатом) Вак пептид Ac-GQVGRQLAIGDK(FITC)INR-амид (1 нМ для Vcl-2, 0,82 нМ для Vcl-x1) в планшет и дополнительно инкубировали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. FP-сигналы (485 нм-520 нм-520 нм) считывали на оборудовании BMG PHERAstar FS или BMG PHERAstar FSX. Процент ингибирования взаимодействия Vcl-2/Vcl-x1 с его лигандом в присутствии возрастающих концентраций соединений вычисляли на основании FP-сигналов. IC_{50} для каждого соединения получали из соотношения данных с четырехпараметрическим логистическим уравнением при помощи программного обеспечения Graphpad Prism.

Метод В: Vcl-2/Vcl-X TR-FRET анализ.

Соединения, раскрытые в данном изобретении, изучали в отношении блокирования Vcl-2/Vcl-X

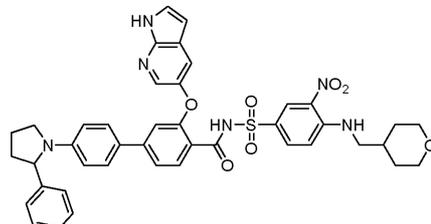
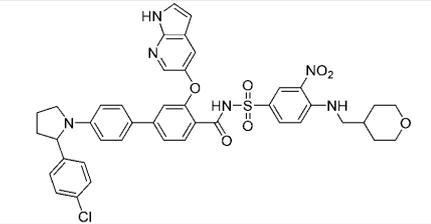
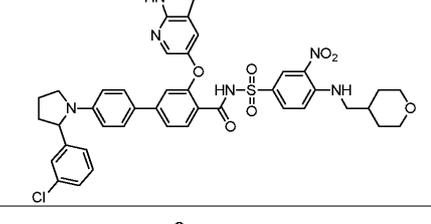
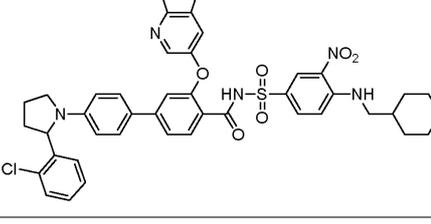
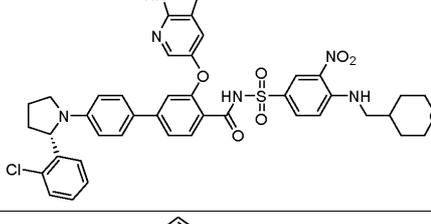
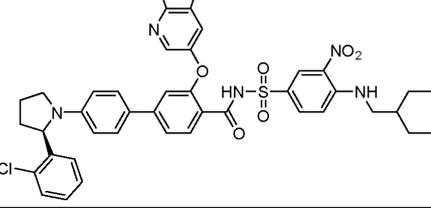
белка с его лигандом путем осуществления исследования, основанного на времязрешенном флуоресцентном резонансном переносе энергии (Time-Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer, TR-FRET). Рекомбинантный белок человека 0,05 нМ Bcl-2/0,03 нМ Bcl-X предварительно инкубировали с серийными разведениями соединений, раскрытых в данном документе (максимальная концентрация составляла 0,1 мкМ для исследования Bcl-2 и 10 мкМ для исследования Bcl-xl, 3-кратные серийные разведения, 10 точек; или максимальная концентрация составляла 0,02 мкМ для исследования Bcl-2 и 2 мкМ для исследования Bcl-xl, 3-кратные серийные разведения, 10 точек), при комнатной температуре в течение 0,5 ч в буфере для исследования, содержащем 20 мМ фосфатнокалиевый буфер, pH 7,5, 50 мМ NaCl, 1 мМ ЭДТА, 0,05% Твин-20, 0,01% БСА. Затем FITC-меченный Bcl пептид Ac-GQVGRQLAIGDK(FITC)INR-амид (0,5 нМ для Bcl-2, 0,3 нМ для Bcl-xl) и MAб Anti 6His Tb cryptate Gold добавляли в планшет и дополнительно инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч. TR-FRET сигналы (337 нм-520 нм-490 нм) считывали на оборудовании BMG PHERAstar FSX. Процент ингибирования взаимодействия Bcl-2/Bcl-X с его лигандом в присутствии возрастающих концентраций соединений вычисляли на основании сигналов TR-FRET. IC₅₀ для каждого соединения получали из соотношения данных с четырехпараметрическим логистическим уравнением при помощи программного обеспечения Graphpad Prism. Для улучшения чувствительности исследования и тестирования более сильных соединений по настоящей заявке, концентрацию bcl-2 уменьшали при тестировании способом B.

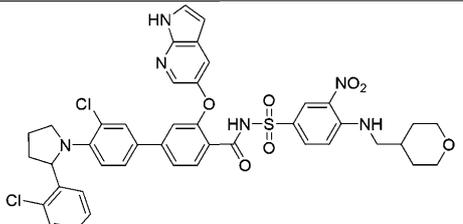
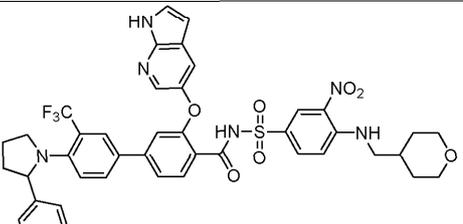
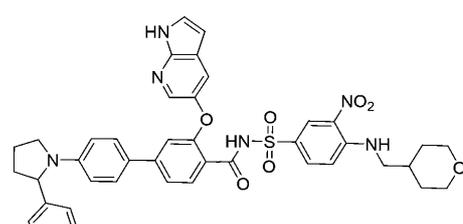
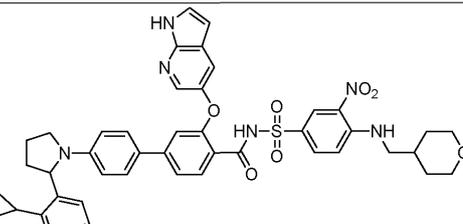
Исследование клеточной пролиферации.

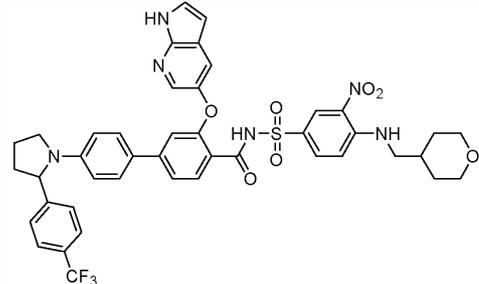
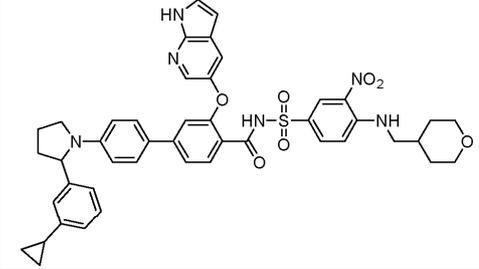
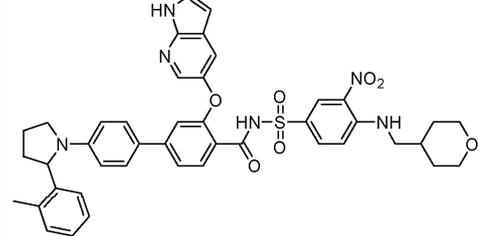
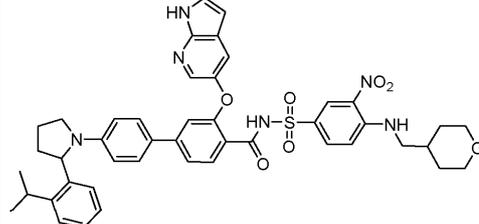
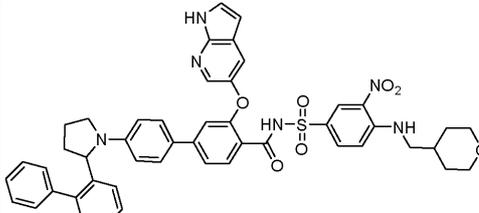
Белки семейства Bcl-2 являются центральными регуляторами апоптоза. Bcl-2 и Bcl-XL представляют собой антиапоптотические факторы внутри данного семейства. В данном исследовании клеточной пролиферации, клеточную линию Bcl-2 зависимого острого лимфобластного лейкоза (ALL), RS4;11, применяли для исследования клеточной эффективности ингибиторов Bcl-2. Клетки (ATCC, CRL-1873) культивировали в полной среде RPMI-1640 (RPMI-1640 среда, HEPES (Gibco, 22400-105), дополненная 10% фетальной бычьей сывороткой (FBS) (Gibco, 10099-1441), 100 единиц/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина (Gibco, 15140122)) и поддерживали во влажной камере при 37°C, содержащей 5% CO₂. Каждое соединение серийно разводили с 1 мкМ в качестве максимальной концентрации. Для тестирования апоптотического эффекта соединений клетки засеивали в количестве 50000 в 180 мкл на лунку в 96-луночных планшетах и обрабатывали 10-точечными серийными разведениями каждого соединения в течение 48 ч при 37°C. Жизнеспособность клеток оценивали после обработки при помощи CellTiter-GLO люминесцентного анализа (Promega) согласно рекомендациям производителя. В двух словах, 30 мкл реагента CellTiter-GLO добавляли к 200 мкл клеточной культуры. Смесь перемешивали на орбитальном шейкере в течение 5 минут для обеспечения клеточного лизиса с последующими 7 минутами инкубации при комнатной температуре для развития и стабилизации люминесцентных сигналов, которые соответствуют количеству АТФ и таким образом количеству метаболически активных клеток. Сигналы люминесценции измеряли при помощи ридера PHERAstar FS (BMG). Средние значения IC₅₀ для жизнеспособности клеток определяли при помощи программного обеспечения GraphPad Prism. Bcl-XL-зависимую клеточную линию ALL, Molt-4 (ATCC, CRL-1582), применяли также при исследовании клеточной пролиферации для дальнейшей оценки специфичности данных ингибиторов. Аналогично клетки культивировали в полной среде RPMI-1640 (RPMI-1640 среда, HEPES (Gibco, 22400-105), дополненная 10% фетальной бычьей сывороткой (FBS) (Gibco, 10099-1441), 100 единиц/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина (Gibco, 15140122) и 1xGlutaMAX (Gibco, 35050-061)) и выдерживали во влажной камере при 37°C, содержащей 5% CO₂. IC₅₀ антипролиферации данных соединений определяли аналогично в виде процента жизнеспособных клеток после обработки в сравнении с контролем без обработки при помощи CellTiter-GLO люминесцентного анализа.

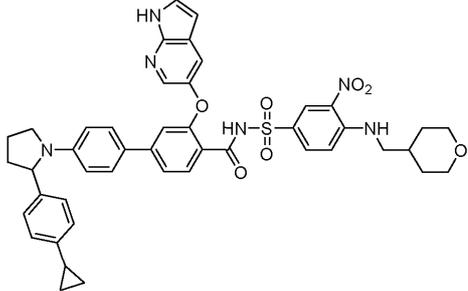
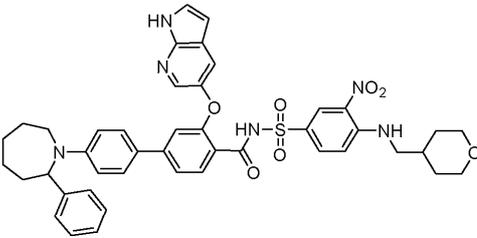
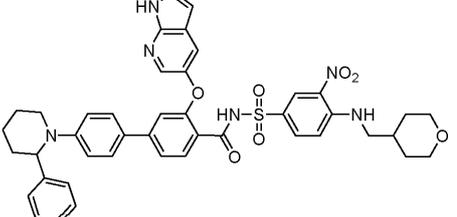
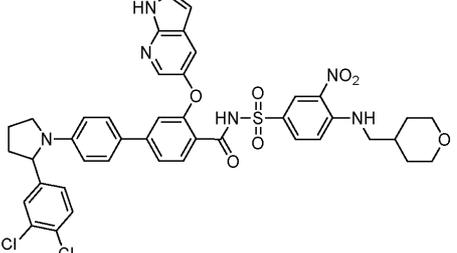
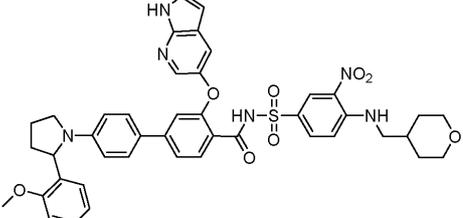
Таблица 1-А

Биологические данные, полученные в результате тестирования методом А

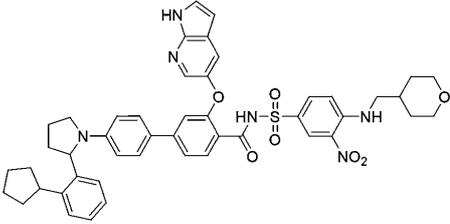
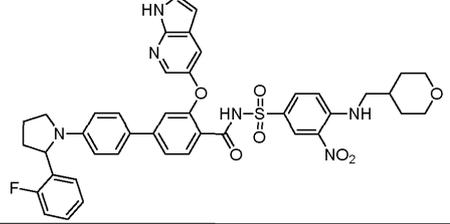
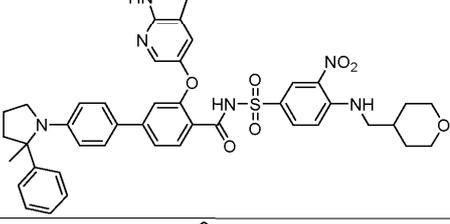
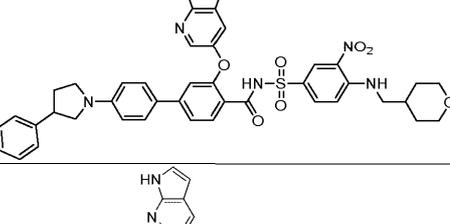
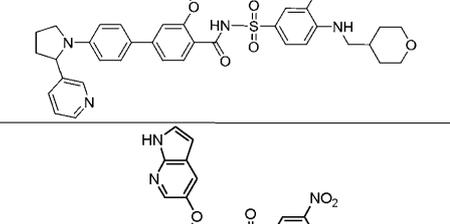
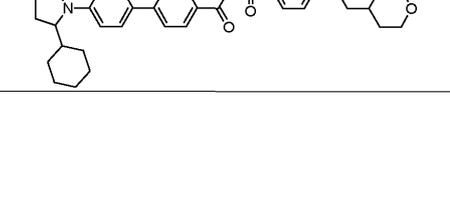
Пример		Биохимическая активность (IC ₅₀ , нМ)		Клеточная активность (IC ₅₀ , нМ)	
		BCL-2	Bcl-xl	RS4;11	Molt-4
		A1	43	4570	582
A2		140	7152	558	6191
A3		122	H.O.	1191	7038
A4		16	2145	74	более 10000
A4a		3,8	987	36	4134
A4b		36	2697	72	4145

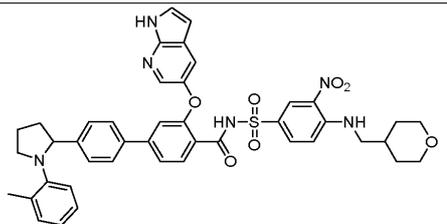
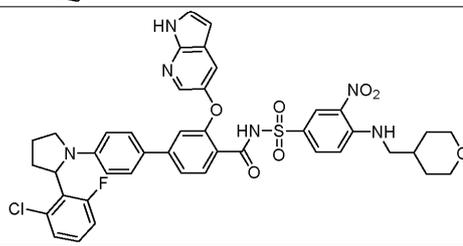
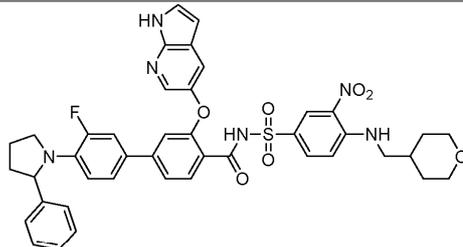
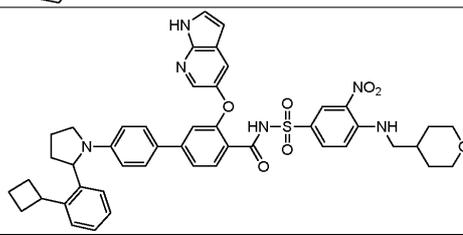
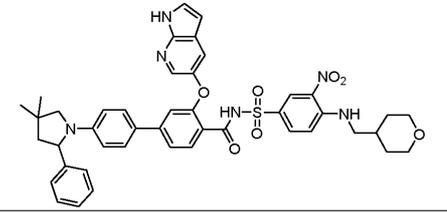
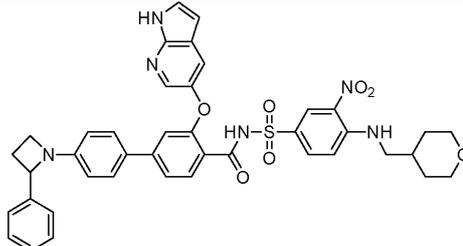
A5		449	H.O.	H.O.	H.O.
A6		3689	H.O.	H.O.	H.O.
A7		417	H.O.	H.O.	H.O.
A8		7,2	900	48	7584
A8a (более быстрый изомер)		1,9	162	19	1870
A8b (более медленный изомер)		33	4096	147	более 10000

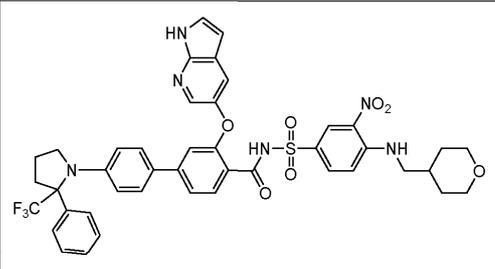
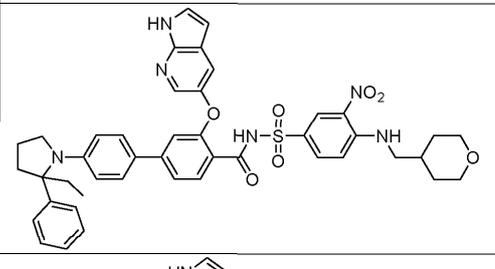
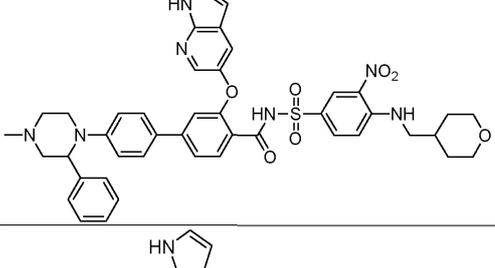
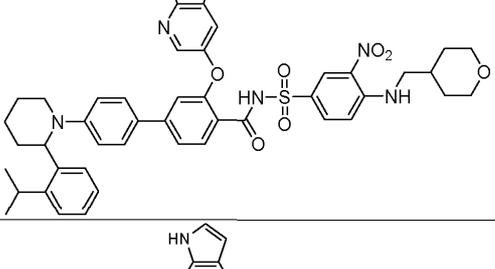
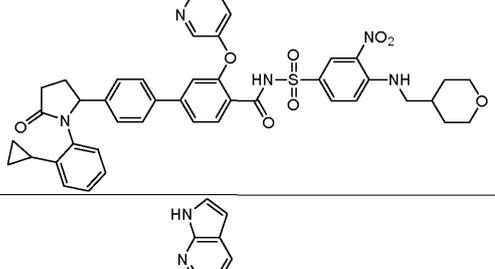
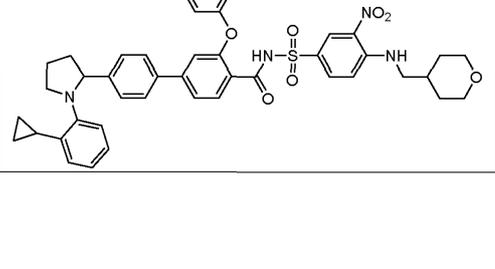
A9		1884	H.O.	H.O.	H.O.
A10		1075	H.O.	H.O.	H.O.
A11		14	926	50	более 10000
A12		6,6	645	30	5156
A13		43	H.O.	404	более 10000

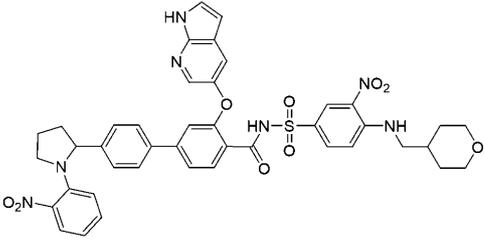
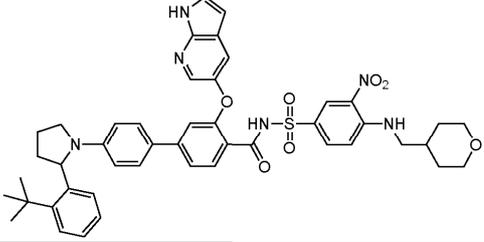
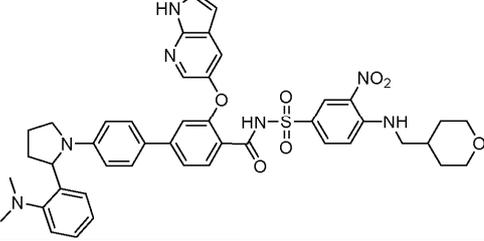
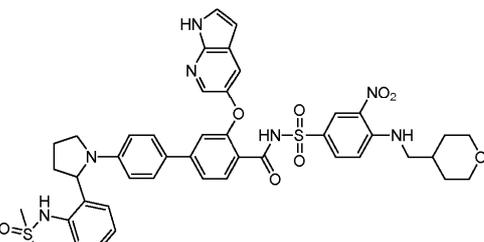
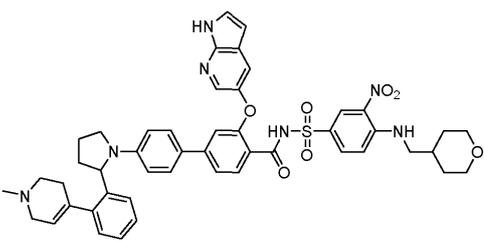
A14		133	Н.О.	1570	более 10000
A15		31	более 10000	200	более 10000
A16		80	более 10000	813	более 10000
A17		1122	Н.О.	Н.О.	Н.О.
A18		14	724	73	более 10000

A19		191	Н.О.	1025	более 10000
A20		71	Н.О.	1505	более 10000
A21		41	2168	6229	более 10000
A22		76	более 10000	1096	8911
A23		241	Н.О.	Н.О.	Н.О.
A24		13	879	69	4498

A25		34	2169	260	9176
A26		54	5889	454	7301
A27		10	2326	203	более 10000
A28		281	Н.О.	1613	6689
A29		26	Н.О.	1599	более 10000
A30		221	Н.О.	1144	5797

A31		20	4299	85	более 10000
A32		26	2915	123	4145
A33		87	Н.О.	1367	более 10000
A35		13	1237	145	более 10000
A46		130	Н.О.	Н.О.	Н.О.
A47		977	Н.О.	Н.О.	Н.О.

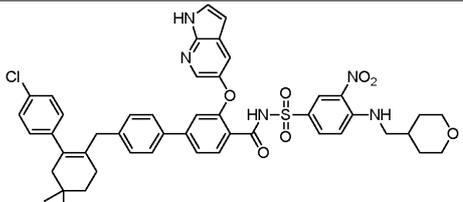
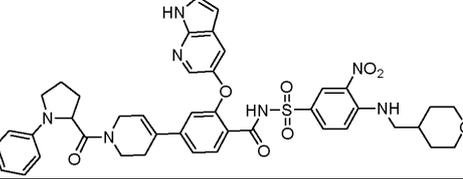
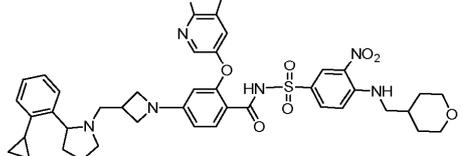
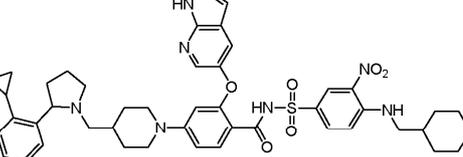
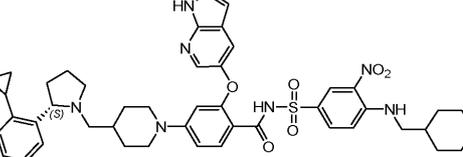
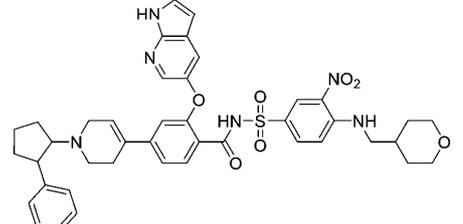
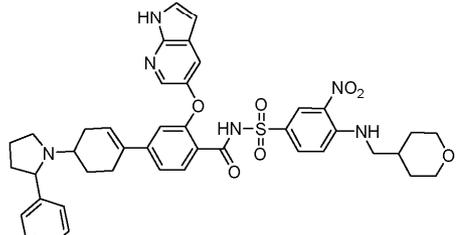
A54		9,0	2693	90	6249
A55		36	H.O.	215	8030
A56		14	H.O.	H.O.	H.O.
A57		27	5710	156	4395
A61		более 1000	H.O.	H.O.	H.O.
A62		59	H.O.	H.O.	H.O.

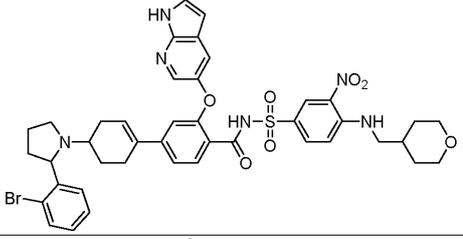
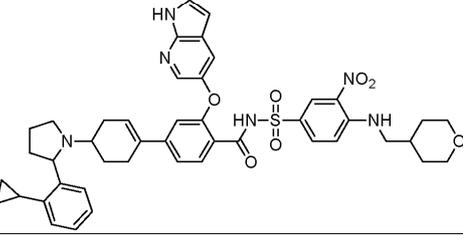
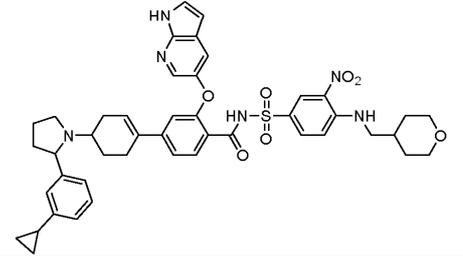
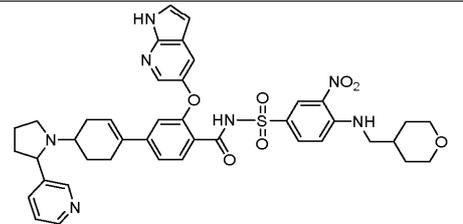
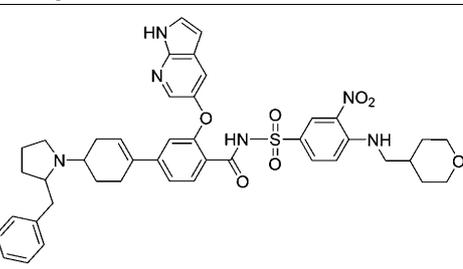
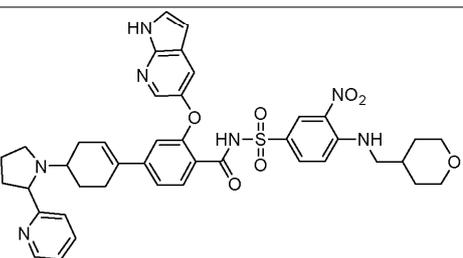
A63		29	более 10000	328	более 10000
A64		31	Н.О.	Н.О.	Н.О.
A65		8,5	372	40	3306
A67		18	1818	328	более 10000
A68		3,9	132	20	более 10000

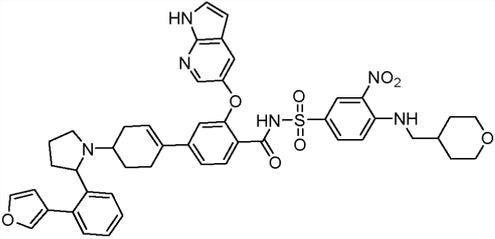
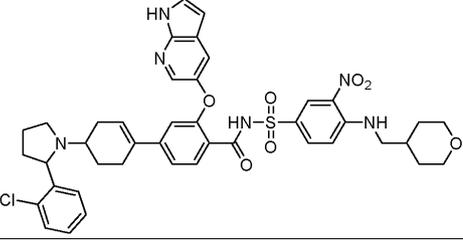
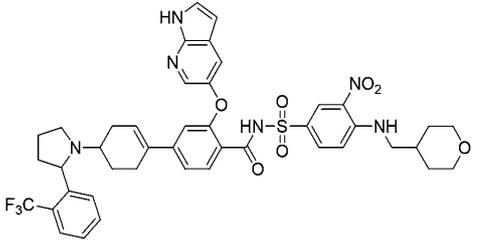
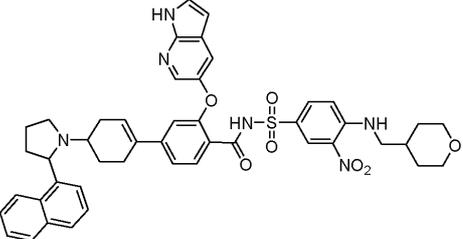
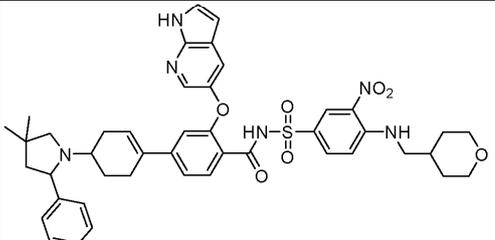
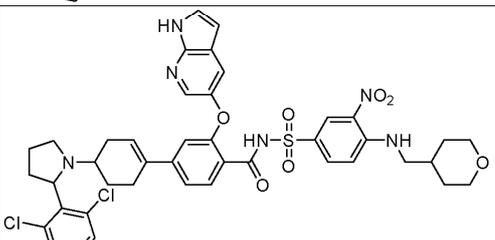
A69		40	H.O.	135	4900
A70		13	974	123	6348
A73		2,9	138	20	2107
A74		5,3	374	8.6	1847
A75		17	1692	61	5336
A76		5,2	1450	47	2519

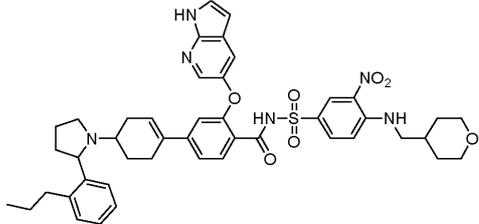
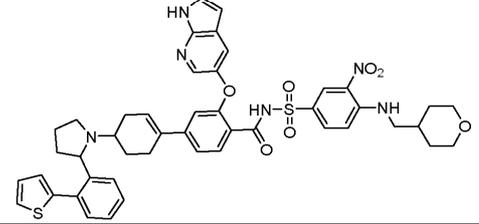
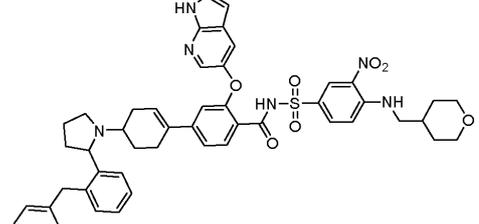
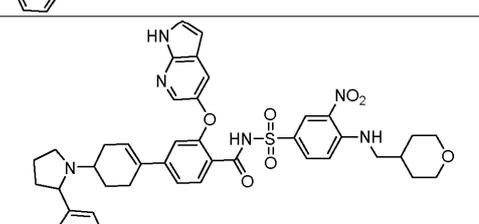
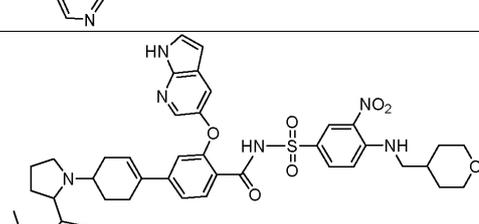
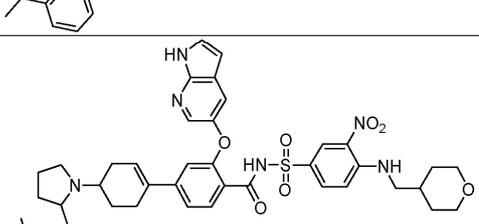
A77		23	4224	55	1858
A79		56	H.O.	H.O.	H.O.
A80		186	H.O.	H.O.	H.O.
A81		942	H.O.	H.O.	H.O.
A82		15	1847	217	5176
A83		43	H.O.	H.O.	H.O.

A84		283	H.O.	H.O.	H.O.
A85		125	H.O.	H.O.	H.O.
B1		49	более 10000	560	более 10000
B2		83	H.O.	339	5519
B3		85	H.O.	565	5194
B4		95	H.O.	2004	более 10000
B5		141	H.O.	736	5090

B6		17	более 10000	91	7264
B8		64	Н.О.	более 10000	более 10000
B12		16	1923	586	более 10000
B17		5,3	2178	48	8933
B18		2,2	310	30	более 10000
B21		89	Н.О.	Н.О.	Н.О.
C1		5,9	3696	109	более 10000

C2		14	1501	184	6757
C3		7,3	1816	56	7722
C4		7,9	5131	112	5563
C5		53	Н.О.	4259	более 10000
C6		24	Н.О.	1295	более 10000
C7		30	Н.О.	2182	более 10000

C8		58	Н.О.	694	более 10000
C9		26	2686	185	более 10000
C10		31	4646	147	6101
C11		89	Н.О.	261	более 10000
C12		226	Н.О.	Н.О.	Н.О.
C13		78	Н.О.	335	более 10000

C14		18	более 10000	93	7933
C15		62	Н.О.	Н.О.	Н.О.
C16		57	более 10000	435	более 10000
C17		124	Н.О.	Н.О.	Н.О.
C18		21	4159	121	9823
C19		28	5708	204	7266

C21		49	H.O.	132	5444
C22		60	H.O.	H.O.	H.O.
C24a		3,0	2143	105	более 10000
C24b	IIIII 	20	2483	852	более 10000
C26a	IIIII 	32	3241	353	7722
C26b		62	H.O.	H.O.	H.O.

C28		29	4324	280	более 10000
C31		3,3	1118	41	5599
C36		41	6879	233	7454
C37		51	Н.О.	Н.О.	Н.О.
C39		19	6310	119	более 10000
C40		14	5539	383	более 10000

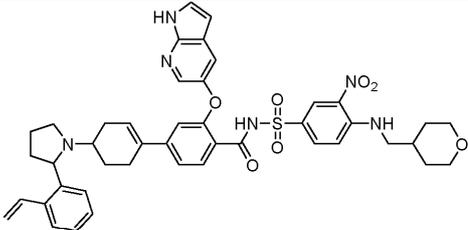
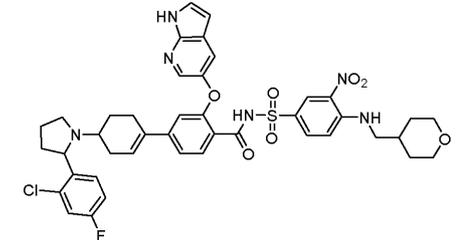
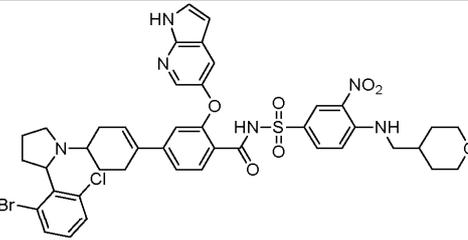
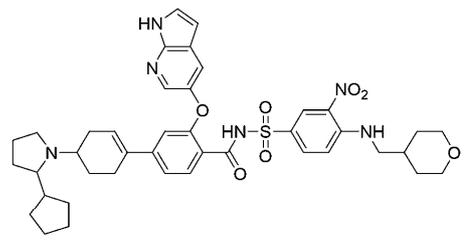
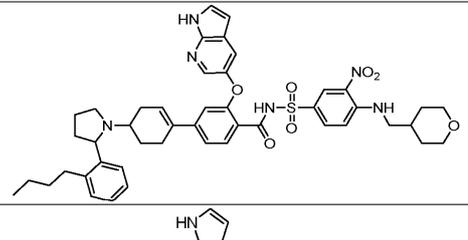
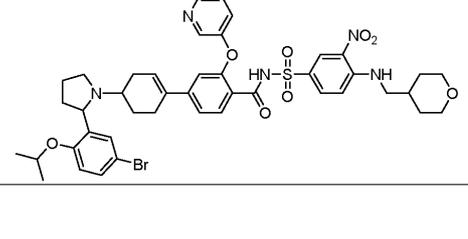
C41		12	4975	122	более 10000
C42		18	5457	226	более 10000
C45		48	Н.О.	Н.О.	Н.О.
C46		30	8846	106	более 10000
C47		222	Н.О.	Н.О.	Н.О.
C48		117	Н.О.	Н.О.	Н.О.

C51		14	5761	59	9477
C52		92	2317	H.O.	H.O.
C53		23	H.O.	180	4217
C54		41	5457	185	5792
C55		12	1099	86	5300

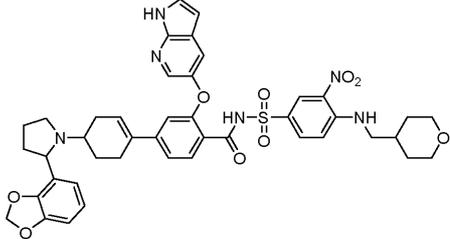
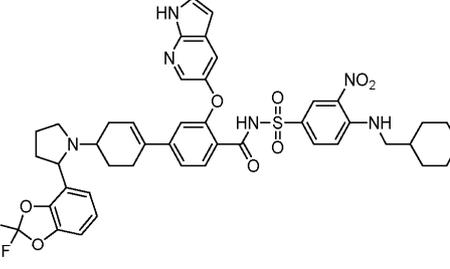
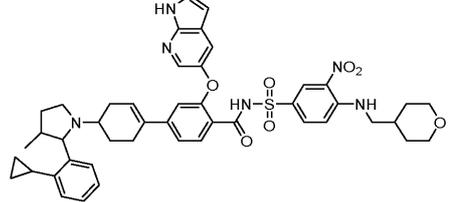
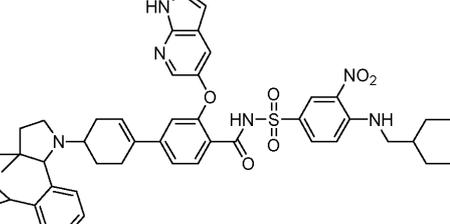
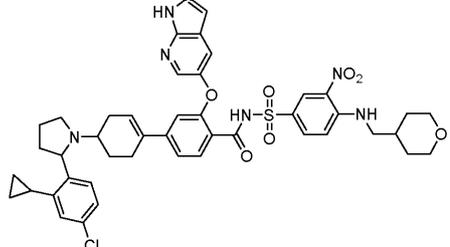
C57		30	5126	463	более 10000
C60		7,3	более 10000	107	более 10000
C62		147	Н.О.	Н.О.	Н.О.
C63		69	Н.О.	Н.О.	Н.О.
C66		14	1947	3012	более 10000
C67		110	Н.О.	Н.О.	Н.О.

C69		28	4340	243	более 10000
C81		18	2207	410	более 10000
C86		96	более 10000	748	9817
C87		11	2411	1055	более 10000
C88a		20	3593	155	5639
C88b		26	4115	198	7706

C89		15	1002	328	7612
C90		63	9932	291	1469
C99		15	1561	645	более 10000
C118		11	более 10000	339	9522
C125		13	3708	104	более 10000
C126		3,7	1915	24	более 10000

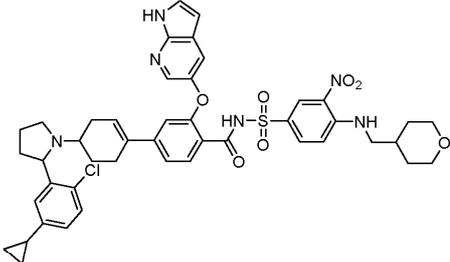
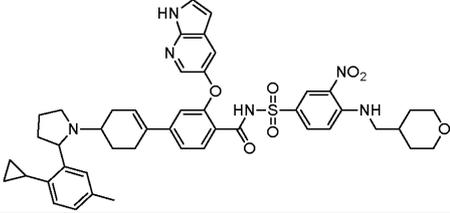
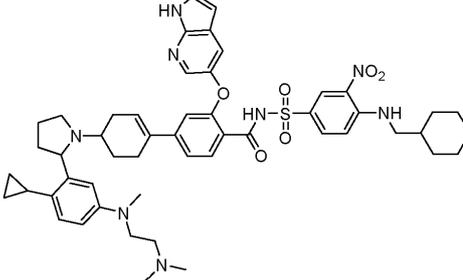
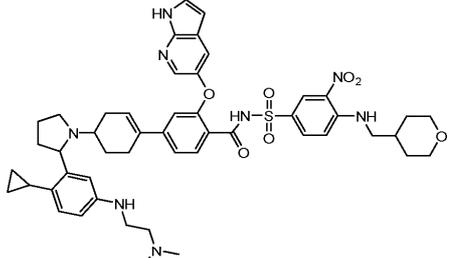
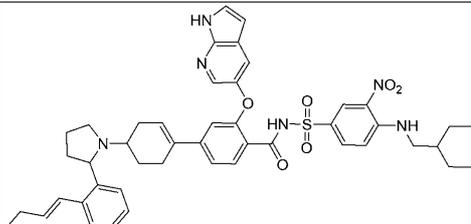
C127		12	2762	53	более 10000
C128		58	Н.О.	Н.О.	Н.О.
C129		92	Н.О.	Н.О.	Н.О.
C131		19	6594	621	более 10000
C132		50	более 10000	324	6885
C133		756	Н.О.	Н.О.	Н.О.

C134		8,7	более 10000	125	7126
C135		11	более 10000	72	6550
C136		16	5406	126	8660
C137		174	Н.О.	Н.О.	Н.О.
C138		28	более 10000	127	более 10000

C139		27	7086	346	более 10000
C140		135	H.O.	H.O.	H.O.
C141		14	4271	94	4115
C142		34	8240	153	2593
C143		59	H.O.	569	4992

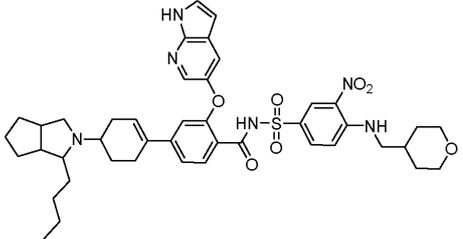
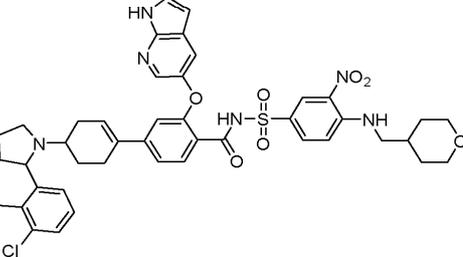
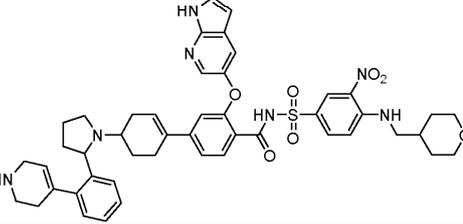
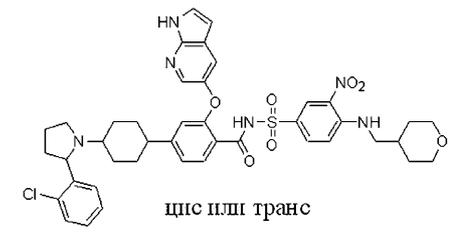
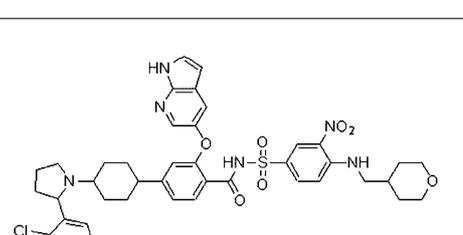
C144		80	H.O.	H.O.	H.O.
C145		45	H.O.	H.O.	H.O.
C146		79	H.O.	H.O.	H.O.
C152		93	H.O.	H.O.	H.O.
C161		51	H.O.	400	более 10000
C162		90	H.O.	580	более 10000

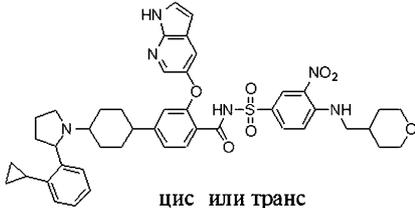
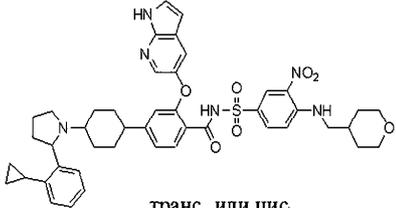
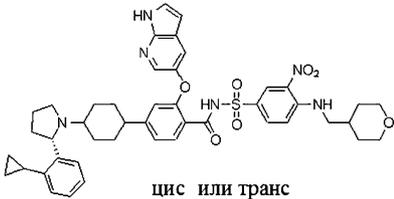
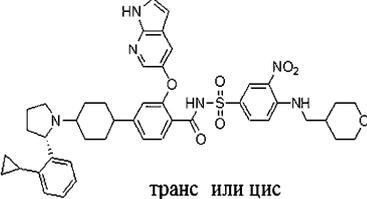
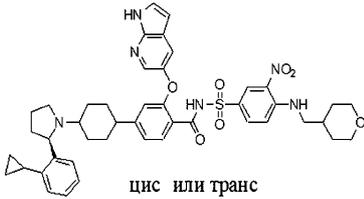
C163		16	2300	171	9054
C164		21	6594	141	4139
C165		6,7	3663	96	более 10000
C166		72	Н.О.	Н.О.	Н.О.
C167		92	Н.О.	Н.О.	Н.О.
C168		17	4451	363	более 10000

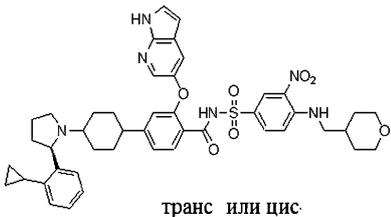
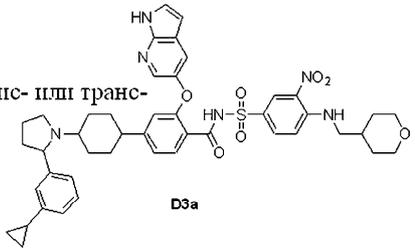
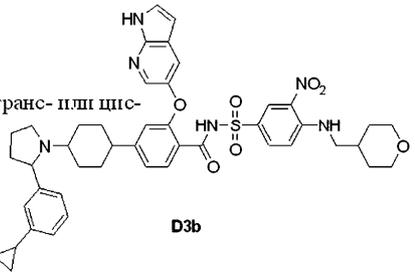
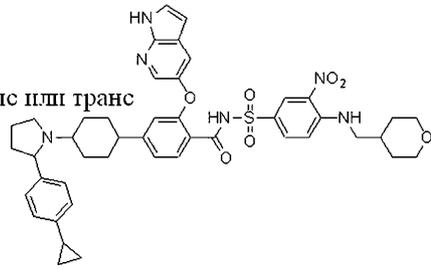
C169		52	H.O.	H.O.	H.O.
C170		6.4	3613	118	более 10000
C171		15	1450	492	более 10000
C172		5,2	123	131	более 10000
C173		121	H.O.	H.O.	H.O.

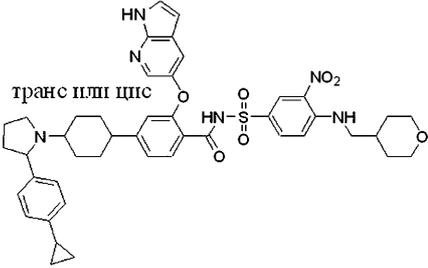
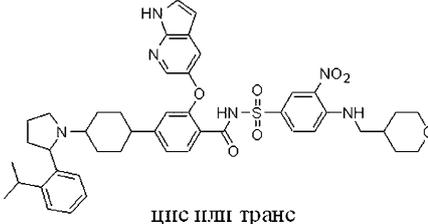
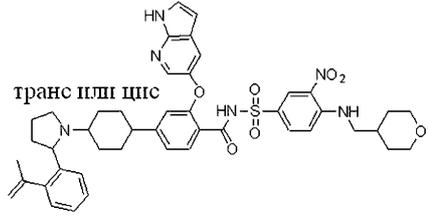
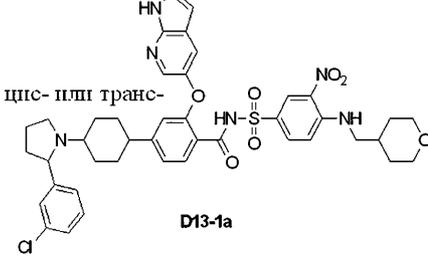
C174		23	7700	260	более 10000
C175		20	2826	476	более 10000
C176		39	Н.О.	Н.О.	Н.О.
C177		27	8037	451	более 10000
C178		97	Н.О.	Н.О.	Н.О.
C179		36	3486	151	5579

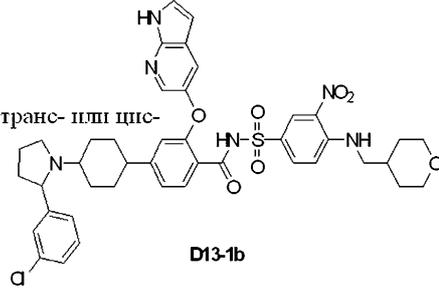
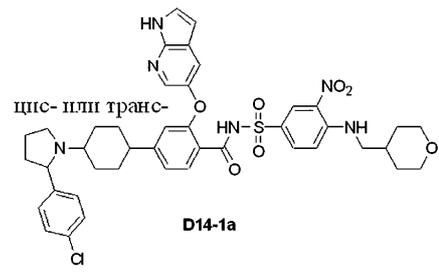
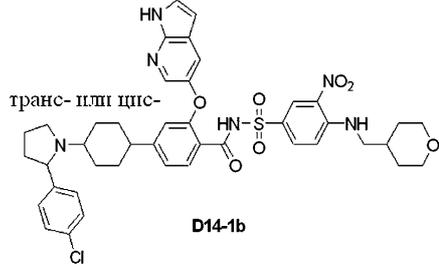
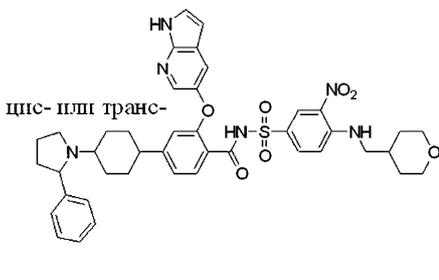
C186		98	H.O.	H.O.	H.O.
C187		61	H.O.	H.O.	H.O.
C-189		29	H.O.	79	6506
C190		57	H.O.	H.O.	H.O.
C191		93	H.O.	H.O.	H.O.
C192		21	8397	57	6831

C193		19	более 10000	159	3946
C194		61	Н.О.	Н.О.	Н.О.
C195		19	Н.О.	более 10000	более 10000
D1a	 цис или транс	3080	Н.О.	Н.О.	Н.О.
D1b	 транс или цис	27	3744	377	более 10000

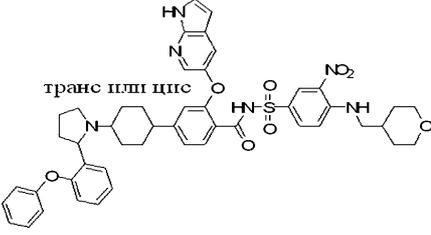
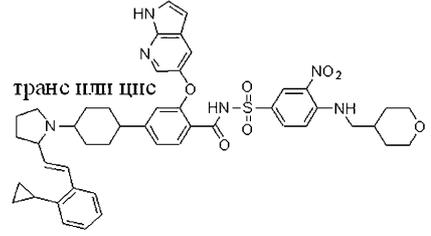
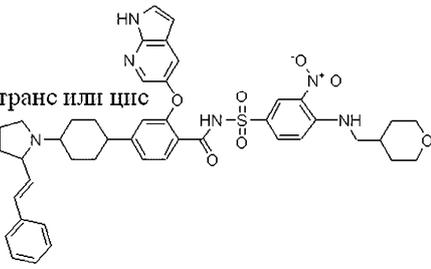
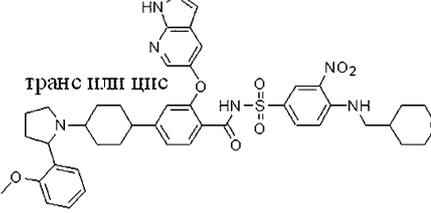
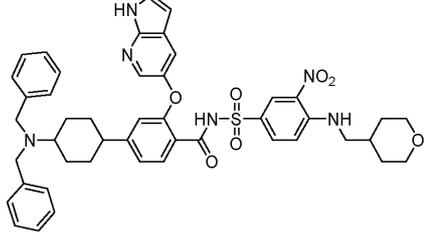
D2a	 <p>цис или транс</p>	862	Н.О.	Н.О.	Н.О.
D2b	 <p>транс или цис</p>	6,5	1421	60	Н.О.
D2a-S	 <p>цис или транс</p>	520	Н.О.	Н.О.	Н.О.
D2b-S	 <p>транс или цис</p>	4,0	949	19	5745
D2a-R	 <p>цис или транс</p>	1016	Н.О.	Н.О.	Н.О.

D2b-R	 <p>транс или цис</p>	12	3319	108	более 10000
D3a	 <p>цис- или транс- D3a</p>	865	Н.О.	Н.О.	Н.О.
D3b	 <p>транс- или цис- D3b</p>	4,0	3053	47	более 10000
D4a	 <p>цис или транс</p>	2418	Н.О.	Н.О.	Н.О.

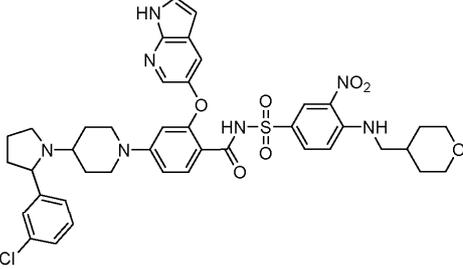
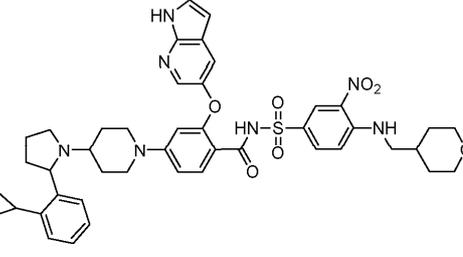
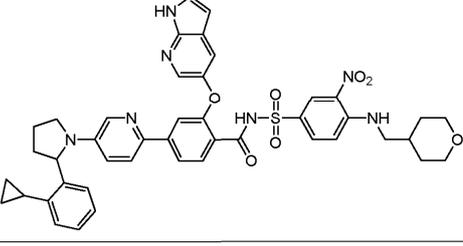
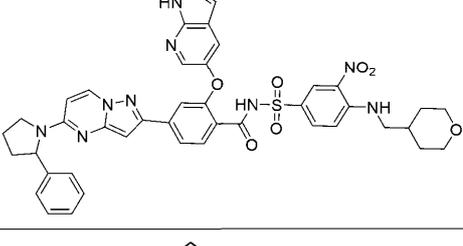
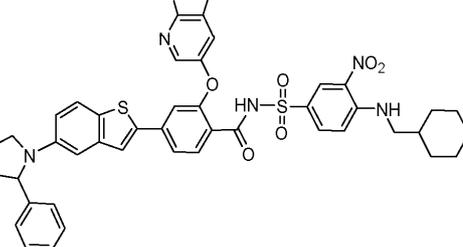
D4b	 <p>транс или цис</p>	15	7261	94	6258
D5	 <p>цис или транс</p>	12	H.O.	43	7445
D6	 <p>транс или цис</p>	19	6631	178	5053
D13-1a	 <p>цис- или транс-</p> <p>D13-1a</p>	3846	H.O.	H.O.	H.O.

D13-1b	<p>транс- или цис-</p>  <p>D13-1b</p>	22	Н.О.	Н.О.	Н.О.
D14-1a	<p>цис- или транс-</p>  <p>D14-1a</p>	2181	Н.О.	Н.О.	Н.О.
D14-1b	<p>транс- или цис-</p>  <p>D14-1b</p>	23	9747	182	более 10000
D63a	<p>цис- или транс-</p> 	2020	Н.О.	Н.О.	Н.О.

D63b	<p>транс- или цис-</p>	12	более 10000	259	более 10000
D96	<p>транс или цис</p>	5,9	3441	43	более 10000
D97a	<p>цис или транс</p>	631	Н.О.	Н.О.	Н.О.
D97b	<p>транс- или цис-</p>	4,0	1613	44	8270
D99	<p>транс или цис</p>	более 1000	Н.О.	Н.О.	Н.О.

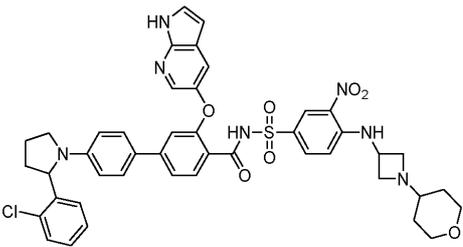
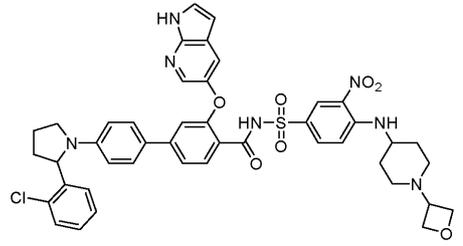
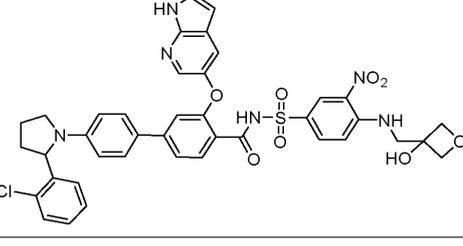
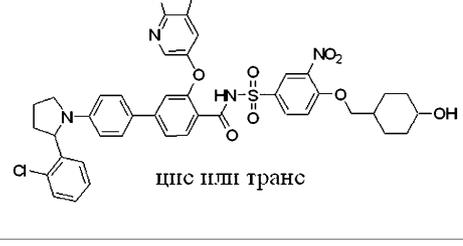
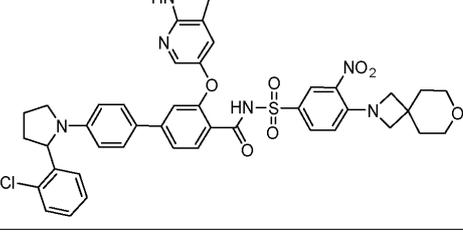
D100	 <p>транс или цис</p>	107	Н.О.	Н.О.	Н.О.
D101	 <p>транс или цис</p>	66	Н.О.	Н.О.	Н.О.
D102	 <p>транс или цис</p>	36	более 10000	1038	более 10000
D103	 <p>транс или цис</p>	6,7	3797	144	более 10000
D104	 <p>транс или цис</p>	1150	Н.О.	Н.О.	Н.О.

D105		более 1000	Н.О.	Н.О.	Н.О.
D106		более 1000	Н.О.	Н.О.	Н.О.
E1		54	Н.О.	1630	более 10000
E2		20	6924	583	более 10000
E3		16	1758	931	более 10000

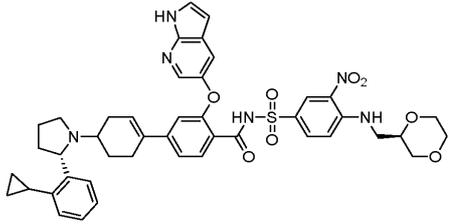
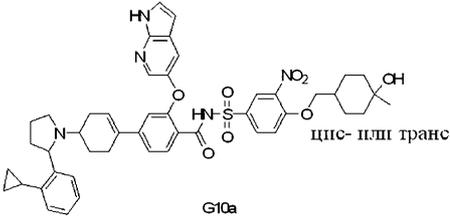
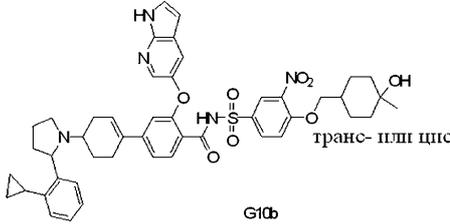
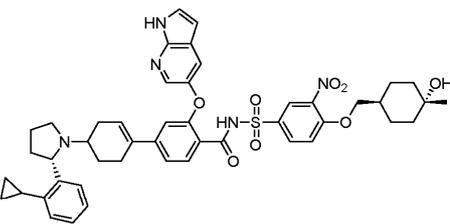
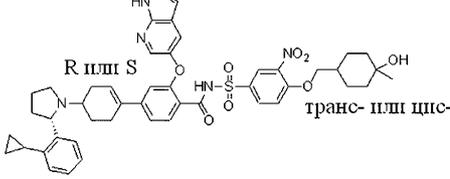
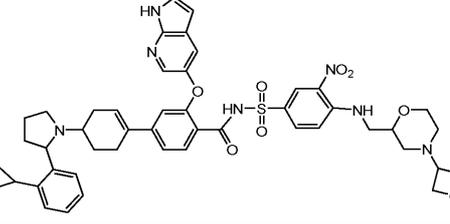
E4		15	H.O.	798	более 10000
E12		7,2	763	144	более 10000
E13		6,8	423	82	3800
F1		49	H.O.	1804	6553
F2		755	H.O.	H.O.	H.O.

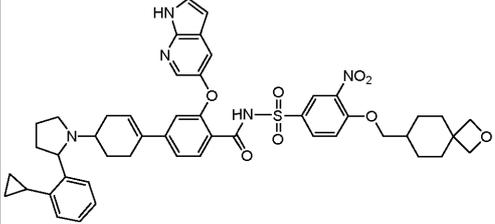
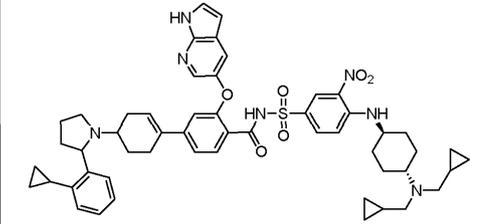
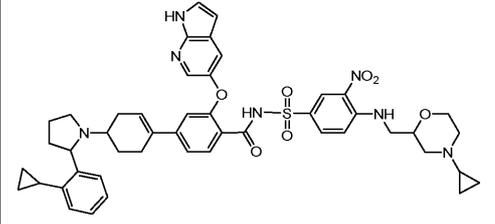
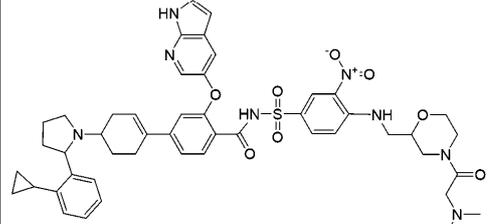
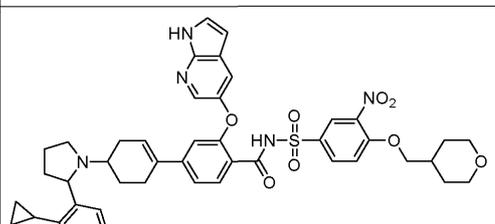
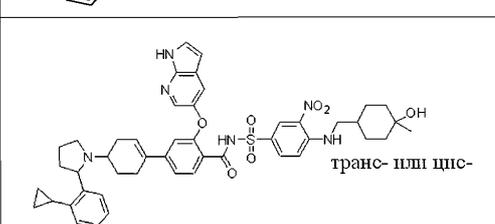
F5		2,8	230	4,3	6184
F9		91	Н.О.	Н.О.	Н.О.
F11		37	6665	329	более 10000
F30		34	более 1000	290	более 10000
F31		107	Н.О.	Н.О.	Н.О.
F32		13	более 10000	137	7038

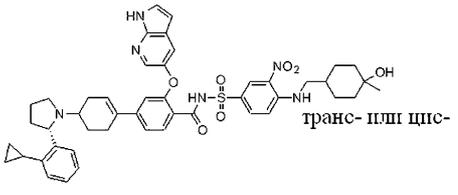
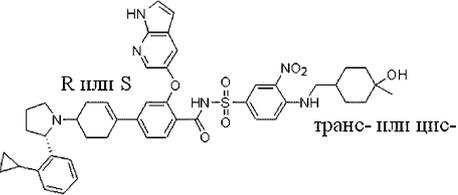
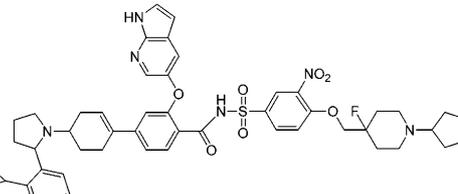
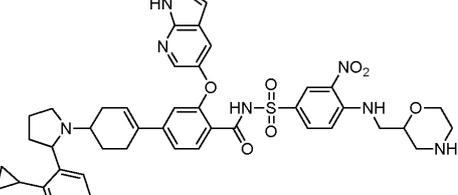
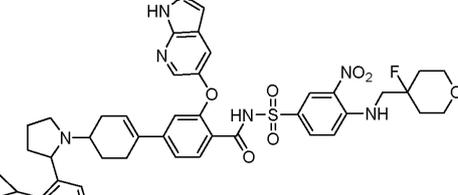
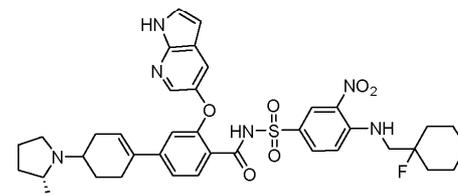
F33		149	H.O.	H.O.	H.O.
F36		4,6	2000	31	6086
G1		12	2490	88	6773
G1C		6,9	1528	37	5165
G2		16	93	208	8167
G2C		14	187	159	более 10000

G3		33	570	455	более 10000
G4		24	5376	241	более 10000
G5		19	400	197	4704
G6	 <p>цис или транс</p>	13	7356	59	6091
G7		125	Н.О.	3854	более 10000

G8		6,4	1097	64	более 10000
G8-S		4,8	937	25	2465
G8-a		5,3	884	15	5645
G8-b		4,3	868	10	4754
G9		6,2	936	34	4469
G9-a		7,1	1491	42	более 10000
G9-b		5,9	1727	28	6450

G9-S		4,2	1099	38	1091
G10a	 G10a	5,5	3327	12	7494
G10b	 G10b	17	3804	72	3754
G10b-S		5,4	3294	4,6	3211
G10b-a		4,6	5372	14	4112
G10b-b	 R или S транс- или цис-	3,0	5125	10	4086
G11		4,5	723	40	более 10000

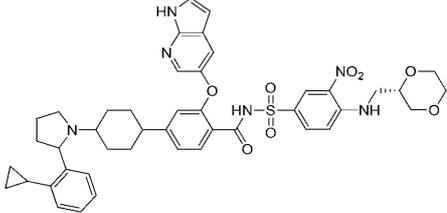
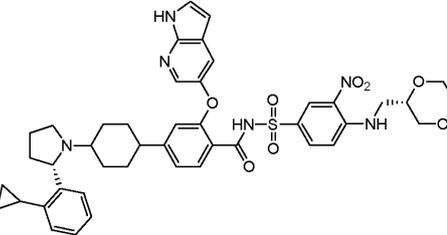
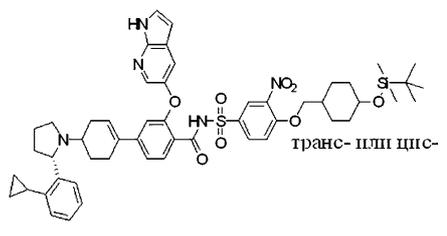
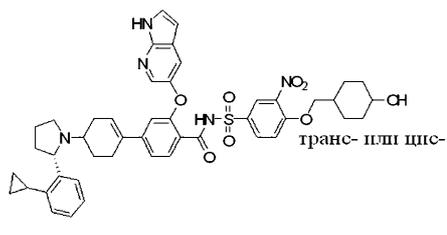
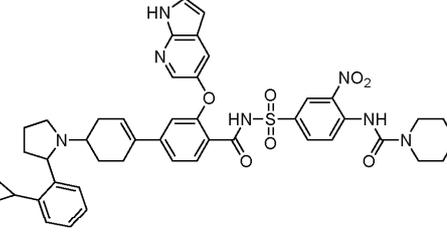
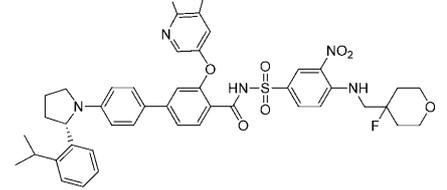
G12		18	5955	51	более 10000
G13		5,0	407	72	более 10000
G16		27	4982	280	более 10000
G18		3,4	172	39	более 10000
G20		15	4824	53	более 10000
G24b	 транс- или цис-	6,7	2184	36	более 10000

G24b-S	 транс- или цис-	2,1	1978	12	4465
G24b-a		3,6	1508	10	4583
G24b-b	 транс- или цис-	2,6	1052	4,9	4045
G26		7,0	551	52	5038
G27		9,5	161	118	более 10000
G30		4,9	1019	18	5329
G30-S	 транс- или цис-	3,5	1250	19	4831

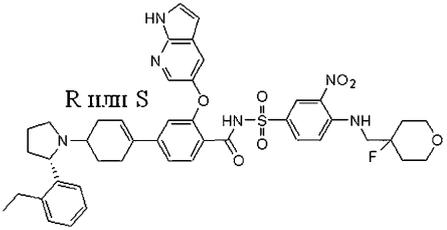
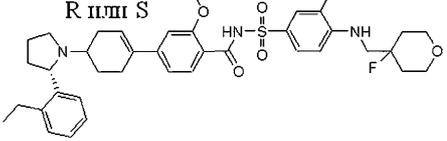
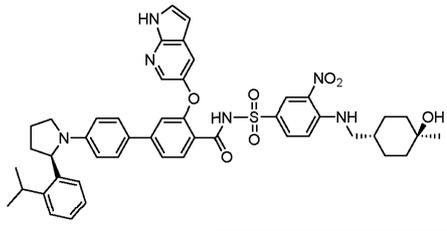
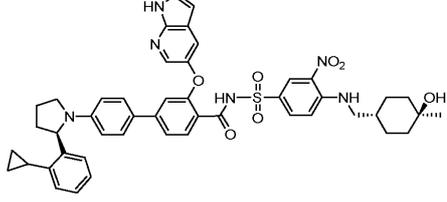
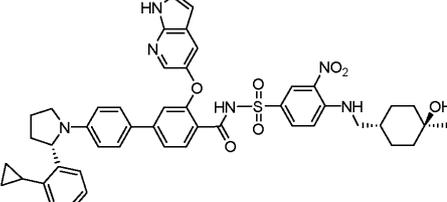
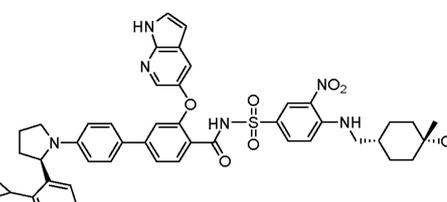
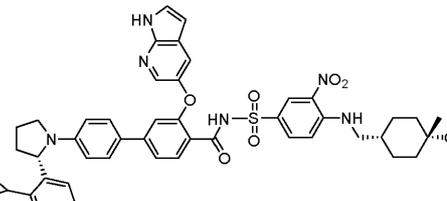
G30-a		4,5	1362	22	4607
G30-b		3,4	1362	13	4157
G30-R		7,9	884	121	более 10000
G31		6,0	302	66	1230
G32		10	1183	123	более 10000
G35-S		2,4	398	14	5187
G35-a		1,9	341	15	7583
G35-b		2,2	287	8,2	3540

G36		5,9	137	41	474
G37		4,3	643	103	6627
G39		17	635	116	6262
G63		20	885	86	8597
G64		8,9	1657	70	3738
G70		353	H.O.	H.O.	H.O.

G72		431	H.O.	H.O.	H.O.
G73		252	H.O.	H.O.	H.O.
G75-a		4,6	1024	42	3246
G75-b		3,6	1088	28	2090
G75		5,2	1008	46	более 10000
G76		5,3	1163	34	6301
G76-S		4,2	1099	38	8091

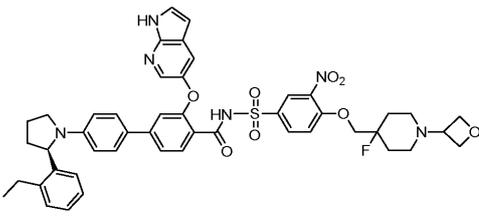
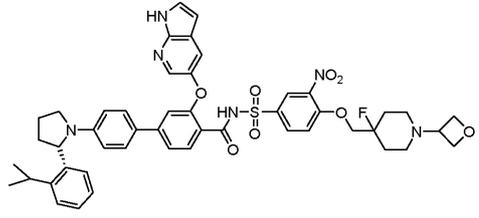
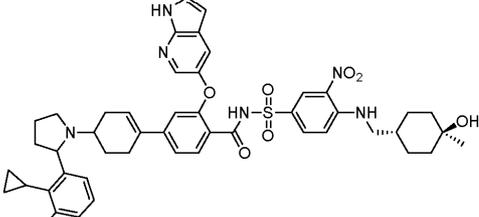
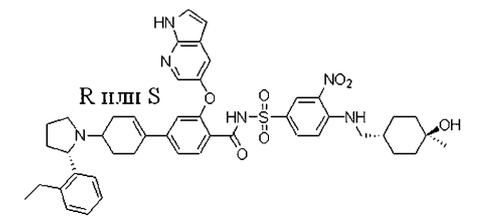
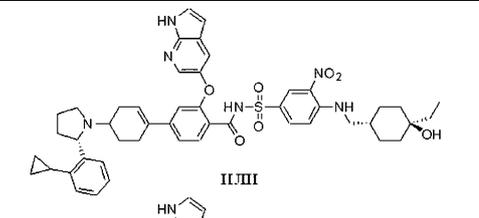
G77		5,0	730	24	более 10000
G77-S		3,1	720	35	7397
G80a		более 1000	Н.О.	Н.О.	Н.О.
G80b		849	Н.О.	Н.О.	Н.О.
G81a		16	8313	49	5487
G81b		5,3	3571	15	8809
G84		12	1118	117	7311
G85-S		59	3692	103	4082

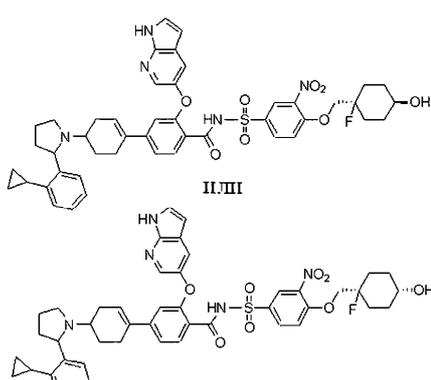
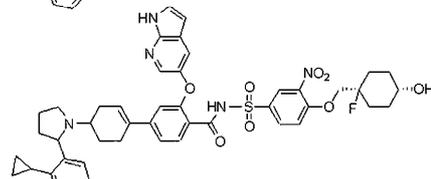
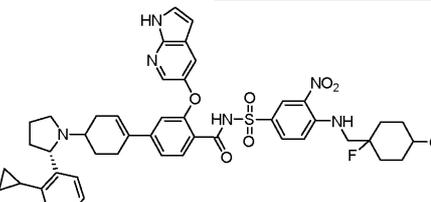
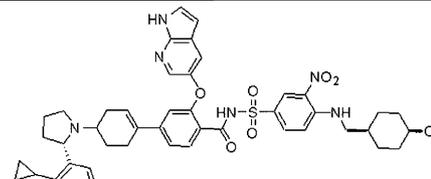
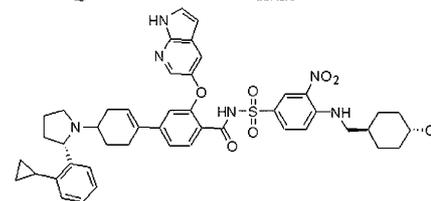
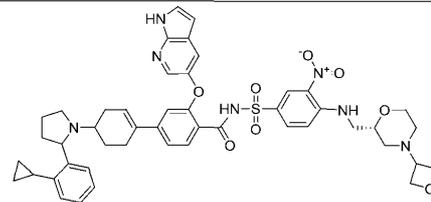
G85-R		2,9	150	10	1837
G86		18	H.O.	254	9760
G87		18	65	274	2011
G88-S		61	H.O.	H.O.	H.O.
G89-S		59	H.O.	H.O.	H.O.
G90-S		2,8	1574	11	6783

G90-a		3,3	1344	25	3218
G90-b		2,3	1135	16	4655
G91-R		2,4	249	8,5	1726
G92-R		1,8	198	8,2	1266
G92-S		10	1570	37	4257
G93-R		3,6	346	32	3249
G93-S		29	4321	157	2989

G94-R		2,7	157	12	1423
G94-S		12	1317	66	2600
G95-R		3,5	110	16	1439
G95-S		12	1112	91	6197
G96-R		4,9	227	29	2065
G96-S		19	924	55	2744

G97-R		2,2	37	3,9	434
G97-S		8,3	733	35	3030
G98		1,5	65	5,6	1351
G100a		2,8	331	17	3709
G100b	 II/III 	3,3	239	34	3764
G103		13	1404	58	9594

G104		6,5	167	11	1314
G105		51	1249	47	2669
G106		6,0	6701	15	3173
G107-a		1,6	1646	18	7251
G107-b		1,2	1944	11	более 10000
G43a		8,2	5049	79	2712
G43b		3,7	2719	22	3042

G108a	 <p style="text-align: center;">II,III</p>	3,2	1348	31	более 10000
G108b		5,7	1187	24	более 10000
G109		5,3	1828	24	более 10000
G110a	 <p style="text-align: center;">II,III</p>	3,3	1200	13	6182
G110b	 <p style="text-align: center;">II,III</p>	6,8	2212	27	5693
G110b-a	Хиральное разделение G110b	5,9	3459	17	3908
G110b-b		4,4	2936	11	2930
G111		6,2	2503	253	более 10000

G112		2,5	660	12	4278
G113		7,4	2213	124	более 10000
G114		3,2	640	18	5969
G115		9,0	1201	91	более 10000
G116		12	6160	20	более 10000
G117		4,9	698	70	более 10000

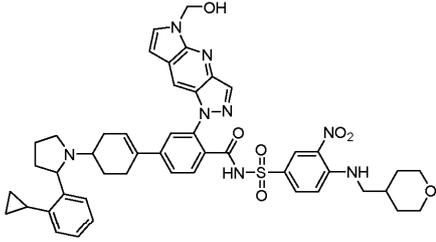
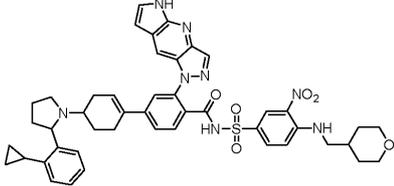
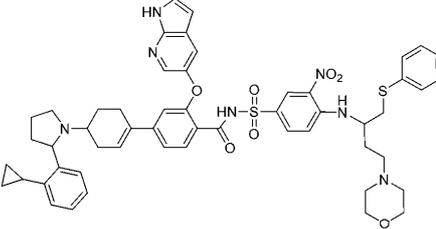
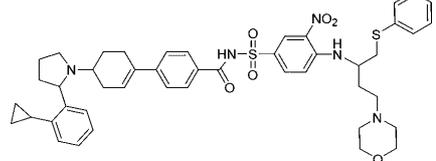
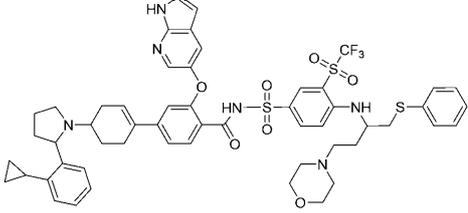
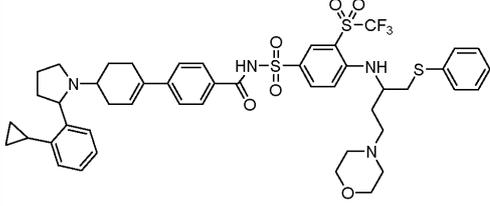
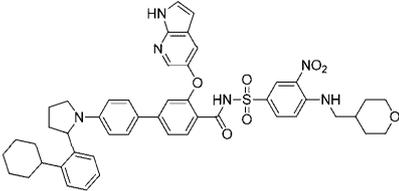
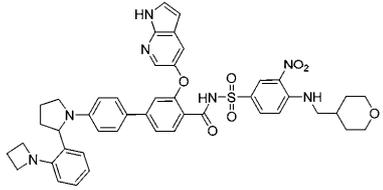
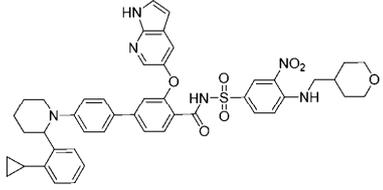
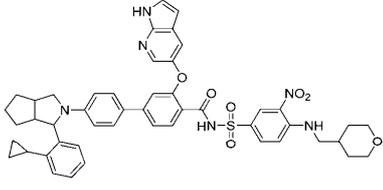
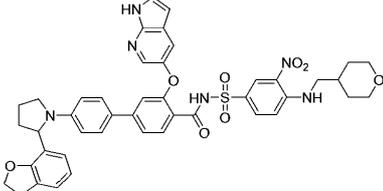
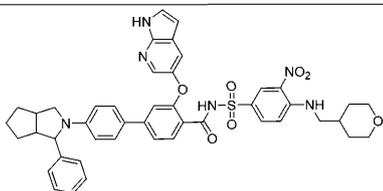
H3a		310	H.O.	H.O.	H.O.
H3		27	4572	409	более 10000
I7		134	H.O.	H.O.	H.O.
I8		882	H.O.	H.O.	H.O.
I9		более 1000	H.O.	H.O.	H.O.
II0		559	H.O.	H.O.	H.O.

Таблица 1-В
Биологические данные, полученные при тестировании методом В

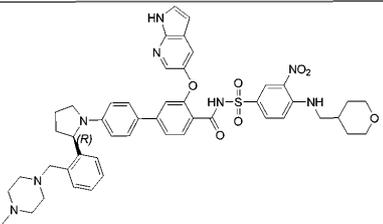
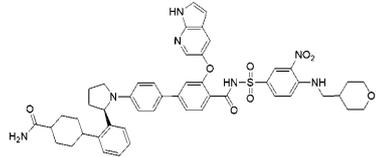
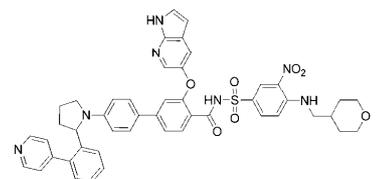
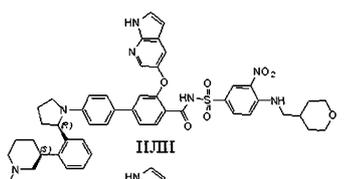
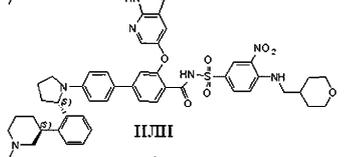
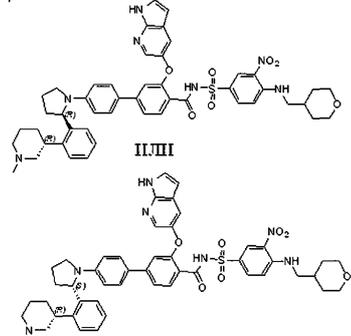
Пример	Структура	Биохимическая активность (IC ₅₀ , нМ)		Клеточная активность (IC ₅₀ , нМ)	
		BCL-2	Bcl-xl	RS4;11	Molt-4
A37		40	н.о.	н.о.	н.о.
A66		1,7	130	289	более 10000
A72		33	650	214	более 10000
A78		19	4100	1411	более 10000
A86		42	н.о.	н.о.	н.о.
A87		30	н.о.	н.о.	н.о.

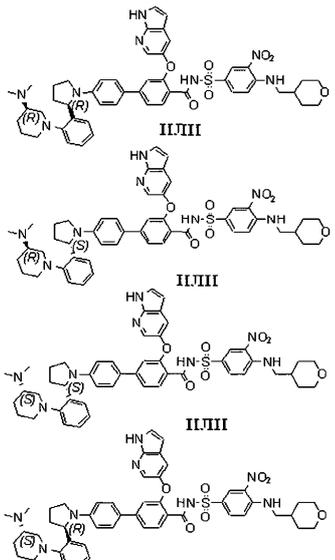
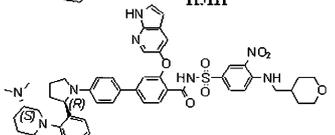
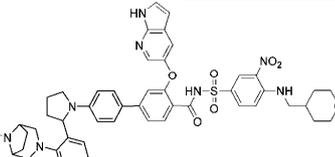
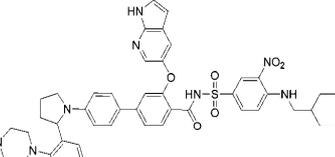
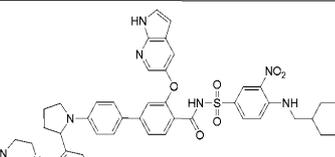
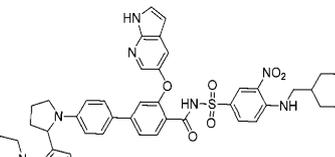
A68-S		4,8	1000	196	более 10000
A68-R		0,28	34	10	5241
A88		32	н.о.	н.о.	н.о.
A89		более 100	н.о.	н.о.	н.о.
A90		3,8	280	71	5605
A91		более 100	н.о.	н.о.	н.о.

A93		68	н.о.	н.о.	н.о.
A94		21	н.о.	н.о.	н.о.
A95		более 100	н.о.	н.о.	н.о.
A96		28	н.о.	н.о.	н.о.
A97		0,32	16	4,8	1410
A98		более 100	н.о.	н.о.	н.о.
A99		0,56	57	58	более 10000

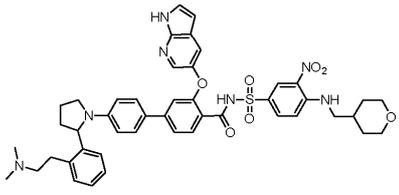
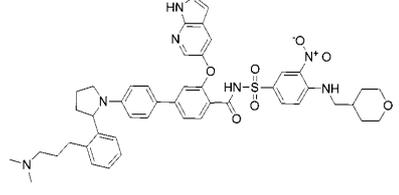
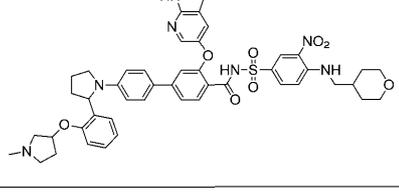
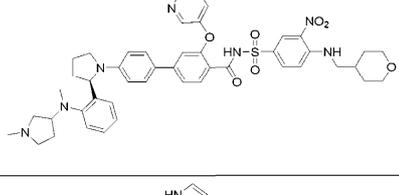
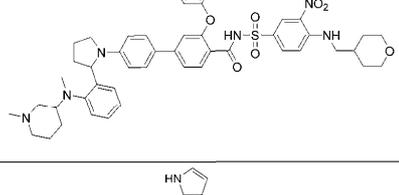
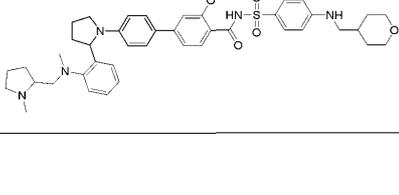
A100		0,21	17	4,6	более 10000
A101		0,055	5,6	7,1	2410
A102		19	н.о.	н.о.	н.о.
A103		0,56	68	11	более 10000
A104		1,2	126	16	4613
A105		1,3	144	13	3997
A106		0,3	22	175	более 10000

A107		3,5	254	18	3177
A108		6,6	н.о.	32	более 10000
A109		0,68	36	2,7	1317
A110		3,0	276	15	1258
A111		11	н.о.	31	6290
A112		0,11	12	3,4	1211
A113		0,24	19	8,6	1190

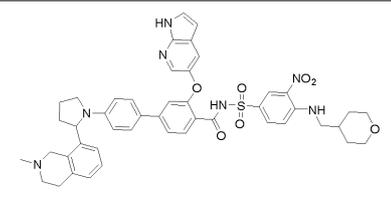
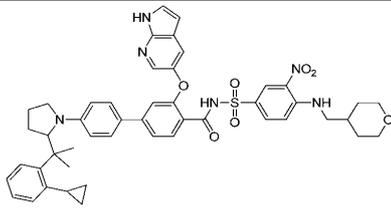
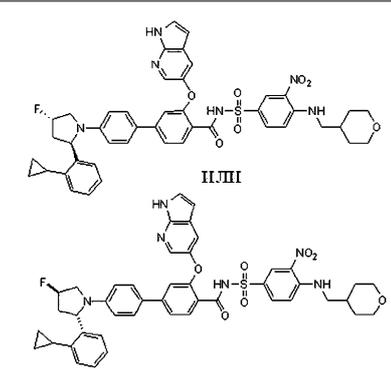
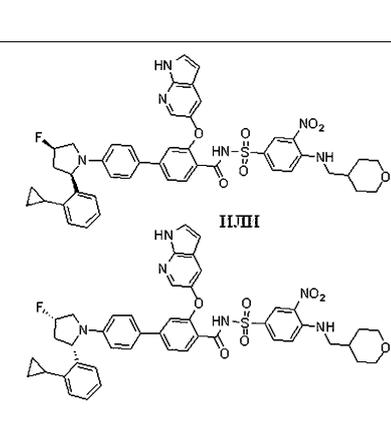
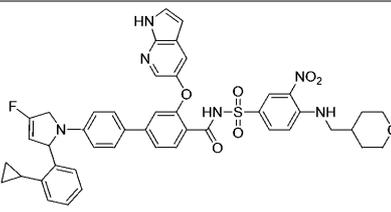
A114		0,089	9,9	2,7	589
A115		0,8	67	22	3835
A116		2,3	150	65	7043
A117a	  	0,5	61	11	8962
A117b		2,5	150	46	более 10000

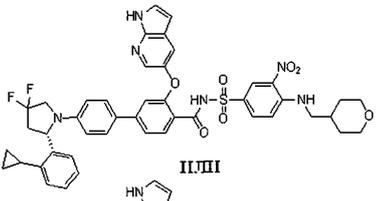
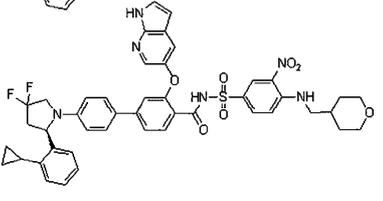
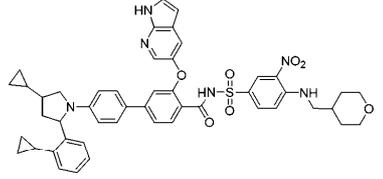
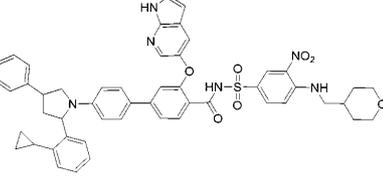
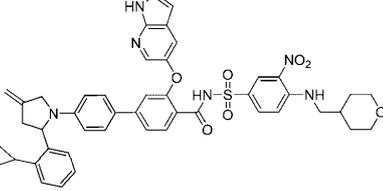
A118a	 <p>I118a</p>	0,58	61	3,7	979
A118b	 <p>I118b</p>	0,15	16	1,2	459
A119	 <p>I119</p>	0,96	143	38	более 1000
A120	 <p>I120</p>	0,47	86	88	более 10000
A121	 <p>I121</p>	0,88	178	6,6	1799
A122	 <p>I122</p>	3,8	н.о.	48	6919

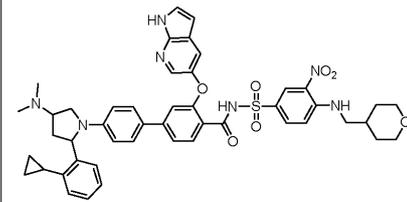
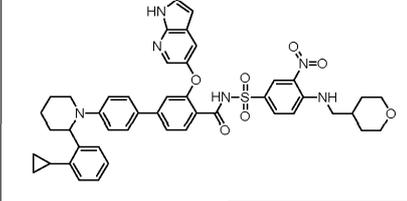
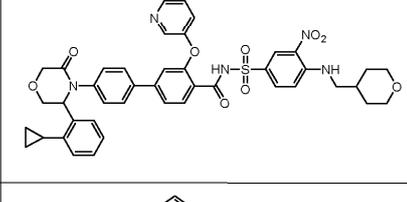
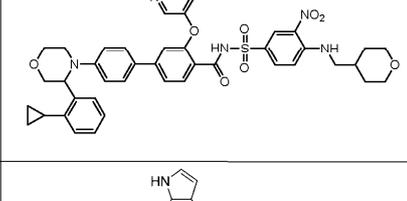
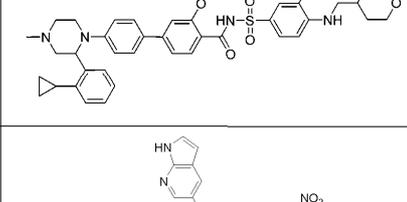
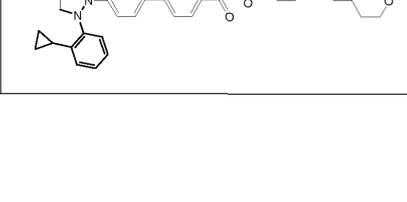
A123		0,49	89	38,5	3912
A124		4,4	242	14	5844
A125		0,23	21	4,5	489
A126		0,79	32	26	более 10000
A127		1,4	170	32	4100
A128		4,4	320	115	более 10000
A129		5,4	н.о.	45	4351

A130		1,2	н.о.	31	более 10000
A131		0,14	24	16	1350
A132		0,63	56	4,2	1993
A133		0,38	57	6,3	5958
A134		0,35	46	2,1	1392
A135		0,25	24	12	751

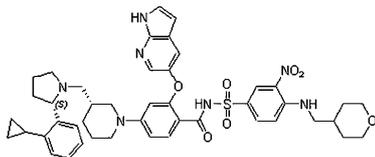
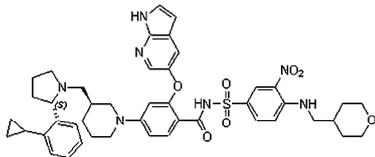
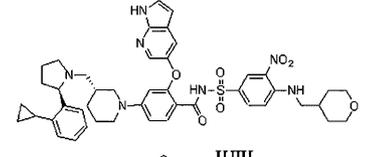
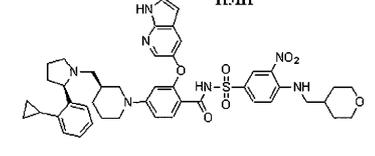
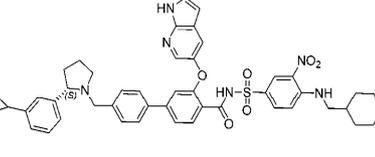
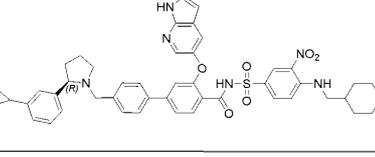
A136		0,28	19	3,8	1412
A137		0,74	165	10	3537
A138		4,2	115	н.о.	н.о.
A139		6,8	н.о.	2322	более 10000
A140		1,8	161	24	более 10000
A141		49	н.о.	н.о.	н.о.
A142		12	211	108	2510

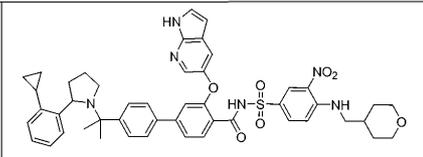
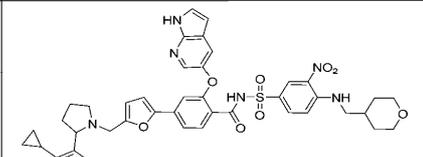
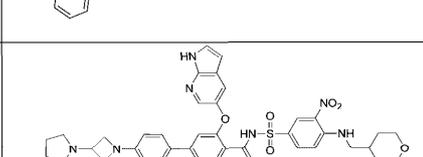
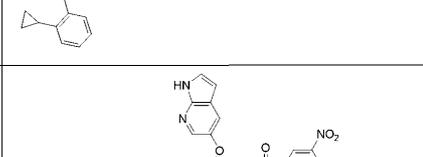
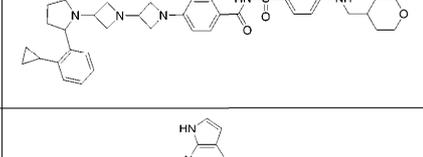
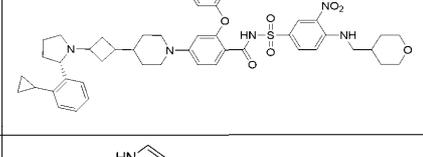
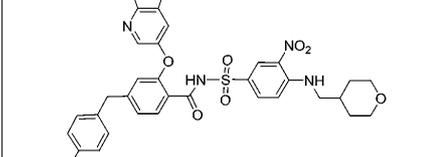
A143		16	н.о.	н.о.	н.о.
A144		36	более 10000	н.о.	н.о.
A145a		8,4	1500	79	5958
A145b		5,8	530	36	3489
A145c		0,44	32	6,8	782
A145d		29	н.о.	н.о.	н.о.
A146		13	1748	22	1900

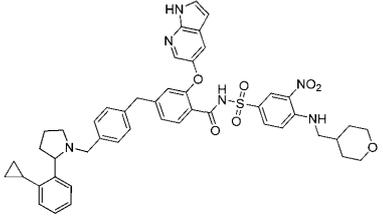
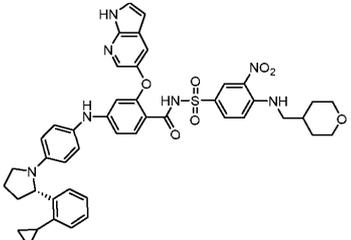
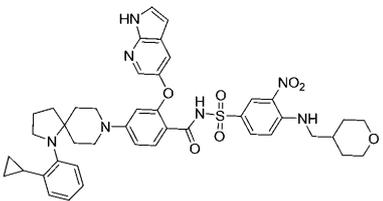
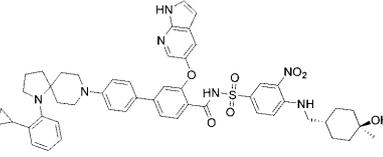
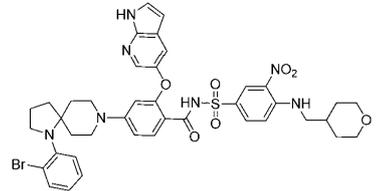
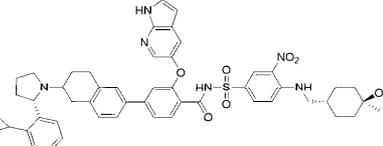
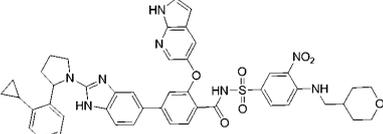
A147a		20	3202	24	3141
A147b		1,8	230	4,9	1252
A148		62	н.о.	н.о.	н.о.
A149		более 100	н.о.	н.о.	н.о.
A150		3,3	1354	41	4108

A151		2,7	н.о.	26	более 10000
A152		33	650	214	более 10000
A153		5,9	н.о.	424	более 10000
A154		22	н.о.	н.о.	н.о.
A155		6	2064	94	более 10000
A156		17	н.о.	142	4395

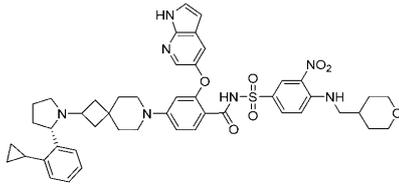
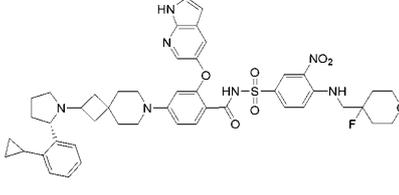
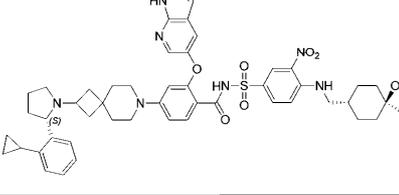
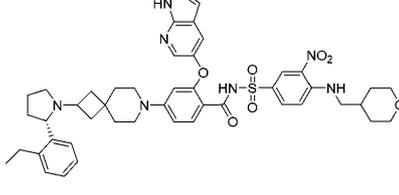
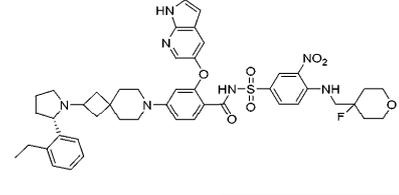
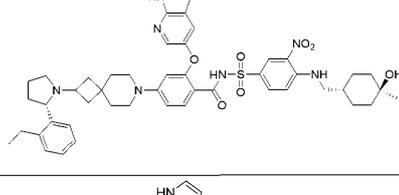
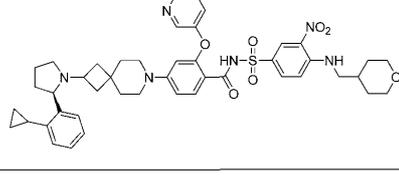
A157		более 100	н.о.	н.о.	н.о.
A158		более 100	н.о.	н.о.	н.о.
B13		более 100	н.о.	н.о.	н.о.
B14		25	более 10000	2552	более 10000
B15		8,1	более 10000	425	9497
B16		3,9	3900	282	более 10000

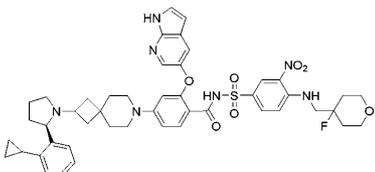
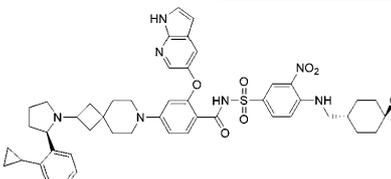
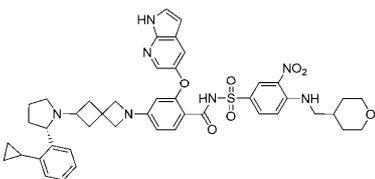
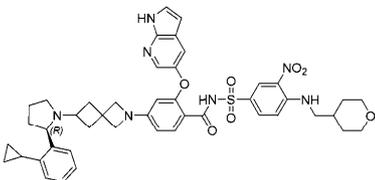
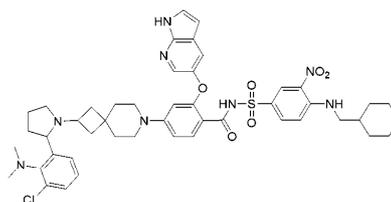
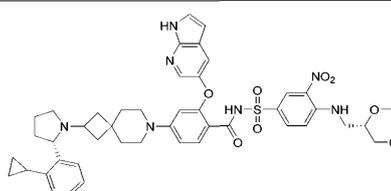
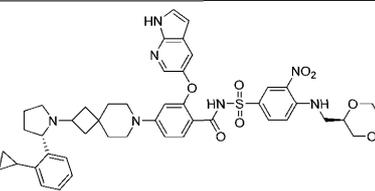
В19а	 <p style="text-align: center;">II.ШI</p>	более 100	н.о.	н.о.	н.о.
В19б	 <p style="text-align: center;">II.ШI</p>	более 100	н.о.	н.о.	н.о.
В20а	 <p style="text-align: center;">II.ШI</p>	более 100	н.о.	н.о.	н.о.
В20б	 <p style="text-align: center;">II.ШI</p>	более 100	н.о.	н.о.	н.о.
В21		100	н.о.	н.о.	н.о.
В22		более 100	н.о.	н.о.	н.о.

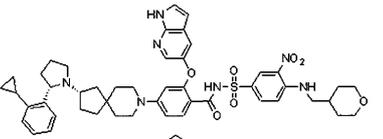
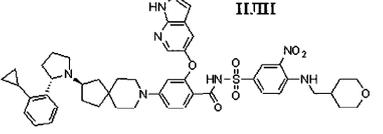
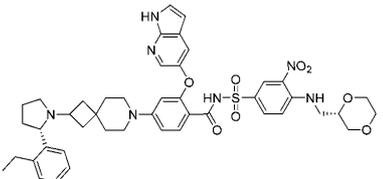
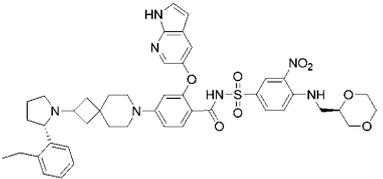
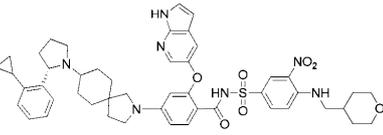
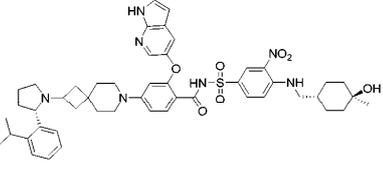
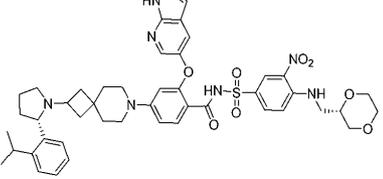
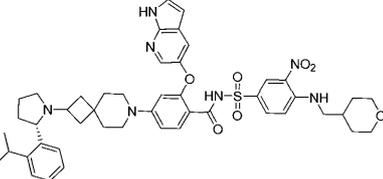
B23		более 100	н.о.	н.о.	н.о.
B24		более 100	н.о.	н.о.	н.о.
B25		24	н.о.	154	9873
B26		9	н.о.	511	более 10000
B27		8,9	более 10000	340	более 10000
B28		11	н.о.	н.о.	н.о.
B29		26	н.о.	н.о.	н.о.

B30		47	H.O.	H.O.	H.O.
B31		660	H.O.	H.O.	H.O.
B32		59	H.O.	H.O.	H.O.
B33		более 100	H.O.	H.O.	H.O.
B34		33	H.O.	H.O.	H.O.
B35		17	H.O.	H.O.	H.O.
B36		87	H.O.	H.O.	H.O.

B37		более 100	н.о.	н.о.	н.о.
B38		2,3	более 10000	115	более 10000
B39		более 100	н.о.	н.о.	н.о.
B40		69	н.о.	н.о.	н.о.
D107a		29	н.о.	н.о.	н.о.
D107b		1,7	н.о.	187	более 10000
F5		0,045	55	5,8	5890

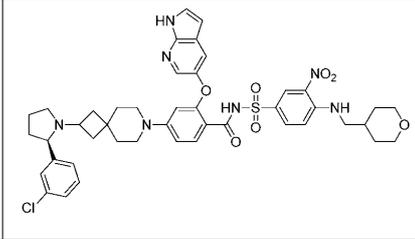
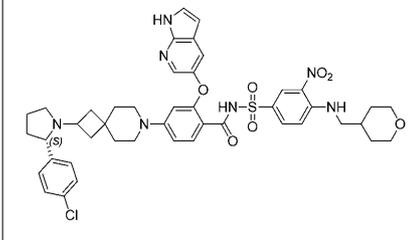
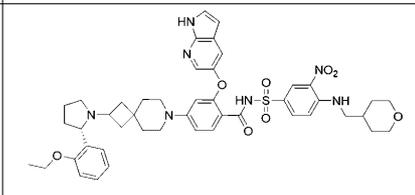
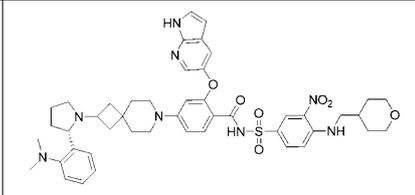
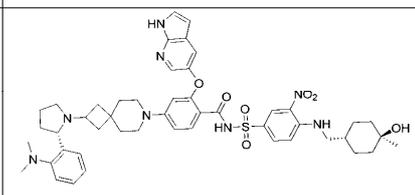
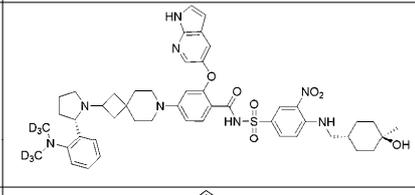
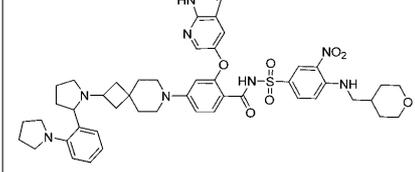
F23		0,039	35	2,2	3736
F22		0,032	26	1,3	2825
F21		0,022	24	1,1	2035
F24		0,078	58	5,9	2848
F25		0,042	36	2,0	4411
F26		0,034	43	1,9	более 10000
F27		1,2	3402	119	более 10000

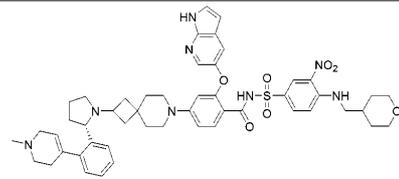
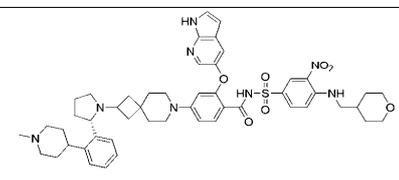
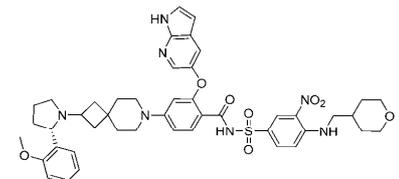
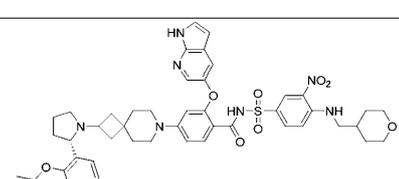
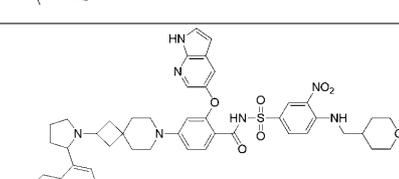
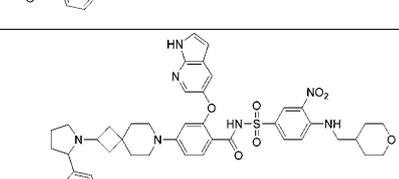
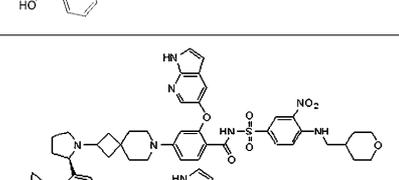
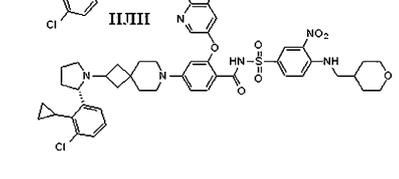
F28		0,98	1523	83	более 10000
F29		0,63	3061	86	более 10000
F34		0,092	74	6,7	7417
F35		1,4	1300	160	более 10000
F36		4,6	2000	31	6086
F37		0,041	20	2,8	1442
F38		0,07	38	3,8	1745

F39a		0,21	210	14	более 10000
F39b		3,9	2300	105	более 10000
F40		0,045	18	2,7	2702
F41		0,059	22	4,5	4302
F42		44	н.о.	н.о.	н.о.
F43		0,015	18	0,41	2520
F44		0,048	61	1,1	1378
F45		0,036	46	1,0	5979

F46		0,052	28	0,4	2847
F47		0,038	34	0,7	1468
F48		0,074	132	1,8	3753
F49		0,74	2907	123	9342
F50		2,1	5361	349	9342
F51		1,1	1823	43	7000
F52		1,6	9125	107	8988

F53		1,0	835	100	более 10000
F54		0,11	154	0,8	1866
F55		0,31	320	44	более 10000
F56		0,43	323	11	4016
F57		4,4	2600	342	более 10000
F58		4,8	1800	262	более 10000

F59		4,7	н.о.	198	более 10000
F60		7,7	5500	517	более 10000
F61		0,081	86	27	более 10000
F62		0,023	29	1,4	991
F63		0,021	17	0,8	6819
F64		0,02	28	0,8	2442
F65		0,32	1408	45	более 10000

F66		57	Н.О.	Н.О.	Н.О.
F67		78	Н.О.	Н.О.	Н.О.
F68		0,12	148	13	более 10000
F69		0,076	133	15	более 10000
F70		0,24	390	53	более 10000
F71		2,1	7700	1287	более 10000
F72a		1,3	826	25	7892
F72b		2,0	1879	42	4305

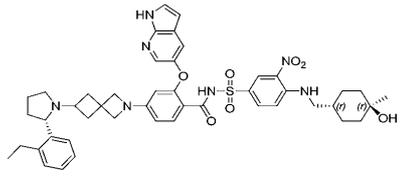
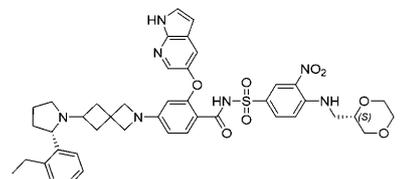
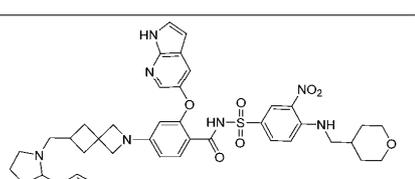
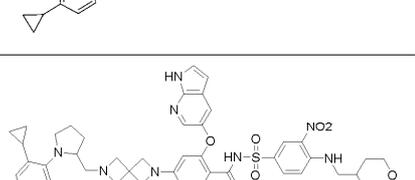
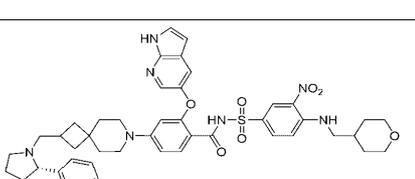
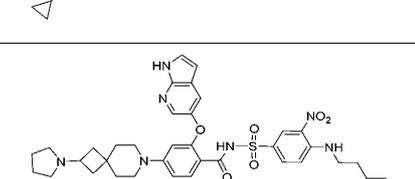
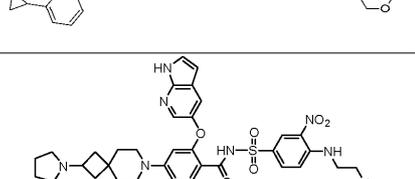
F73		1,1	1507	63	более 10000
F74a		1,9	1490	30	7527
F74b		1,4	372	12	4138
F75		1,5	более 10000	36	2045
F76		12	2300	2389	более 10000
F77		23	н.о.	н.о.	н.о.
F78		0,21	278	1,5	3569

F79		1,1	1860	38	более 10000
F80		32	более 10000	н.о.	н.о.
F81		0,56	666	11	1695
F82		0,82	1067	7,6	2488
F83		6,9	н.о.	60	4833
F84		3,8	7674	44	2229
F85		0,058	38	3,5	3507

F86		0,15	60	32	более 10000
F87		1,5	н.о.	36	более 10000
F88		1,6	2426	13	6977
F89		1,7	3077	27	4013
F90		0,094	99	3,6	более 10000
F91a		0,071	164	3,6	1880
F91b	 <p style="text-align: center;">IIIII</p>	0,063	27	0,38	957

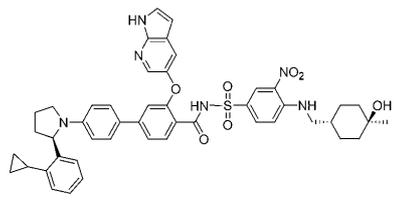
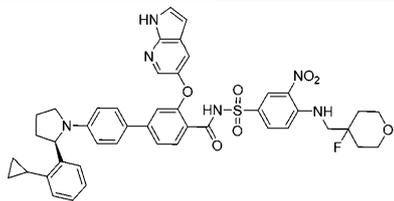
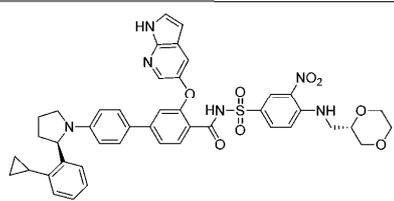
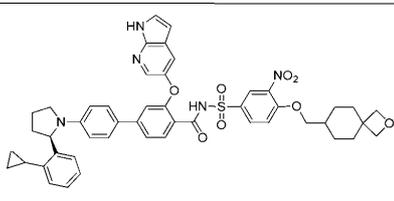
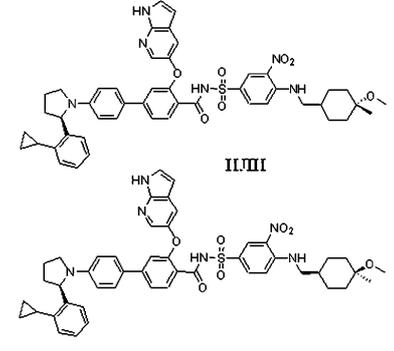
F92		0,025	22	1,2	1370
F93		15	более 10000	900	более 10000
F94		0,97	1300	32	более 10000
F95		0,28	708	7,8	4166
F96		27	н.о.	н.о.	н.о.
F97		0,047	82	1,0	более 10000

F98		3,3	1930	14	более 10000
F99		0,024	52	2,6	3080
F100		0,058	133	6,4	7032
F101a		0,063	364	11	2960
F101b		0,098	124	4,4	более 10000
F102		0,087	271	1,3	3410
F103		0,57	1160	8,9	более 10000

F111		0,03	61	0,4	1663
F112		0,045	42	0,7	871
F113		7,8	9004	103	более 10000
F114		2,6	1880	152	2960
F115		6,4	н.о.	123	более 10000
F116		0,13	167	5,4	4709
F117		0,15	45	6,5	1457

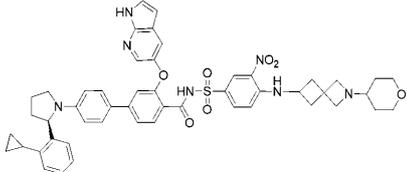
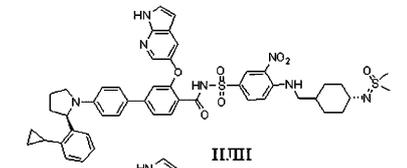
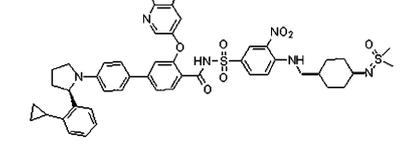
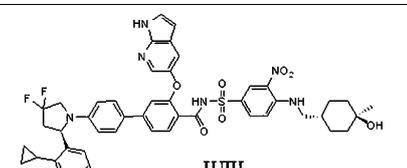
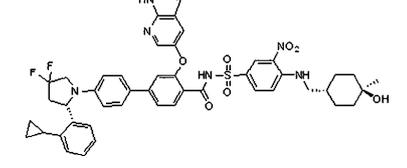
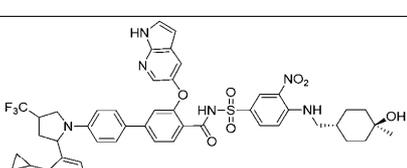
F118		0,13	60	120	более 10000
F119		0,044	35	2,1	2804
F120		0,025	37	2,7	2520
F121		0,092	181	10	4580
F122		0,74	1960	57	более 10000
F123		0,27	688	28,8	более 10000
F124a		1	4459	19	более 10000
F124b		1,3	4141	27	более 10000

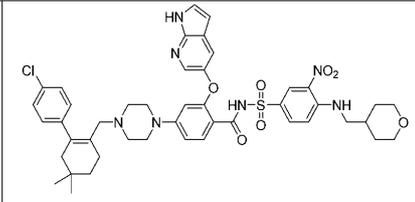
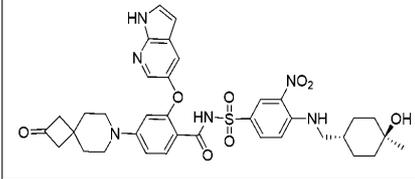
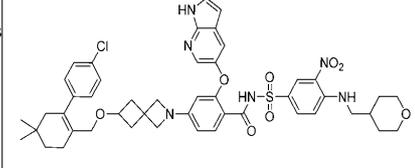
F131a	<p style="text-align: center;">II,III</p>	0,046	17	4,9	более 10000
F131b		0,061	28	11	более 10000
F132a	<p style="text-align: center;">II,III</p>	0,17	335	30	более 10000
F132b	<p style="text-align: center;">II,III</p>	0,015	7,1	0,49	4260
G85-R		2,6	140	10	1612
G91-R		1,5	150	8,5	1726

G92-R		1,1	120	8,9	1955
G94-R		1,5	67	15	1935
G95-R		1,6	61	16	1439
G99		3,2	540	36	6905
G101a		6,1	н.о.	н.о.	н.о.
G101b		7,3	320	111	более 10000

G102		23	1100	861	более 10000
G118		0,068	17	2,8	более 10000
G119		0,099	19	3,7	7848
G120		0,17	19	9	более 10000
G121		0,095	12	1,6	более 10000
G122		0,053	19	1,6	более 10000
G123		1,1	176	5,4	3556

G124		0,063	22	3,8	более 10000
G125		0,064	14	33	более 10000
G126		0,084	12	12	более 10000
G127		1,2	150	60,3	более 10000
G128		1,2	75	21	765
G129		3,3	123	35	974
G130		9,1	170	82	2338

G131		14	H.O.	H.O.	H.O.
G132a		2,6	250	30	5343
G132b		0,24	297	20	8246
G133		1,6	170	1,5	392
G134		13	3396	33	1427
G135		49	2743	H.O.	H.O.

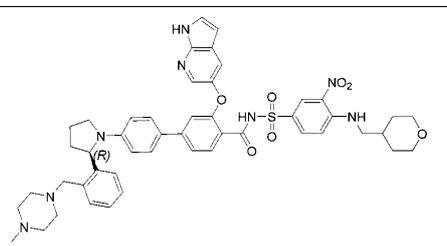
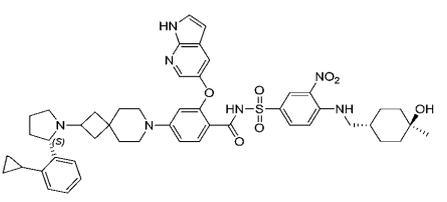
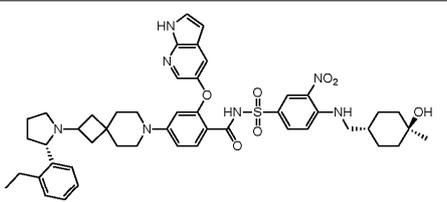
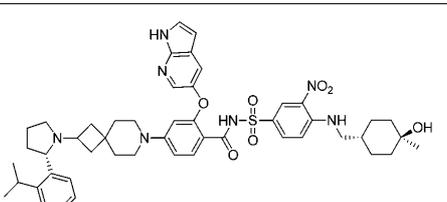
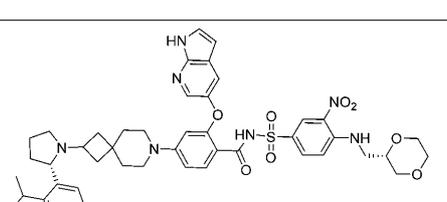
ABT-199		0,34	190	9,5	3166
F133		49	более 10000	н.о.	н.о.
Пример 8 в CN106749 233A		84	более 10000	н.о.	н.о.

Н.о.: не определено.

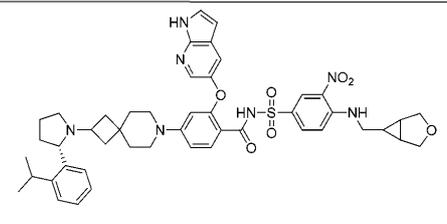
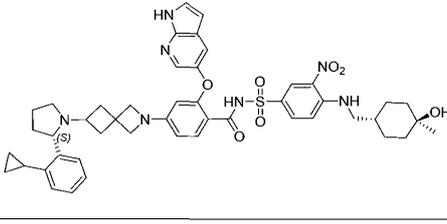
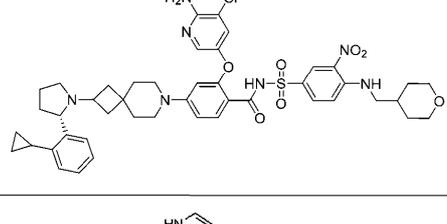
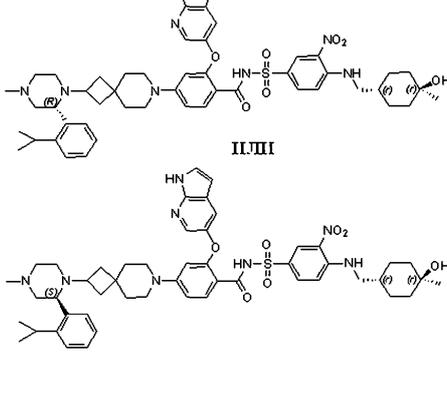
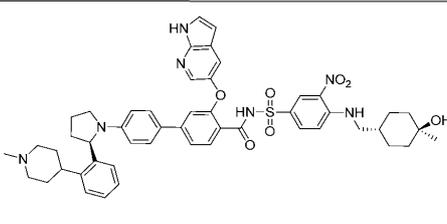
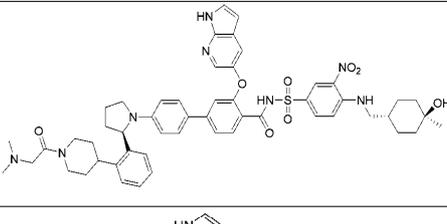
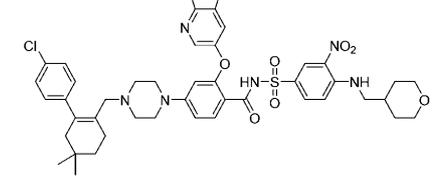
Bcl-2-G101V биохимическое исследование.

Выбранные соединения, раскрытые в данном документе, тестировали в отношении блокирования белка Bcl-2-G101 с его лигандом в исследовании, основанном на времяразрешенном флуоресцентном индуктивно-резонансном переносе энергии. 0,05 нМ рекомбинантного белка человека Bcl-2-G101V предварительно инкубировали с сериями разведений соединений, раскрытых в данном документе (максимальная концентрация составляла 10 мкМ, 4-кратные серийные разведения, 10 точек; или максимальная концентрация составляла 1 мкМ, 3-кратные серийные разведения, 10 точек), при комнатной температуре в течение 0,5 ч в буфере для исследования, содержащем 20 мМ фосфатнокалиевый буфер, pH 7,5, 50 мМ NaCl, 1 мМ ЭДТА, 0,05% Твин-20, 0,01% БСА. Затем 5 нМ FITC-меченный Вак пептид Ac-GQVGRQLAIGDK(FITC)INR-амид и Mab Anti-6His Tb cryptate Gold добавляли в планшет и дополнительно инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч. TR-FRET сигналы (возбуждение при 337 нм, испускание при 490 нм/520 нм) считывали на оборудовании BMG PHERAstar FSX. Процент ингибирования взаимодействия Bcl-2-G101V с его лигандом в присутствии возрастающих концентраций соединений вычисляли на основании соотношения флуоресценции при 490 нм к флуоресценции при 520 нм. IC₅₀ для каждого соединения получали исходя из соотношения данных с четырехпараметрическим логистическим уравнением при помощи программного обеспечения Graphpad Prism или Dotmatics. Данные приведены в табл. 1-С.

Таблица 1-С
 Биохимические данные ингибирования мутанта Bcl-2-G101V

Пример	Структура	Биохимическая активность
		Bcl-2-G101V, IC50 (нМ)
A114		2,7
F21		0,93
F26		1,2
F43		0,42
F44		1,6

F48		2,1
F63		0,52
F85		1,3
F90		1,4
F91b		0,25
F92		0,86

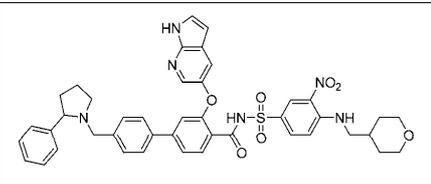
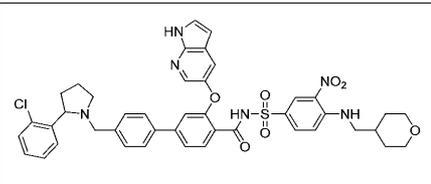
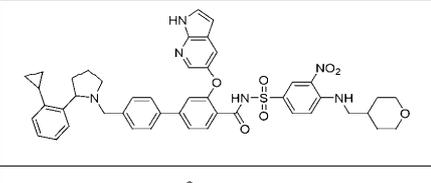
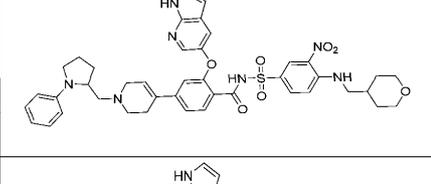
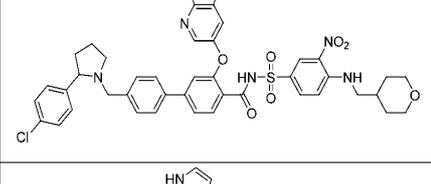
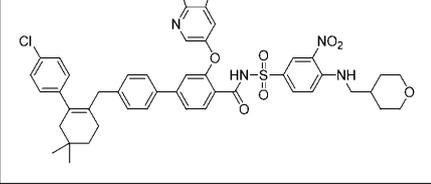
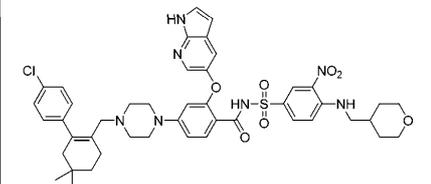
F99		2,5
F106		0,72
F126		12
F132b		0,31
G122		1,5
G124		1,1
ABT-199		28

Для дополнительной оценки связывающей способности соединения с Bcl-2 Gly101 Vad мутантом, выбранные соединения в табл. 1-С вместе с АВТ-199 тестировали в биохимическом исследовании. Данные соединения были подтверждены как неожиданно более сильные, чем АВТ-199 (28 нМ), что говорит

о том, что данные соединения могут воздействовать на мутанта, устойчивого к BCL2.

Табл. 2 описывает АВТ-199, его структурно сходные аналоги и их активность в обоих биохимическом и клеточном исследовании. Как видно из таблицы, данные аналоги демонстрируют сильную тенденцию к снижению активности (по меньшей мере более чем 10-кратно) для Bcl-2 по сравнению с АВТ-199. Например, наиболее сходный аналог В6 оказался приблизительно в 14 раз менее сильным в биохимическом исследовании и более чем в 20 раз менее сильным в RS4;11 исследовании клеточной пролиферации. Снижение активности аналогов АВТ-199 с В1 по В5 варьировалось от 40-кратного до более чем 100-кратного в биохимическом исследовании, и снижением активности в RS4;11 исследовании клеточной пролиферации для всех более чем в 80 раз.

Таблица 2
АВТ-199 и его структурно сходные аналоги по настоящему изобретению

Пример		Биохимическая активность# (IC ₅₀ , нМ)	Клеточная активность (IC ₅₀ , нМ)
		BCL-2	RS4;11
В1		49	560
В2		83	339
В3		85	565
В4		95	2004
В5		141	н.о.
В6		17	91
АВТ-199		1,2	3,8

АВТ-199 аналог		н.о.	н.о.
-------------------	--	------	------

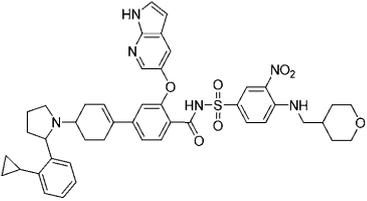
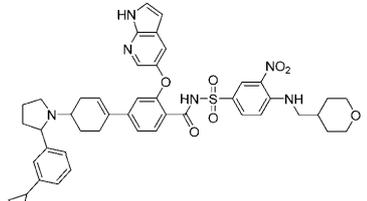
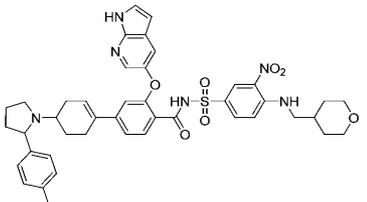
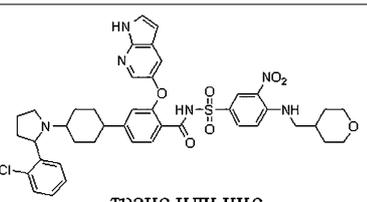
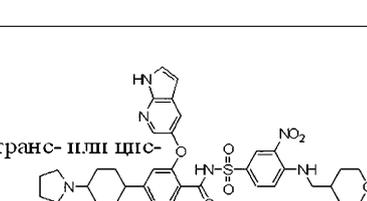
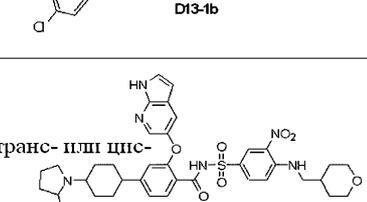
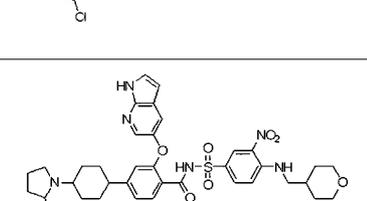
#: данные, полученные при тестировании способом А.

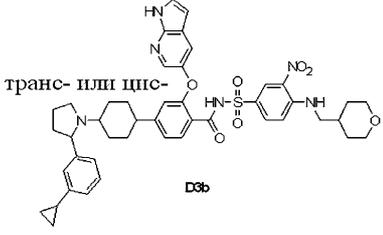
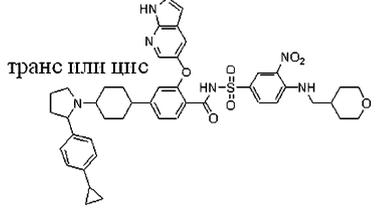
Табл. 3А описывает выбранные соединения без атома углерода между кольцами А и В и их активность или силу в обоих биохимическом и клеточном исследовании. Соединения в настоящем патенте показывают неожиданную взаимосвязь структуры и активности (SAR). В случае когда кольцо А представляет собой фенильное или спиро-кольцо, соединения (F5, F55, А4, А8) с орто-заместителями (например, Cl атом или циклопропил) на фенильной группе являются более сильными (более чем в 10 раз) по сравнению с соединениями с таким же заместителем в других положениях на фенильной группе. Однако вышеупомянутая SAR в отношении изменения положений заместителя на фенильной группе не была выявлена в случае, когда кольцо А представляет собой гексановую или гексеную группу.

Таблица 3А

Пример		Биохимическая активность (IC ₅₀ , нМ)	Клеточная активность (IC ₅₀ , нМ)
		BCL-2	RS4;11
F5 ^B		0,045 [#]	5,8
F53 ^B		1,0 [#]	100
F55 ^B		0,31 [#]	44
F58 ^B		4,8 [#]	262

F60 ^B		7,7 [#]	517
A4 ^A		16	2145
A3 ^A		122	H.O.
A2 ^A		140	7152
A8 ^A		7,2	48
A10 ^A		1075	H.O.
A14 ^A		133	1570

C3 ^A		7,3	56
C4 ^A		7,9	112
C192 ^A		21	8397
D1b ^A	 транс или цис	27	3744
D13-1b ^A	 транс- или цис- D13-1b	22	н.о.
D14-1b ^A	 транс- или цис- D14-1b	23	9747
D2b ^A	 цис или транс	6,5	60

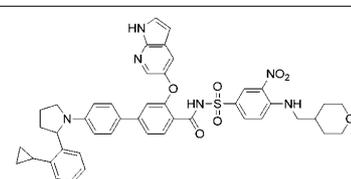
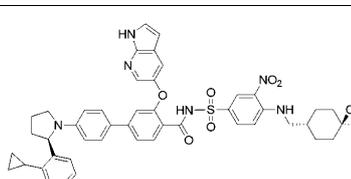
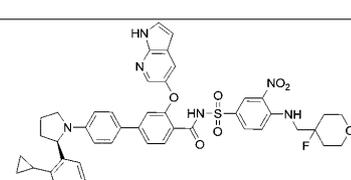
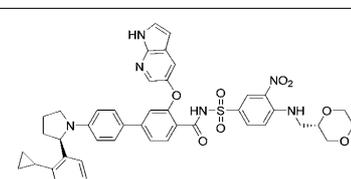
D3b ^A		4,0	3053
D4b ^A		15	7261

#: данные, полученные методом В.

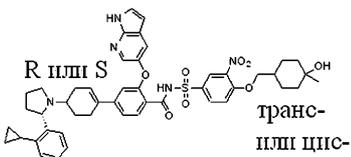
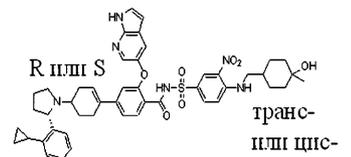
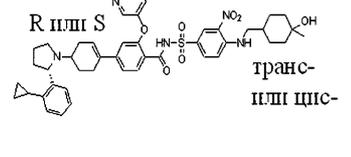
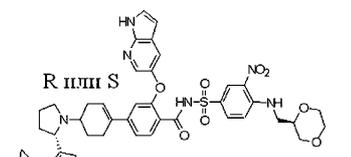
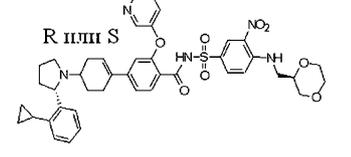
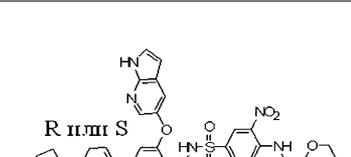
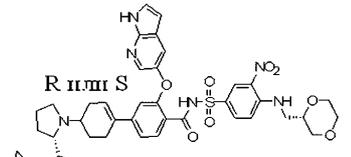
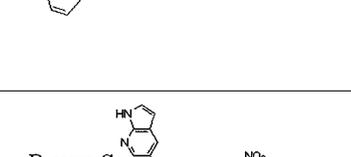
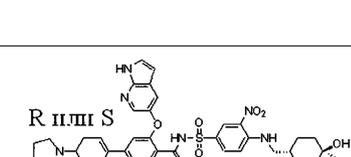
Табл. 3В описывает некоторые примеры с различными кольцами А и их активность и силу как в биохимическом, так и в клеточном исследовании. Отсутствие $-CH_2-$ между кольцом А и В. Неожиданно примеры F21, F22, F23, F24, F25, F26, F34, F37, F38, F40, F41, F43-F48, F62-F64, F90, F91b, F92, F99, F104, F106, F109, F111, F120, F126, F130 и F132b со спирокольцом в качестве кольца А обладали значительно более повышенной активностью как в биохимическом, так и в клеточном исследовании, по сравнению с примерами с другими кольцами в качестве кольца А (т.е. примеры А8а, G92-R, G94-R, G95-R и G96-R с фенильными кольцами в качестве кольца А и С3, G30-а, G30-б, G10b-а, G10b-б, G24b-а, G24b-б, G9-а, G9-б, G8-а, G8-б, G107-а, G107-б, G90-а, и G90-б с гексеновыми кольцами в качестве кольца А и D2b-S и G76-S, G77-S с гексановыми кольцами в качестве кольца А). Соединения в настоящем патенте показывают неожиданную SAR, которая может быть дополнительно объяснена дополнительным сера-Пи взаимодействием с Met115 в сокристалле соединения F22, имеющем спирокольцо в качестве кольца А, с белком bcl-2 по сравнению с таковыми соединений G10b-а, G10b-б, имеющих гексеновые кольца в качестве кольца А, с белком bcl-2.

Примеры F21, F22, F23, F24, F25, F26, F34, F37, F38, F40, F41, F43-F48, F62-F64, F90, F91b, F92, F99, F104, F106, F109, F111, F120, F126, F130 и F132b со спирокольцами в качестве кольца А являются от трех до более чем 10 раз более сильными чем АВТ-199 и пример 8 из CN106749233А в биохимическом исследовании с применением метода В, и от более чем 1 до более чем 8 раз более сильными чем АВТ-199 в клеточном исследовании. Более того селективность примеров со спирокольцами в качестве кольца А в отношении Bcl-x1 является лучшей, чем таковая АВТ-199 в биохимическом исследовании или клеточном исследовании. Более того неожиданно SAR также имела место в случае хирального центра пирролидинового кольца. Более сильный изомер в примере с фенильным кольцом в качестве кольца А имел конфигурацию R (т.е. примеры G92-R, G94-R, G95-R, G96-R, G118, G122 и G124), в то же время более сильный изомер в примере с гексаном, гексановым или спирокольцом в качестве кольца А имел конфигурацию S.

Таблица 3В

Пример		Биохимическая активность (IC ₅₀ , нМ)		Клеточная активность (IC ₅₀ , нМ)	
		Vcl-2	Vcl-xl	RS 4;11	Molt-4
A8 ^A		7,2	900	48	7584
A8a (более быстрый изомер) ^A		1,9	162	19	1870
G92-R ^A		1,8	198	8,2	1266
G92-R ^B		1,1	н.о.	н.о.	н.о.
G94-R ^A		2,7	157	12	1423
G94-R ^B		1,5	н.о.	н.о.	н.о.
G95-R ^A		3,5	110	16	1439

G95-R ^B		1,6	н.о.	н.о.	н.о.
G96-R ^A		4,9	227	29	2065
G118		0,068	17	2,8	более 10000
G122		0,053	19	1,6	более 10000
G124		0,063	22	3,8	более 10000
C3 ^A		7,3	1816	56	7722
G30-a ^A		4,5	1362	22	4607
G30-b ^A		3,4	1362	13	4157

G10b-a ^A		4,6	5372	14	4112
G10b-b ^A		3,0	5125	10	4086
G24b-a ^A		3,6	1508	10	4583
G24b-b ^A		2,6	1052	4,9	4045
G9-a ^A		7,1	1491	42	более 10000
G9-b ^A		5,9	1727	28	6450
G8-a ^A		5,3	884	15	5645
G8-b ^A		4,3	868	10	4754
G107-a ^A		1,6	1646	18	7251
G107-b ^A		1,2	1944	11	более 10000
G90-a ^A		3,3	1344	25	3218

G90-b ^A	<p>R или S</p>	2,3	1135	16	4655
D2b-S ^A	<p>транс или цис</p>	4,0	949	19	5745
G76-S ^A		4,2	1099	38	8091
G77-S ^A		3,1	720	35	7397
F21 ^A		1,6	H.O.	H.O.	H.O.
F21 ^B		0,022	24	1,1	2035
F22 ^A		1,7	H.O.	H.O.	H.O.
F22 ^B		0,032	26	1,3	2825

F23 ^A		1,7	H.O.	H.O.	H.O.
F23 ^B		0,039	35	2,2	3736
F24 ^B		0,078	58	5,9	2848
F25 ^B		0,042	36	2,0	4411
F26 ^B		0,034	43	1,9	более 10000
F34 ^B		0,042	74	6,7	7417
F37 ^B		0,041	20	2,8	1442
F38 ^B		0,07	38	3,8	1745

F40 ^B		0,045	18	2,7	2702
F41 ^B		0,059	22	4,5	4302
F43 ^B		0,015	18	0,41	2520
F44 ^B		0,048	61	1,1	1378
F45 ^B		0,036	46	1,0	5979
F46 ^B		0,052	28	0,4	2847
F47 ^B		0,038	34	0,7	1468

F48 ^B		0,074	132	1,8	3753
F62 ^B		0,023	29	1,4	991
F63 ^B		0,021	17	0,8	6819
F64 ^B		0,02	28	0,8	2442
F90 ^B		0,094	99	3,6	более 10000
F91b ^B		0,063	27	0,38	957
F92 ^B		0,025	22	1,2	1370
F99 ^B		0,024	52	2,6	3080

F104 ^B		0,055	86	0,4	1490
F106 ^B		0,021	67	0,7	1206
F109 ^B		0,039	167	1,2	3847
F111 ^B		0,03	61	0,4	1663
F120 ^B		0,025	37	2,7	2520
F126 ^B		0,076	50	7,5	более 10000
F130 ^B		0,021	23	0,5	7350
F132b ^B		0,015	7,1	0,49	4260

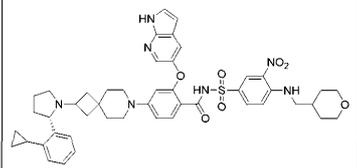
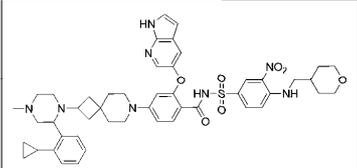
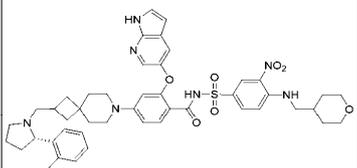
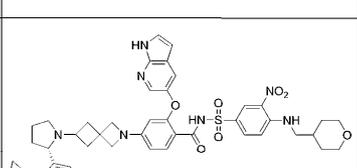
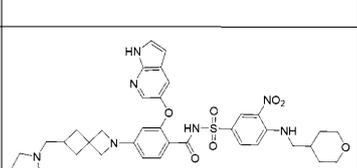
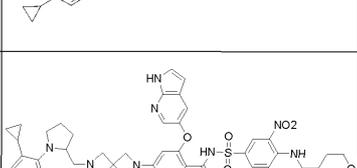
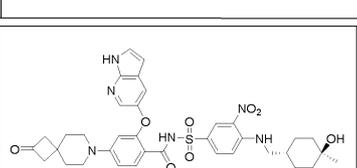
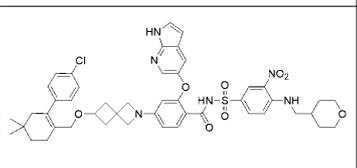
ABT-199 ^A	<p>Венетоклакс (ABT-199, GDC-0199)</p>	2,3	н.о.	н.о.	н.о.
ABT-199 ^B		0,34	190	9,5	3166
F133		49	более 10000	н.о.	н.о.
Пример 8 из CN106749233A B		84	более 10000	н.о.	н.о.

^A: биохимические данные, полученные методом А; ^B: биохимические данные, полученные методом В.

Табл. 3С описывает соединения со спирокольцом в качестве кольца А и их активность как в биохимическом (при помощи метода В), так и в клеточном исследовании. Как видно из таблицы, вставка -CH₂- между кольцом А (спирокольцо) и кольцом В (пирролидиновое кольцо) значительно снижает силу, что согласуется с неожиданной взаимосвязью структуры и активности (SAR). Например, F115 оказался более чем 100-кратно и 50-кратно менее сильным, чем его аналог F23 в биохимическом и клеточном исследовании, соответственно. F113 и F114 оказались от 28 до 80 раз и от 15 до 22 раз менее сильным, чем их аналог F34 в биохимическом и клеточном исследовании, соответственно.

Кроме того все данные соединения являются гораздо более сильными, чем таковые Примера 8 из CN106749233A и F133 в биохимическом исследовании, что может быть обусловлено оптимальной комбинацией спирофрагмента и 2-(2-замещенный фенил)пирролидин-1-илового фрагмента или 2-(2-замещенный фенил)-4-алкилпиперазин-1-илового фрагмента соединений, раскрытых в данном документе.

Таблица 3С#

Пример		Биохимическая активность# (IC ₅₀ , нМ)	Клеточная активность (IC ₅₀ , нМ)
		Вс1-2	RS4;11
F23		0,039	2,2
F90		0,094	3,6
F115		6,4	123
F34		0,042	6,7
F113		7,8	103
F114		2,6	152
F133		49	н.о.
Пример 8 из CN10674923 3А		84	н.о.

Очистка белка и сокристаллизация Вс12 с А4а.

Рекомбинантный белок Вс1-2 с меткой глутатион-S-трансферазы (GST tag) экспрессировали в *E. coli*

BL21 (DE3), индуцировали 0,1 мМ изопропил- β -D-1-тиогаляктопиранозидом (IPTG) в течение 16 ч при 16°C. Клетки собирали центрифугированием при 5000 g в течение 15 мин, ресуспендировали в лизирующем буфере, содержащем 20 мМ Трис (трис(гидроксиметил)аминометан), pH 8,0 и 300 мМ NaCl, и лизировали ультразвуком. После центрифугирования при 20000 g в течение 40 мин надосадоk инкубировали с полимером глутатион-S-трансферазой при 4°C в течение 30 мин. Полимер промывали три раза лизирующим буфером с последующей обработкой протеазой PreScission при 4°C в течение ночи. Поток концентрировали и последовательно проводили эксклюзионную хроматографию по размеру на колонке (Superdex-75, GE Healthcare) в буфере, содержащем 20 мМ Трис, pH 8,0 и 150 мМ NaCl. Пик собирали и концентрировали до приблизительно 10 мг/мл. Раствор белка инкубировали с A4a в течение 30 мин при 4°C, и затем смешивали с резервуарным раствором, содержащим 0,1 М Бис-Трис, pH 6,6 и 25% ПЭГ 3350. Сокристаллы Vcl-2 с A4a получали посредством диффузии паров из висячей капли, культивированной при 20°C.

Данные рентгеновского анализа и определения структуры.

Нейлоновые петли применяли для сбора сокристаллов и затем погружали кристаллы в резервуарный раствор, дополненный 20% глицеролом, на 10 с. Данные дифракции собирали на детекторе Eiger 16M при BL17U1, Shanghai Synchrotron Radiation Facility (Шанхайская установка Синхротронного излучения), и обрабатывали программой XDS. Фазу определяли при помощи программы PHASER с применением кристаллической структуры Vcl-2 (код Банка белковых структур (PDB) 4MAN) в качестве поисковой модели молекулярной замены. Phenix.refine применяли для получения твердого тела, TLS, ограниченное уточнение (restrained refinement) в отношении данных рентгеновского анализа, с последующей ручной корректировкой в программе COOT и дальнейшим уточнением в программе Phenix.refine.

Собранные данные и уточненные статистические значения.

Собранные данные	
Канал синхротронного излучения	BL17U1
Пространственная группа	P 1 21 1
Размер ячейки (Å)	a=31,90 b=40,60 c=53,81
Углы (°)	α =90,00 β =103,66 γ =90,00
Разрешение (Å)	32,07-1,60 (1,63-1,60)
Общее число отражений	111450 (3130)
Число уникальных отражений	17216 (709)
Полнота исследования (%)	96,7 (82,3)
Среднее значение резерва	6,5 (4,4)
Rmerge ^a	0,074 (0,619)
I/sigma (I)	12,5 (1,9)
В-Фактор Уилсона (Å)	22,8
Уточнение	
Разрешение (Å)	31,00-1,60
Число отражений	17200
Среднеквадратичное отклонение длины связей (Å)	0,006
Среднеквадратичное отклонение углов связей (°)	0,991
R _{work} ^b (%)	18,19
R _{free} ^c (%)	22,27
Средние В-факторы белка	33,360
Карта Рамачандрана (%)	
Подходящие	99,26
Допустимые	0,74
Выбросы	0,00

Значения в круглых скобках относятся к оболочке с наивысшим разрешением.

^a $R_{\text{merge}} = \frac{\sum_i |I(h)_i - \langle I(h) \rangle|}{\sum_i I(h)_i}$, где $\langle I(h) \rangle$ представляет собой среднюю интенсивность эквивалента.

^b $R_{\text{work}} = \frac{\sum |F_o - F_c|}{\sum |F_o|}$, где F_o и F_c представляют собой наблюдаемые и вычисленные амплитуды структурного фактора, соответственно.

^c $R_{\text{free}} = \frac{\sum |F_o - F_c|}{\sum |F_o|}$, вычисленные при помощи набора экспериментальных данных, 5% общих данных, случайно выбранных из наблюдаемых отражений.

Абсолютная стереохимия более сильного соединения A4a в ферментативном и клеточном исследованиях рассматривается как (S)-конфигурация на хиральном атоме углерода, на основании его сокристаллической структуры с белком Bcl-2. Положение связывания A4a отличается от такового у аналога АВТ-199 (структуру соединения смотрите в табл. 3, код Банка белковых структур: 4MAN) с белком Bcl2. По сравнению с аналогом АВТ-199, 2-(2-хлорфенил)-пирролидинильный фрагмент A4a индуцирует различные конформации остатков вокруг р2-кармана Bcl-2, такие как Phe112, Met115, Glu136 и Phe153, что приводит к большему и более плоскому карману на поверхности белка.

Сокристаллическая структура Bcl-2 с F22.

Как показано на фиг. 4 и 5, положение связывания F22 отличается от такового у аналога АВТ-199 (код Банка белковых структур: 4MAN). По сравнению с аналогом АВТ-199, 2-(2-циклопропилфенил)-пирролидинильный фрагмент F22 индуцирует различные конформации остатков вокруг р2-кармана Bcl-2, такие как Asp111, Phe112 и Met115, которые создают дополнительный суб-карман. Гидрофобное взаимодействие между 2-циклопропилфенилом с окружающими остатками способствует большей силе F22.

Как показано на фиг. 6, водный мостик присутствует между атомом азота F22 пирролидинильного кольца и углеродным каркасом Val133 через две молекулы воды в кристаллической структуре. Данный водный мостик способствует более стабильному взаимодействию между F22 и белком Bcl-2, в то же время водный мостик отсутствует между аналогом АВТ-199 и Bcl-2. Как показано на фиг. 7, оптимальное сера-Пи взаимодействие между Met115 и 2-циклопропилфенилом F22 наблюдалось в кристаллической структуре. Аналогичное взаимодействие также можно было наблюдать в кристаллической структуре аналога АВТ-199 (код Банка белковых структур: 4MAN), но взаимодействие в данной кристаллической структуре не было оптимальным.

В целом, на основании кристаллической структуры F22, гидрофобное взаимодействие между циклопропильной группой и индуцированный суб-карманом, водный мостик с Val133 и взаимодействие серы-Пи с Met115 все способствуют большей силе F22.

Очистка белка и сокристаллизация Bcl-2 с F22.

Белок очищали как описано ранее. Раствор белка инкубировали с F22 в молярном соотношении 1:2 в течение 30 мин при 4°C и затем смешивали с резервуарным раствором, содержащим 0,2 М ацетат аммония, 0,1 М Бис-Трис, рН 5,5 и 25% ПЭГ 3350. Сокристаллы получали посредством диффузии паров из висячей капли, культивируемой при 20°C.

Данные рентгеновского анализа и определения структуры.

Нейлоновые петли применяли для сбора сокристаллов и затем кристаллы погружали в резервуарный раствор, дополненный 20% глицеролом, в течение 10 сек. Данные дифракции получали на дифрактометре Home Lab и обрабатывали программой XDS. Фазу распознавали при помощи программы PHASER с применением кристаллической структуры Bcl-2_G10B-a, полученной внутри лаборатории, в качестве поисковой модели молекулярной замены. Phenix.refine применяли для получения твердого тела, TLS, ограниченное уточнение в отношении данных рентгеновского анализа, с последующей ручной коррекцией в программе COOT и дальнейшим уточнением в программе Phenix.refine.

Собранные данные и уточненные статистические значения.

Собранные данные	
Канал синхротронного излучения	Дифрактометр Home lab
Пространственная группа	P 21 21 21
Размеры ячейки (Å)	a=32,91 b=45,73 c=98,95
Углы (°)	$\alpha=90,00$ $\beta=90,00$ $\gamma=90,00$
Разрешение (Å)	41,51-2,60 (2,72-2,60)
Общее число отражений	46305 (5642)
Число уникальных отражений	4831 (561)
Полнота исследования (%)	97,5 (95,4)
Среднее значение резерва	9,6 (10,1)
Rmerge ^a	0,065 (0,478)
I/sigma (I)	28,1 (4,7)
B-фактор Уилсона (Å)	16,14
Уточнение	
Разрешение (Å)	33,58-2,60
Число отражений	4805
Среднеквадратичное отклонение длины связей (Å)	0,003
Среднеквадратичное отклонение углов связей (°)	0,612
R _{work} ^b (%)	18,90
R _{free} ^c (%)	23,20
Средние B-факторы белка	20,74
Карта Рамачандрана (%)	
Подходящие	96,75
Допустимые	3,25
Выбросы	0,00

Значения в круглых скобках относятся к оболочке с наивысшим разрешением.

^a $R_{merge} = \frac{\sum \sum_i |I(h)_i - \langle I(h) \rangle|}{\sum \sum_i I(h)_i}$, где $\langle I(h) \rangle$ представляет собой среднюю интенсивность эквивалента.

^b $R_{work} = \frac{\sum |F_o - F_c|}{\sum |F_o|}$, где F_o и F_c представляют собой наблюдаемые и вычисленные амплитуды структурных факторов, соответственно.

^c $R_{free} = \frac{\sum |F_o - F_c|}{\sum |F_o|}$, вычисленное при помощи набора экспериментальных данных, 5% от общих данных, случайно выбранных из наблюдаемых отражений.

Исследование ингибирования цитохрома P450 в микросомах печени человека.

Метод: Маркерный субстрат, селективный для пяти изоформ (в виде смеси), применяли в качестве меры активности отдельного цитохрома P450 (CYPs) в пуле микросом печени человека, т.е. фенацетин для CYP1A2, диклофенак для CYP2C9, S-мефенитоин для CYP2C19, декстрометорфан для CYP2D6, мидазолам для CYP3A. Тестовые соединения в семи уровнях концентраций, включая нулевой, инкубировали в микросомах печени человека (МПЧ, HLM) вместе с 5 маркерными субстратами (в виде смеси). IC₅₀ определяли при помощи мониторинга снижения активности CYP как функции концентрации тестового соединения и количественно оценивали путем образования продукта при помощи ЖХ-МС/МС. Кетоконазол для CYP3A включали для контроля качества. Все инкубации проводили синглетно. Итоговые условия инкубации приведены ниже.

Компонент реакции	Конечная концентрация
МПЧ	0,1 мг·мл ⁻¹
Буфер	Фосфатный буфер (100 мМ, рН 7,4)
Тестовое соединение	7 точек концентрации, включая нулевую (от приблизительно 0 до приблизительно 30 мкМ или от приблизительно 0 до приблизительно 10 мкМ, согласно инструкции)
Положительный контроль	Кетоконазол для СYP3A (7 точек концентрации, включая нулевую, от приблизительно 0 до приблизительно 0,3 мкМ)
Маркерный субстрат (в виде смеси)	Фенацетин для СYP1A2 (10 мкМ)
	Диклофенак для СYP2C9 (5 мкМ)
	S-мефенитоин для СYP2C19 (30 мкМ)
	Декстрометорфан для СYP2D6 (5 мкМ)
	Мидазолам для СYP3A (2 мкМ)
НАДФН (восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат)	1 мМ
Время инкубации	15 мин
MgCl ₂	3 мМ

Анализ данных: неингибированная фракция активности СYP (фракция с остаточной активностью)

вычисляли как $\frac{(A_M / A_{IS})_t}{(A_M / A_{IS})_0}$, где A_M и A_{IS} обозначают площади пика маркерных метаболитов и IS, соответственно, и "I" и "O" обозначают инкубации в присутствии и в отсутствии тестового соединения, соответственно. IC₅₀ значение тестового соединения определяли посредством аппроксимации кривой неингибированной фракции против концентрации тестового соединения, при помощи следующей четырех-параметрической модели (уравнение Хилла):

$$y = Bottom + \frac{Top - Bottom}{1 + \left(\frac{IC50}{x}\right)^S}$$

где Top, Bottom, S, x и y означают экспериментальную максимальную остаточную ферментативную активность (%), экспериментальную минимальную остаточную ферментативную активность (%), угловой коэффициент, концентрацию тестового соединения и неингибированную фракцию (%), соответственно.

В случае, когда не наблюдается существенного ингибирования в диапазоне концентраций (неингибированная фракция не превышает 50% даже при самой высокой концентрации тестового соединения), IC₅₀ не вычисляли.

Общий критерий для оценки потенциального риска лекарственного взаимодействия (DDI) следующий:

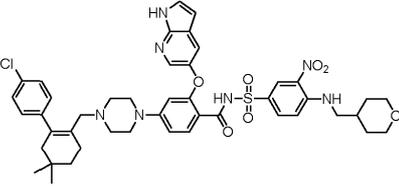
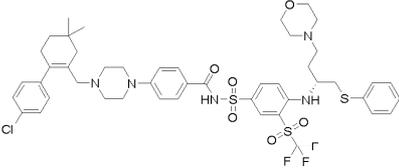
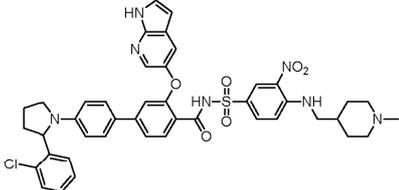
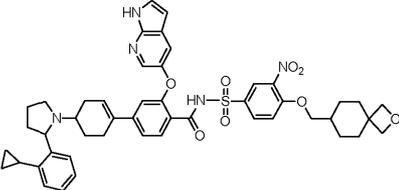
IC₅₀ более 10 мкМ: низкое ингибирование СYP;

IC₅₀ в интервале более мкМ и менее 10 мкМ: среднее ингибирование СYP;

IC₅₀ менее 3 мкМ: высокое ингибирование СYP.

В табл. 4 приведены IC₅₀ цитохрома P450 2C9 для типовых соединений.

Таблица 4

Соединение/пример		СYP 2C9 (IC ₅₀ мкМ)
ABT-199		1,77
ABT-263		1,50
G2		16,8
G12		6,25
G10b-b		6,85
G24b-b		8,21
G35b		8,86
G77-S		17,5
F21		более 30
F26		более 30
F37		15,9
F43		более 30
F44		более 10
F45		8,9
F106		6,3
F107		7,4
G122		более 10
G124		более 10

По сравнению с соединениями ABT-199 (венетоклакс) и ABT-263 (навитоклакс), показывающими высокое ингибирование СYP 2C9, типовые соединения, раскрытые в данном документе, например, соединения G2, G12, G10b-b, G24b-b, G35b, G77-S, F21, F26, F37, F43, F44, F45, F106, F107, G122 и G124 показывали намного более низкое ингибирование СYP 2C9, что свидетельствует о том, что соединения, раскрытые в данном документе, обладают более низким потенциальным риском лекарственного взаимо-

действия (DDI).

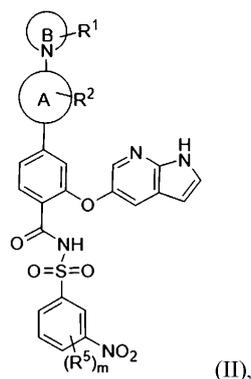
Следует понимать, что если в данном документе упоминается какая-либо публикация предшествующего уровня техники, то такая ссылка не означает признание того, что данная публикация является частью общеизвестных знаний в данной области техники в любой стране.

Раскрытия всех публикаций, патентов, заявок на патент и опубликованных заявок на патент, которые упоминаются в данном документе посредством идентифицирующих ссылок, таким образом включены в данный документ посредством ссылок во всей их полноте.

Хотя вышеупомянутое изобретение описано подробно путем иллюстраций и примера в целях ясности понимания, специалистам в области техники очевидно, что на практике могут быть сделаны определенные незначительные изменения и модификации. Таким образом, описание и примеры не должны рассматриваться как ограничивающие объем данного изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (II)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где кольцо А представляет собой фенильное кольцо, которое представляет собой 1,4-фенилен; или 5-12-членный спирогетероцикл, содержащий один или два гетероатома, выбранных из азота, серы и кислорода в качестве членов кольца;

R^2 в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена или $-C_{1-8}$ -алкила, необязательно замещенного галогеном;

кольцо В представляет собой моноциклический 4-9-членный гетероцикл, содержащий один атом азота в качестве члена кольца, или моноциклический 4-9-членный гетероцикл, содержащий один атом азота и один дополнительный гетероатом, выбранный из группы, состоящей из гетероатомов NH, O, S, SO или SO_2 в качестве членов кольца, причем указанное кольцо В является N-связанным с кольцом А;

R^1 в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из $-C_{1-8}$ -алкила, $-C_{2-8}$ -алкенила, $-C_{2-8}$ -алкинила, циклоалкила, арила или гетероарила; где указанный $-C_{1-8}$ -алкил, $-C_{2-8}$ -алкенил, $-C_{2-8}$ -алкинил, циклоалкил, арил или гетероарил каждый независимо необязательно замещен 1-4 заместителями R^{1d} ,

R^{1d} в каждом случае независимо представляет собой галоген, $-C_{1-8}$ -алкил, $-C_{2-8}$ -алкенил, $-C_{2-8}$ -алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, $-OR^{Ba}$, $-NR^{Ba}R^{Bb}$ или $-NR^{Ba}SO_2R^{Bb}$, где указанный $-C_{1-8}$ -алкил, $-C_{2-8}$ -алкенил, $-C_{2-8}$ -алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил каждый независимо необязательно замещен 1-4 заместителями R^{Bd} ,

R^{Ba} и R^{Bb} каждый независимо представляет собой водород, $-C_{1-8}$ -алкил, $-C_{2-8}$ -алкенил, $-C_{2-8}$ -алкинил или арил, причем каждый из указанных $-C_{1-8}$ -алкила, $-C_{2-8}$ -алкенила, $-C_{2-8}$ -алкинила или арила необязательно замещен $-NH_2$ или $-N(C_{1-6}$ -алкилом)₂;

R^{Bd} в каждом случае независимо представляет собой галоген, оксо, $-C_{1-8}$ -алкил, $-C_{2-8}$ -алкенил, $-C_{2-8}$ -алкинил или циклоалкил, причем каждый из указанных $-C_{1-8}$ -алкила, $-C_{2-8}$ -алкенила, $-C_{2-8}$ -алкинила или циклоалкила необязательно замещен галогеном, гидроксильной или $-C_{1-8}$ -алкиокси;

R^5 представляет собой $-L^5-CyC$,

где L^5 представляет собой прямую связь, $-(CR^aR^b)_t-$ или $-NR^a-$, где t представляет собой число от 1 до 4, и один фрагмент CR^aR^b в $-(CR^aR^b)_t-$ заменен O, S или NR^a ;

CyC представляет собой циклоалкил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями R^{5a} ;

R^{5a} в каждом случае независимо выбран из галогена, оксо, $-OR^{5b}$, $-SR^{5b}$, $-COR^{5b}$, $-SO_2R^{5b}$, $-C(=O)OR^{5b}$, $-C_{1-8}$ -алкила, $-C_{2-8}$ -алкенила, $-C_{2-8}$ -алкинила или гетероцикла;

где R^{5b} представляет собой водород, или $-C_{1-8}$ -алкил, $-C_{2-8}$ -алкенил, или $-C_{2-8}$ -алкинил;

m представляет собой целое число 1; и

R^a и R^b в каждом случае независимо представляют собой водород или $-C_{1-8}$ -алкил; и

где указанный циклоалкил относится к углеводородной группе, выбранной из насыщенных циклических углеводородных групп, включающей моноциклические и полициклические группы, и содержит

от 3 до 12 атомов углерода;

указанный арил относится к фенилу или нафтилу;

указанный гетероарил относится к группе, выбранной из:

5-, 6- или 7-членных ароматических моноциклических колец, содержащих от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода, при этом остальные атомы кольца представляют собой углерод;

8-12-членных бициклических колец, содержащих от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода, при этом остальные атомы кольца представляют собой углерод, и где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, и по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце, и

11-14-членных трициклических колец, содержащих от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода, при этом остальные атомы кольца представляют собой углерод, и где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, и по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце;

указанный гетероцикл, в дополнение к гетероциклилу в определениях кольца А и кольца В, относится к неароматической 4-20-членной гетероциклильной группе, содержащей один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из гетероатомов NH, O, S, SO или SO₂ в качестве членов кольца, при этом остальные члены кольца представляют собой углерод.

2. Соединение по п.1, где гетероцикл относится к 4-9-членным моноциклическим гетероциклильным, 5-14-членным мостиковым гетероциклильным, 5-20-членным спирогетероциклильным и 5-20-членным конденсированным гетероциклильным группам.

3. Соединение по п.1, где полициклическая группа представляет собой бициклическую или трициклическую группу.

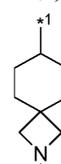
4. Соединение по п.1, где R² представляет собой водород, галоген (например F, Cl или Br) или C₁₋₆-алкил (например метил), необязательно замещенный галогеном (например F, Cl или Br).

5. Соединение по п.1, где кольцо А представляет собой 1,4-фенилен.

6. Соединение по п.1, где кольцо А представляет собой 4-членный/4-членный, 3-членный/5-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/5-членный или 5-членный/6-членный моноспирогетероцикл, содержащий один или два азота или кислорода в качестве членов кольца; пред-



(7-азаспиро[3.5]нонан-2,7-диил),



(2-

почтительно кольцо А представляет собой



азаспиро[3.5]нонан-2,7-диил), (3-азаспиро[5.5]ундекан-3,9-диил) или (2-азаспиро[3.3]гептан-2,6-диил), где *1 относится к положению, присоединенному к кольцу В, и **2 относится к положению, присоединенному к фенильному кольцу.



7. Соединение по п.1, где кольцо В представляет собой азиридин-1-ил, азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, азепан-1-ил или азокан-1-ил, замещенный фенильной группой в положении 2, и причем указанная фенильная группа в положении 2 необязательно замещена R^{1d}, который является таким, как определено в формуле (II).

8. Соединение по п.7, где R¹ выбран из группы, состоящей из -C₁₋₈-алкила, -C₂₋₈-алкенила, -C₂₋₈-алкинила, циклоалкила, арила или гетероарила; где указанный -C₁₋₈-алкил, -C₂₋₈-алкенил, -C₂₋₈-алкинил, циклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен 1-4 заместителями R^{1d}, где R^{1d} представляет собой галоген или -OR^{Ba}, где R^{Ba} представляет собой водород или -C₁₋₈-алкил.

9. Соединение по п.8, где R¹ представляет собой гетероарил, предпочтительно фуранил, более предпочтительно фуран-3-ил.

10. Соединение по п.1, где R^{1d} представляет собой галоген, -C₁₋₈-алкил, -C₂₋₈-алкенил, -C₂₋₈-алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, -OR^{Ba}, -NR^{Ba}R^{Bb} или -NR^{Ba}SO₂R^{Bb}; где указанный -C₁₋₈-алкил, -C₂₋₈-алкенил, -C₂₋₈-алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил каждый независимо необязательно замещен 1-4 заместителями R^{Bd}, которые являются такими, как определено в формуле (II), предпочтительно 1 или 2 заместителями R^{Bd}, которые являются такими, как определено в формуле (II).

11. Соединение по п.1, где R^{1d} представляет собой

-C₁₋₈-алкил, дополнительно необязательно замещенный 1-4 заместителями R^{Bd}, представляющими собой галоген или циклоалкил (например C₃₋₈-циклоалкил, предпочтительно циклопропил); или циклоалкил, дополнительно необязательно замещенный 1-4 заместителями R^{Bd}, представляющими

собой галоген, C_{2-8} -алкинил (предпочтительно этинил) или C_{1-8} -алкил, необязательно замещенный галогеном (предпочтительно CF_3); или

- C_{2-8} -алкенил, представляющий собой проп-1-ен-2-ил; или

- C_{2-8} -алкинил, представляющий собой этинил; или

арил, представляющий собой фенил; или

гетероцикл, представляющий собой моноциклические 4-9-членные гетероциклические группы, содержащие один или два гетероатома, выбранные из азота, или кислорода, или серы в качестве члена кольца, предпочтительно моноциклический 4-6-членный гетероциклический, содержащий один атом кислорода в качестве члена кольца, или моноциклический 6-членный гетероциклический, содержащий один или два атома азота в качестве членов кольца;

гетероарил, предпочтительно тиофенил или фуранил.

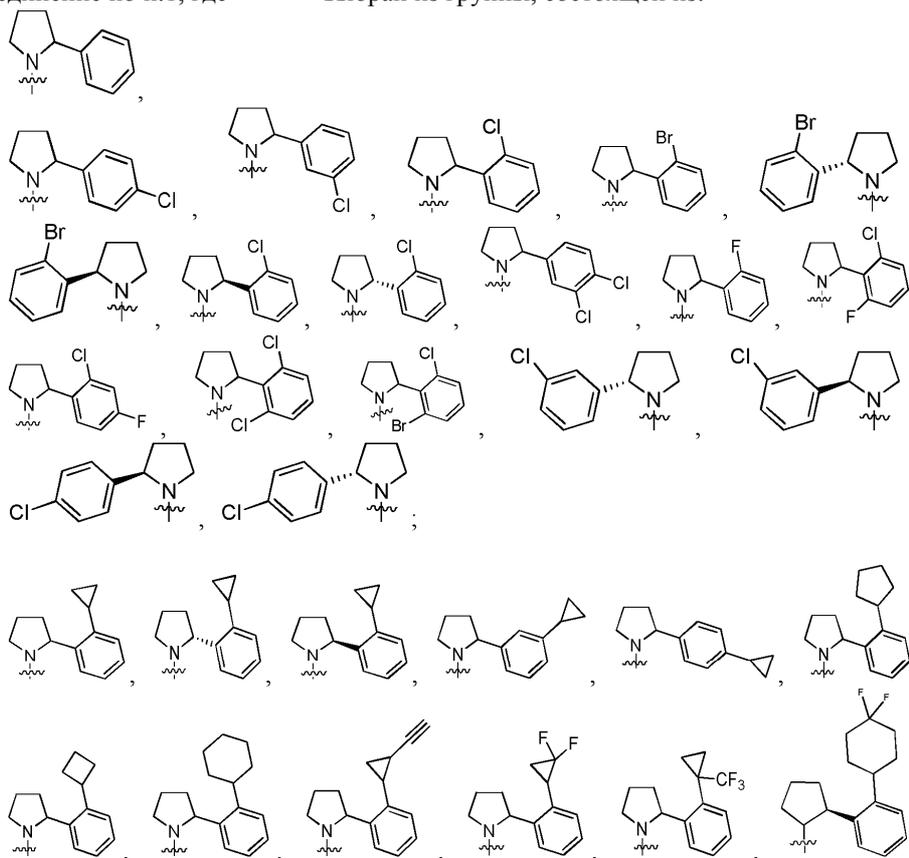
12. Соединение по п.1, где кольцо В представляет собой пирролидин-1-ил, замещенный нафтилом в положении 2.

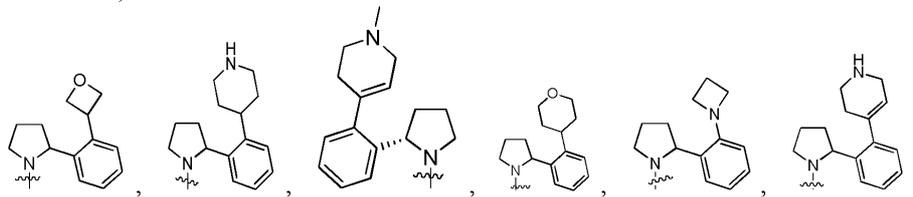
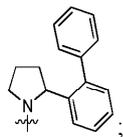
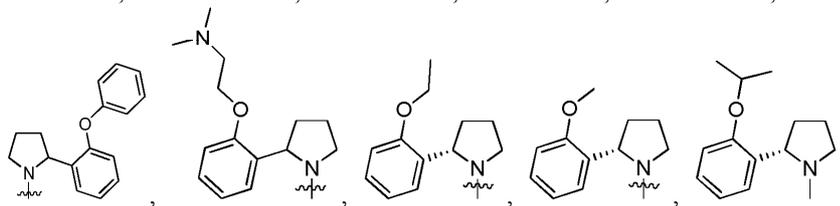
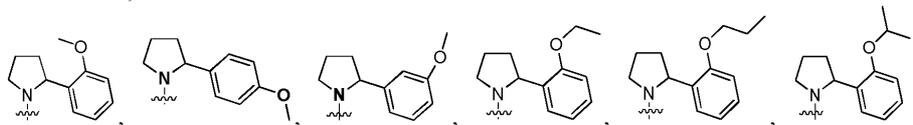
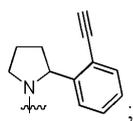
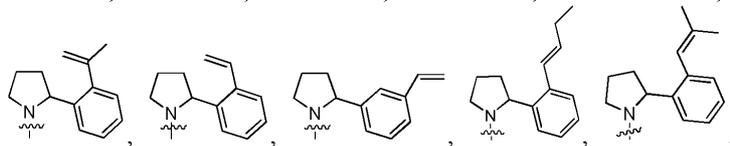
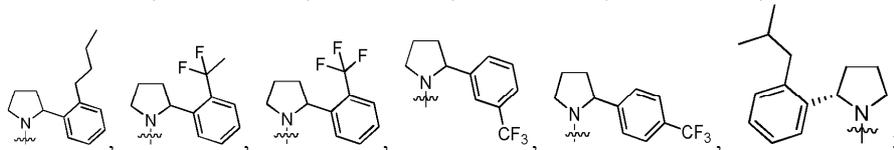
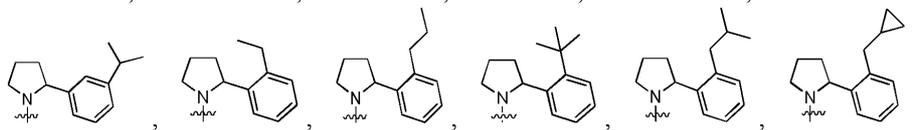
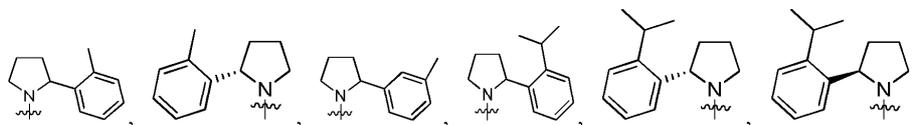
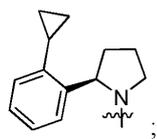
13. Соединение по п.1, где кольцо В представляет собой пирролидин-1-ил, замещенный гетероарильной группой в положении 2.

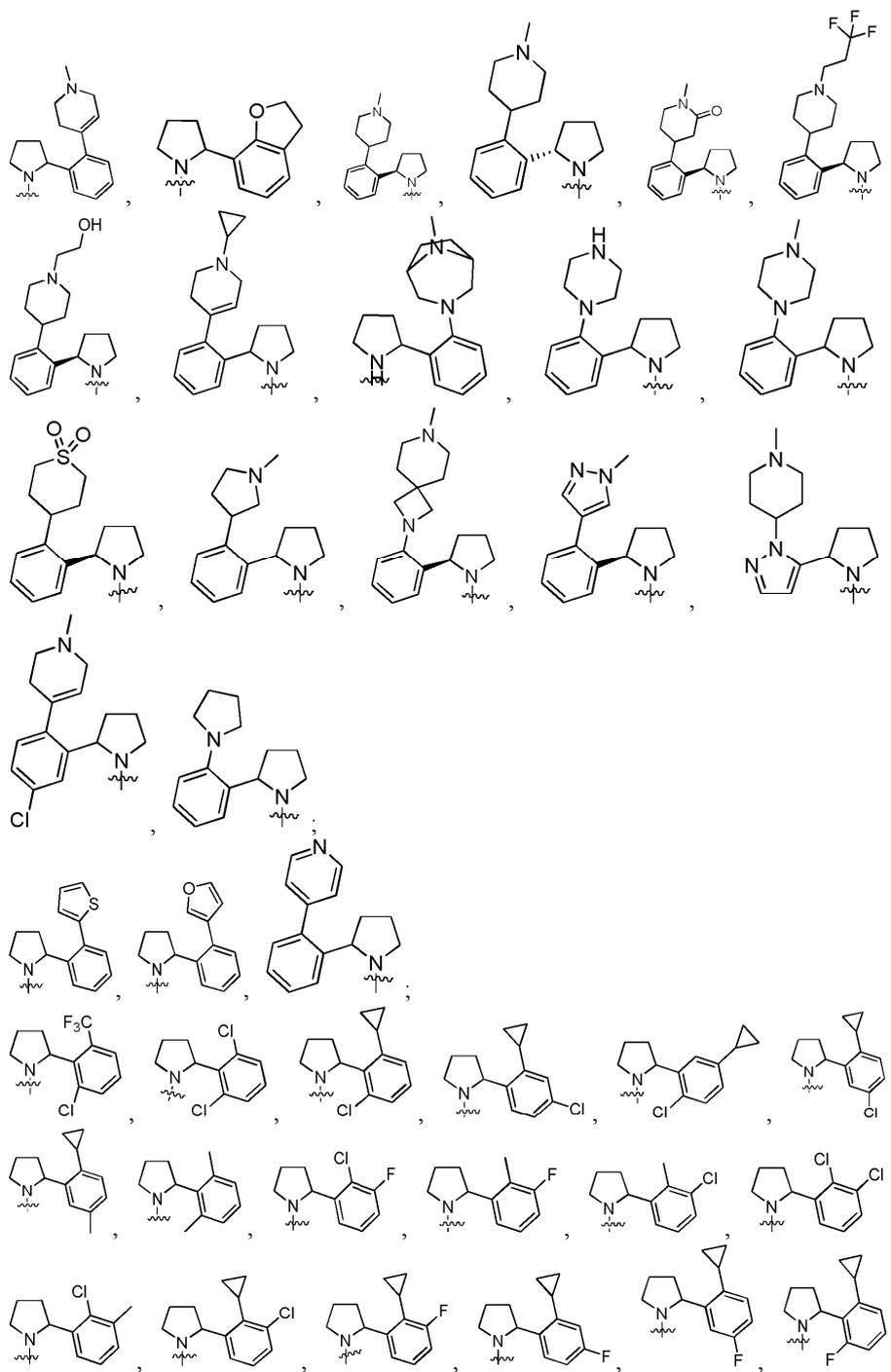
14. Соединение по п.1, где кольцо В представляет собой пирролидин-1-ил, замещенный $-C_{1-8}$ -алкилом, $-C_{2-8}$ -алкенилом или $-C_{2-8}$ -алкинилом, предпочтительно замещенным $-C_{1-8}$ -алкилом, $-C_{2-8}$ -алкенилом или $-C_{2-8}$ -алкинилом в положении 2, каждый из указанных $-C_{1-8}$ -алкила, $-C_{2-8}$ -алкенила или $-C_{2-8}$ -алкинила не замещен или замещен фенильной группой, причем указанная фенильная группа необязательно замещена галогеном или C_{3-8} -циклоалкилом (предпочтительно циклопропилом).

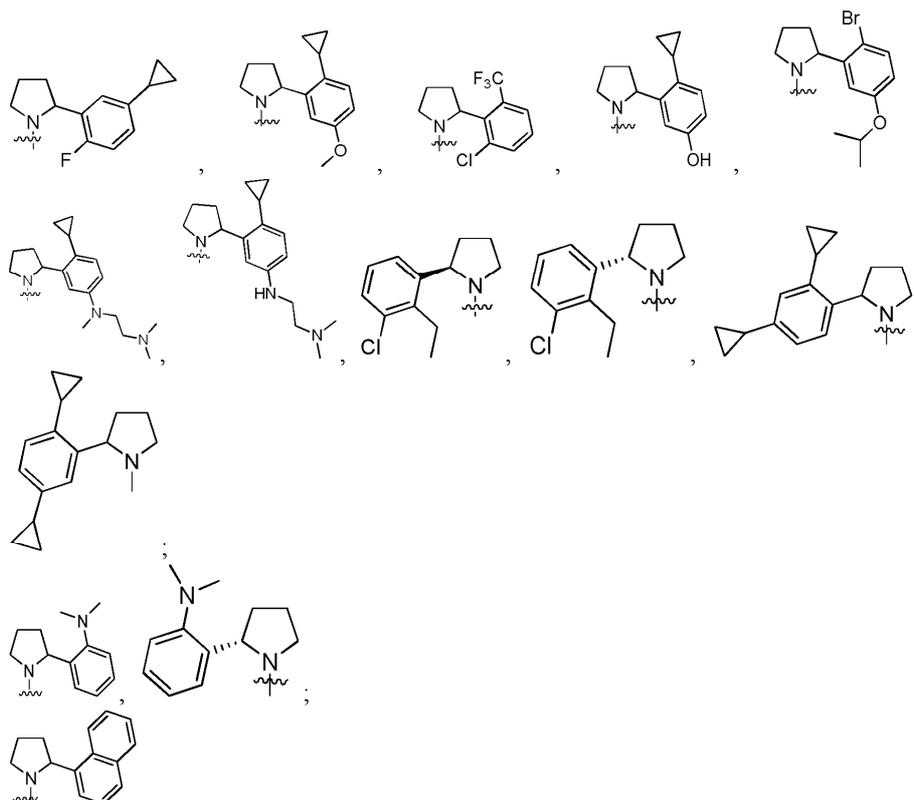
15. Соединение по п.14, где кольцо В представляет собой пирролидин-1-ил, замещенный метилом, этинилом или этинилом, каждый из которых необязательно замещен фенильной группой, необязательно замещенной как указано выше.

16. Соединение по п.1, где  выбран из группы, состоящей из:

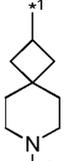
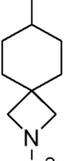


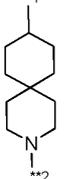
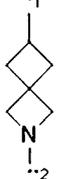






17. Соединение по п.1, где кольцо В представляет собой 2-замещенную пирролидин-1-ильную группу, кольцо А представляет собой 1,4-фениленовое кольцо или 5-12-членный спирогетероцикл, содержащий один или два гетероатома, выбранных из азота, серы и кислорода в качестве членов кольца; предпочтительно кольцо А представляет собой 4-членный/4-членный, 3-членный/5-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/5-членный или 5-членный/6-членный моноспирогетероцикл, содержащий один или два азота или кислорода в качестве членов кольца; более предпоч-

тительно кольцо А представляет собой  (7-азаспиро[3.5]нонан-2,7-диил),  (2-

азаспиро[3.5]нонан-2,7-диил),  (3-азаспиро[5.5]ундекан-3,9-диил) или  (2-азаспиро[3.3]гептан-2,6-диил), где *1 относится к положению, присоединенному к кольцу В, и **2 относится к положению, присоединенному к фенильному кольцу.

18. Соединение по п.1, где кольцо В представляет собой 2-(замещенный фенил)пирролидин-1-ильную группу, кольцо А представляет собой 1,4-фениленовое кольцо или 7-азаспиро[3.5]нонан-2,7-диил, 2-азаспиро[3.5]нонан-2,7-диил, 3-азаспиро[5.5]ундекан-3,9-диил или 2-азаспиро[3.3]гептан-2,6-диил.

19. Соединение по п.1, где кольцо В представляет собой 2-(2-замещенный фенил)пирролидин-1-ильную или 2-(3-замещенный фенил)пирролидин-1-ильную группу, кольцо А представляет собой 1,4-фениленовое кольцо или 7-азаспиро[3.5]нонан-2,7-диил, 2-азаспиро[3.5]нонан-2,7-диил, 3-азаспиро[5.5]ундекан-3,9-диил или 2-азаспиро[3.3]гептан-2,6-диил, где указанная фенильная группа в положении 2 пирролидин-1-ила замещена 1-4 заместителями R^{ld}, которые являются такими, как определено в формуле (II).

20. Соединение по п.1, где кольцо В представляет собой 2-(2-замещенный фенил)пирролидин-1-ильную или 2-(3-замещенный фенил)пирролидин-1-ильную группу, кольцо А представляет собой 1,4-циклогексеновое кольцо, или 1,4-циклогекс-3-енил, или 1,4-циклогекс-2-енил, или 1,4-циклогекс-1-енил, или 7-азаспиро[3.5]нонан-2,7-диил, 2-азаспиро[3.5]нонан-2,7-диил, 3-азаспиро[5.5]ундекан-3,9-

диил или 2-азаспиро[3.3]гептан-2,6-диил, где указанная фенильная группа в положении 2 пирролидин-1-ила замещена 1-4 заместителями R^{1d} , которые являются такими, как определено в формуле (II).

21. Соединение по п.19, где L представляет собой прямую связь, $-(CH_2)_{1,4}$ -, $-O-(CH_2)_{1,3}$ -, $-NH-(CR^aR^b)-(CH_2)_2$ - или $-NH$ -.

22. Соединение по п.1, где СуС представляет собой циклоалкил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями R^{5a} ;

R^{5a} независимо выбран из галогена, оксо, $-OR^{5b}$, $-COR^{5b}$, $-SO_2R^{5b}$, $-C_{1,8}$ алкила, $-C_{2,8}$ алкинила или гетероцикла;

где R^{5b} представляет собой водород или $-C_{1,8}$ -алкил.

23. Соединение по п.22, где СуС представляет собой циклоалкил, выбранный из моноциклического



$C_{3,8}$ -циклоалкила или мостикового циклоалкила (), каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями R^{5a} .

24. Соединение по п.23, где СуС представляет собой циклопентил или циклогексил, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями R^{5a} .

25. Соединение по п.22, где СуС представляет собой моноциклические 4-6-членные гетероциклические группы, содержащие один гетероатом азота, или кислорода, или серы в качестве члена кольца.

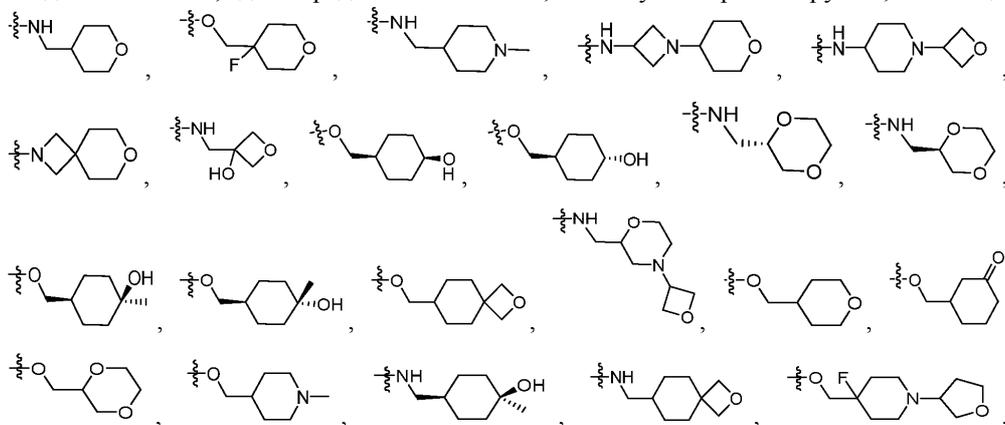
26. Соединение по п.25, где СуС выбран из оксетан-2-ила, оксетан-3-ила, тетрагидрофуран-4-ила, тетрагидрофуран-2-ила, тетрагидрофуран-3-ила, тетрагидропиран-2-ила, тетрагидропиран-3-ила, тетрагидропиран-4-ила, азетидин-3-ила, азетидин-2-ила, пирролидин-2-ила, пирролидин-3-ила, пиперидин-4-ила пиперидин-2-ила и пиперидин-3-ила.

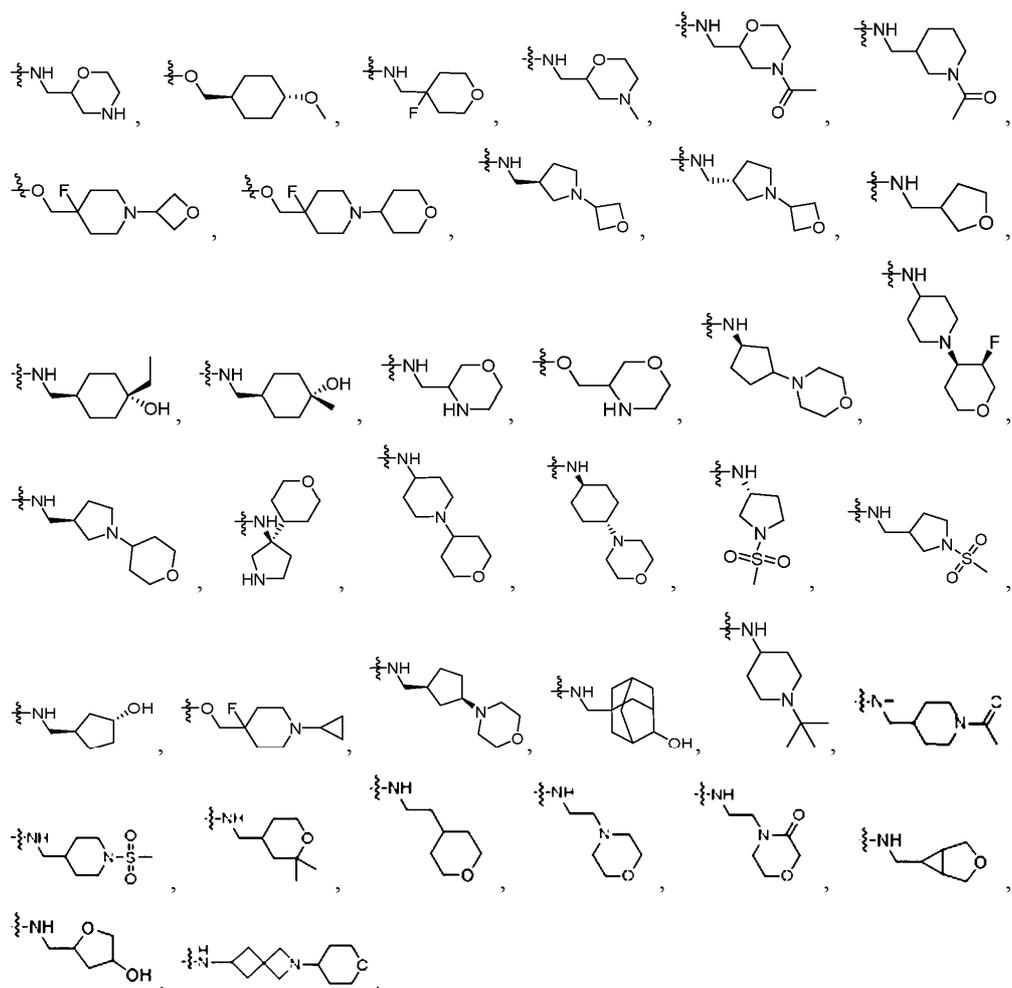
27. Соединение по п.25, где СуС представляет собой моноциклическую 6-членную гетероциклическую группу, содержащую два гетероатома, выбранные из кислорода и азота в качестве членов кольца.

28. Соединение по п.27, где СуС представляет собой 1,3-диоксан-2-ил, 1,3-диоксан-4-ил, 1,4-диоксан-2-ил, морфолин-1-ил, морфолин-2-ил или морфолин-3-ил.

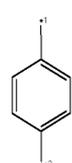
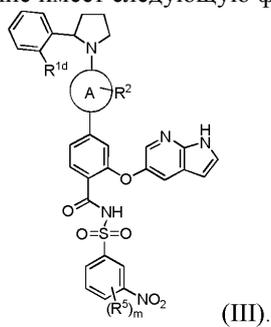
29. Соединение по п.22, где R^{5a} независимо выбран из галогена, оксо, $-OR^{5b}$, $-COR^{5b}$, $-SO_2R^{5b}$, $-C_{1,8}$ -алкила, $-C_{2,8}$ -алкинила или моноциклической 4-9-членной гетероциклической группы, содержащей один или два гетероатома, выбранных из гетероатома азота, или кислорода, или серы в качестве членов кольца.

30. Соединение по п.1, где m представляет собой 1, и $-L^5$ -СуС выбран из группы, состоящей из:

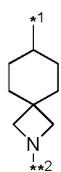




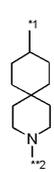
31. Соединение по п.1, где соединение имеет следующую формулу (III)



32. Соединение по п.1, где кольцо А представляет собой



(2-азаспиро[3.5]нонан-2,7-диил),



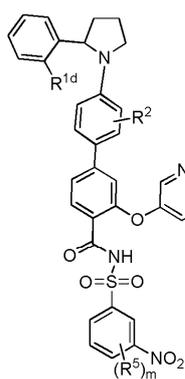
(3-азаспиро[5.5]ундекан-3,9-диил),



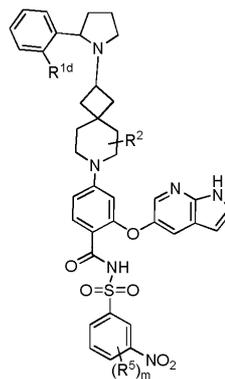
(2-азаспиро[3.3]гептан-2,6-диил),

где *1 относится к положению, присоединенному к пирролидинильному кольцу, и **2 относится к положению, присоединенному к фенильному кольцу.

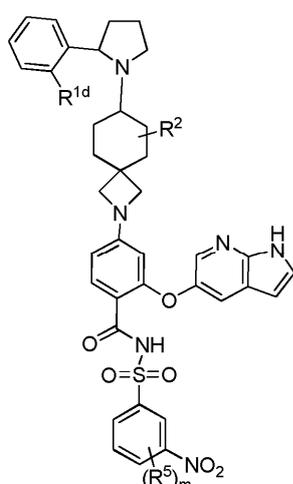
33. Соединение по п.32, где соединение представлено следующими подформулами (III-A), (III-B), (III-C), (III-D) или (III-E)



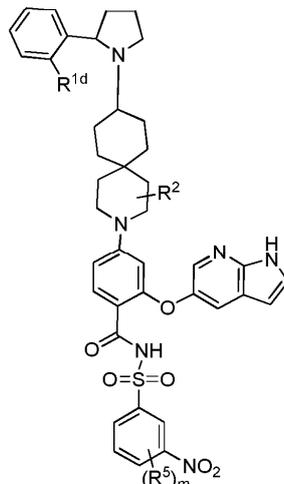
(III-A),



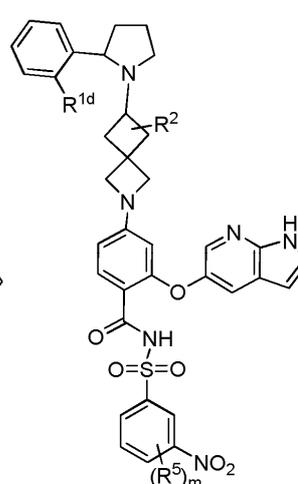
(III-B),



(III-C),



(III-D),

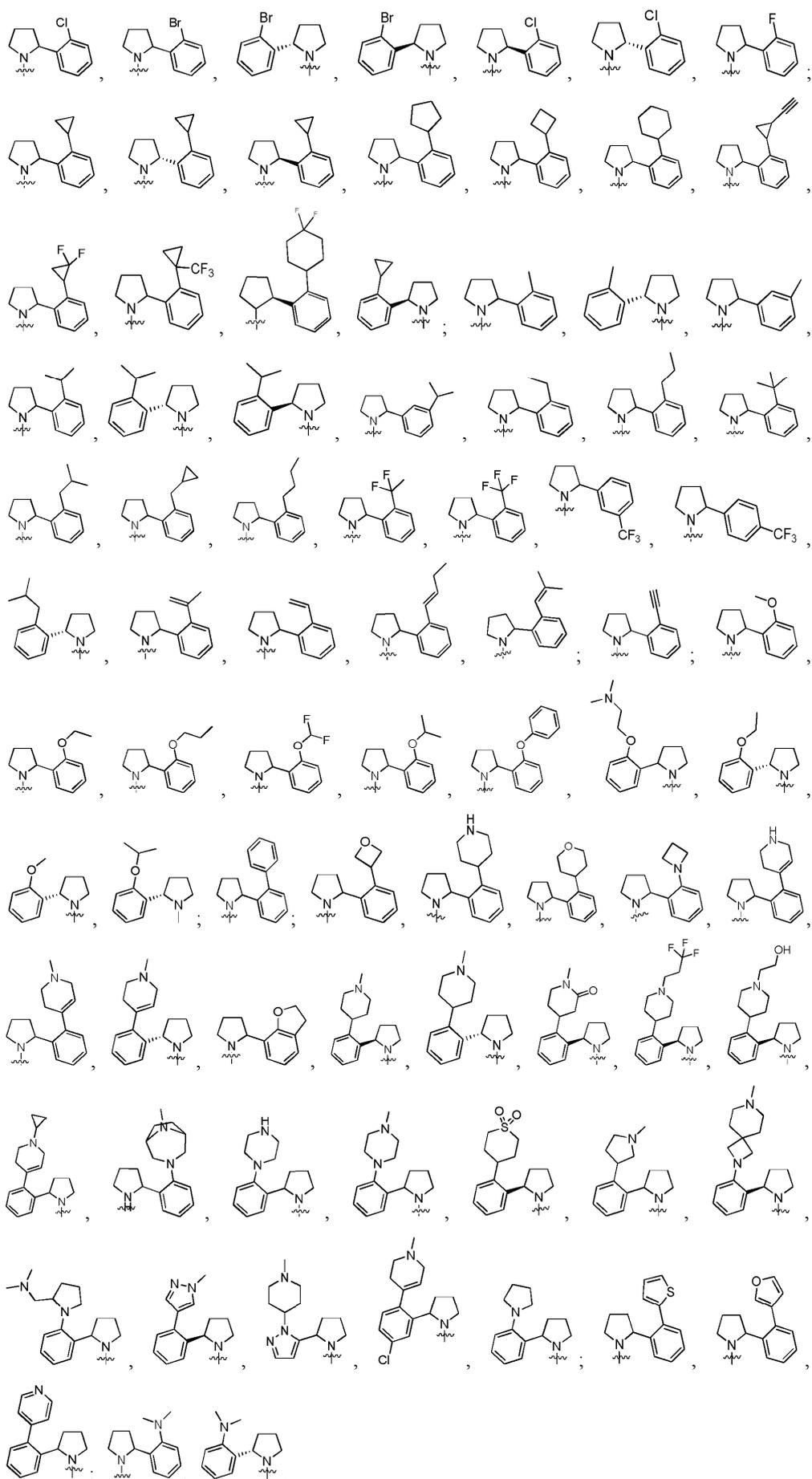


(III-E),

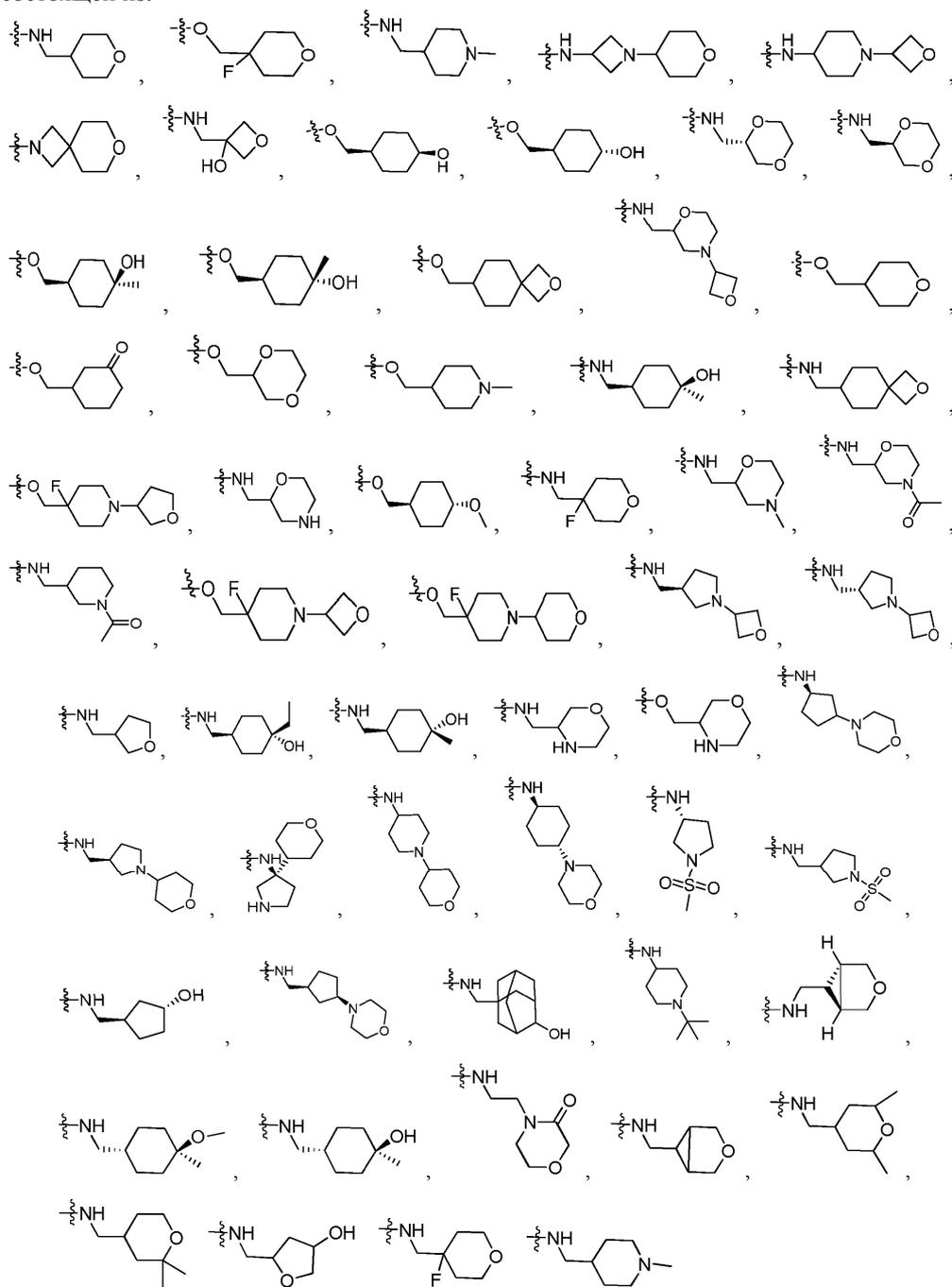
где переменные R^{1d} , R^2 , R^5 и m являются такими, как определено в формуле (II).

34. Соединение по п.1, где R^{1d} представляет собой метил, этил, изопропил, пропил или метоксиметил, или два метила в положении фенильного кольца; или пропенил; или циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил; или этокси или изопропокси; или амино или диметиламино.

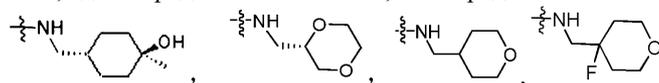
35. Соединение по п.31 или 32, где 2-(2-замещенный фенил)пирролидин-1-ильный фрагмент в качестве кольца В выбран из группы, состоящей из:



группы, состоящей из:



37. Соединение по п.36, где m представляет собой 1, и R^5 представляет собой



38. Соединение, выбранное из:

- 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-4'-(2-фенилпирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;
- 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(4-хлорфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;
- 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(3-хлорфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;
- 3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-хлорфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;
- (S)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-хлорфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;
- (R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-хлорфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-

бифенил]-4-карбоксамид;

(R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-(((4-(4-(цис)-((диметил(оксо)-16-сульфанилиден)амино)циклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-(((4-(4-(транс)-((диметил(оксо)-16-сульфанилиден)амино)циклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(S)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)-4,4-дифторпирролидин-1-ил)-N-(((4-(((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(R)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)-4,4-дифторпирролидин-1-ил)-N-(((4-(((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)-4-(трифторметил)-пирролидин-1-ил)-N-(((4-(((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

4'-(R)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-3-((6-фтор-1H-индол-4-ил)окси)-N-(((4-(((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-3-(пиразоло[4,3-b]пирроло[3,2-e]пиридин-1(5H)-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-3-(5-(гидроксиметил)пиразоло[4,3-b]пирроло[3,2-e]пиридин-1(5H)-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-(((4-(4-морфолино-1-(фенилтио)бутан-2-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-(((4-(4-морфолино-1-(фенилтио)бутан-2-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-(((4-(4-морфолино-1-(фенилтио)бутан-2-ил)амино)-3-(трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид; или

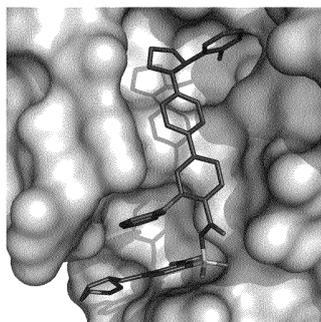
4'-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-N-(((4-(4-морфолино-1-(фенилтио)бутан-2-ил)амино)-3-(трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)-2',3',4',5'-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид,

или его фармацевтически приемлемая соль.

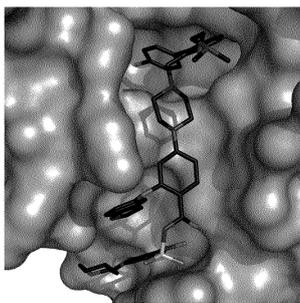
39. Способ лечения заболеваний, связанных с нарушением регуляции апоптоза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-38 или его фармацевтически приемлемой соли.

40. Способ по п.39, где заболевание, связанное с нарушением регуляции апоптоза, представляет собой нейродегенеративное состояние, пролиферативные заболевания и протромботические состояния.

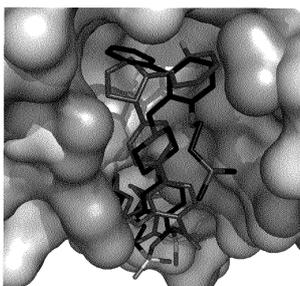
41. Фармацевтическая композиция для ингибирования активности Bcl-2, содержащая соединение по любому из пп.1-38 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.



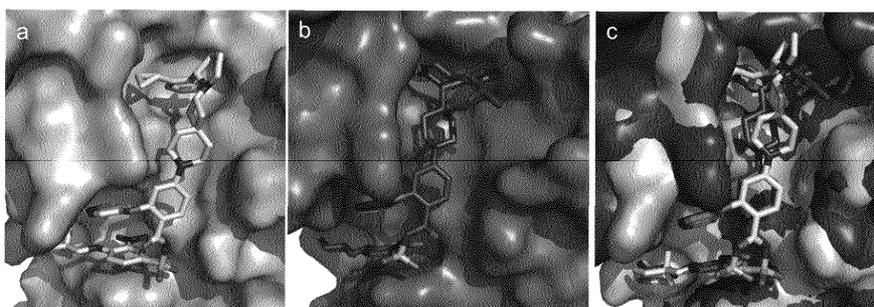
Фиг. 1



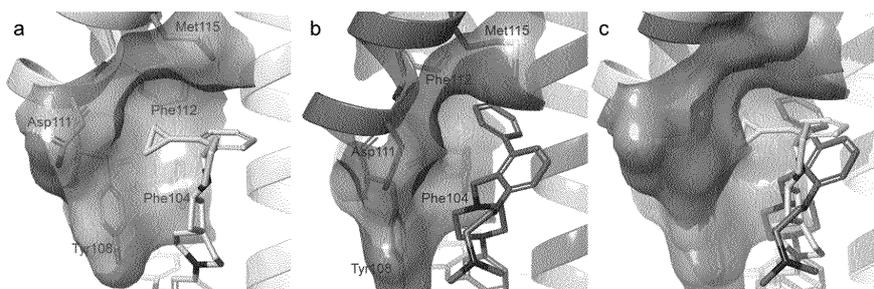
Фиг. 2



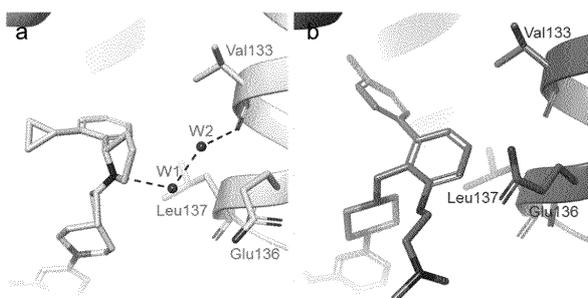
Фиг. 3



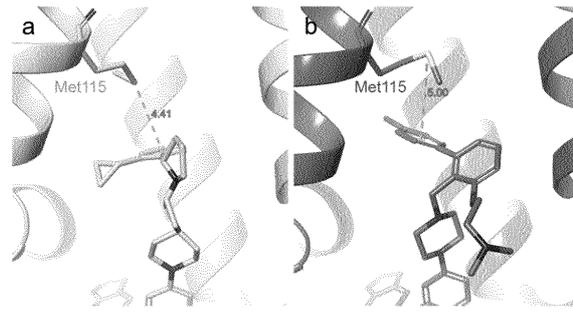
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7

